

Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	27. november 2014	Version: 1.1 Dok.nr: 144032 Offentliggjort: April 2015

1 Formål

Formålet med aktuelle baggrundsnotat er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC). RADS har valgt at fokusere arbejdet på de patienter, som har stadium IV-sygdom på diagnostetidspunktet.

Herunder at danne basis for lægemiddelrekommandationen ved en beskrivelse af, hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede.

2 RADS anbefalinger

1. linje ikke-planocellulær histologi

Patienter med EGFR-aktiverende mutationer

RADS anbefaler afatinib, erlotinib og gefitinib som ligestillede førstevalg.

Patienter uden EGFR-aktiverende mutationer

Induktionsbehandling

RADS anbefaler cisplatin + vinorelbine og cisplatin + pemetrexed som ligestillede førstevalg til patienter i performance status (PS) 0-1. Til patienter i PS 2 anbefaler RADS carboplatin + vinorelbine.

Vedligeholdelsesbehandling

Til patienter i PS 0-1 anbefaler RADS vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed, bevacizumab eller en kombination af pemetrexed og bevacizumab.

1. linje planocellulær histologi

Patienter uden EGFR-aktiverende mutationer

RADS anbefaler carboplatin + vinorelbine.

2. linje ikke-planocellulær histologi

Patienter behandlet med TKI i 1. linje

RADS anbefaler, at alle patienter behandlet med TKI i 1.linje skal tilbydes en platin-dublet og vedligeholdelsesbehandling, svarende til anbefalingerne for 1. linjebehandling af ikke-planocellulære patienter uden EGFR-aktiverende mutationer.

Patienter der ikke er behandlet med pemetrexed i 1. linje

RADS anbefaler pemetrexed monoterapi.

Patienter der er behandlet med pemetrexed i 1. linje

RADS anbefaler docetaxel monoterapi.

Patienter med ALK-translokation

RADS anbefaler crizotinib monoterapi.

2.linje planocellulær histologi

Patienter med planocellulær histologi

RADS anbefaler docetaxel monoterapi.

3 Baggrund

3.1 Introduktion

Ikke-småcellet lungecancer behandles på de onkologiske afdelinger på Rigshospitalet, Herlev, Hillerød, Bornholm, Roskilde, Næstved, Odense, Vejle, Aarhus, Herning og Aalborg. Afhængigt af stadium er behandlingen enten med kurativt sigte eller pallierende, og består af operation, radioterapi eller medicinsk behandling – eller en kombination af disse. Patienter i stadium IV behandles udelukkende palliativt og hovedsageligt medicinsk. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG) har i 2013 publiceret et referenceprogram, der beskriver behandlingen af lungecancer i alle stadier [1].

3.2 Patientgrundlag

Omkring 4.200 danskere diagnosticeres med lungecancer årligt (NORDCAN databasen) og dermed er lungecancer en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark. Af de diagnosticerede har ca. 85 % ikke-småcellet lungecancer (NSCLC). RADS estimerer, at gruppen med stadium IV sygdom udgør ca. 2.200 – 2.500 patienter årligt. Heraf har ca. 25 % tumor af planocellulær (squamous) histologi og ca. 75 % af ikke-planocellulær (non-squamous) histologi. Langt de fleste af disse er adenocarcinomer. Ca. 5 % er storcellede carcinomer, og 5-10 % er blandingshistologier og sjældne undertyper. Endelig kan forskellige tumormarkører være af betydning for behandlingen; EGFR-aktiverende mutationer findes hos ca. 10 % af alle adenocarcinomer, mens ALK- translokation findes hos 3-5 % af alle adenocarcinomer.

4 Lægemidler

RADS har vurderet nedenstående lægemidler.

Platiner

carboplatin (L01XA02)

cisplatin (L01XA01)

3. generationskemoterapeutika

docetaxel (L01CD02) – godkendt som monoterapi

gemcitabin (L01BC05) – godkendt i kombination med cisplatin

paclitaxel (L01CD01) – godkendt i kombination med cisplatin

pemetrexed (L01BA04) – godkendt til patienter med tumor af ikke-planocellulær histologi i kombination med cisplatin eller som monoterapi

vinorelbine (L01CA04) - godkendt i kombination med carboplatin eller cisplatin

Angiogenesehæmmere

bevacizumab (L01XC07) – godkendt til patienter med tumor af ikke-planocellulær histologi

Tyrosinkinasehæmmere (TKI)

afatinib (L01XE13) – godkendt til patienter med EGFR-aktiverende mutationer

crizotinib (L01XE16) – godkendt til 2.linjebehandling af patienter med ALK-translokation.

erlotinib (L01XE03) – godkendt til patienter med og uden EGFR-aktiverende mutationer

gefitinib (L01XE02) - godkendt til patienter med EGFR-aktiverende mutationer

5 Metode

RADS Fagudvalg arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

5.1 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Patienter

RADS har overordnet besluttet at vurdere den medicinske 1. og 2. linjebehandling af patienter med stadium IV-sygdom, som ikke har betydende ko-morbiditet, svarende til ca. 80 % af den samlede population af patienter med stadium IV-sygdom.

Patientgruppen kan yderligere inddeles i nedenstående undergrupper, til hvilke de nævnte interventioner vurderes.

1.linje – patientgrupper og vurderede interventioner

Patienter med tumor af ikke-planocellulær (non-squamous) histologi med EGFR-aktiverende mutationer

- afatinib/erlotinib/gefitinib til progression

Patienter med tumor af ikke-planocellulær (non-squamous) histologi uden EGFR-aktiverende mutationer

- induktionsbehandling med cisplatin/carboplatin + gemcitabin/paclitaxel/pemetrexed/vinorelbine i 4 serier
- vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab (continuation maintenance)/pemetrexed (continuation eller switch maintenance)/bevacizumab + pemetrexed (kombination af continuation og switch maintenance)/bevacizumab + pemetrexed + erlotinib (kombination af continuation og switch maintenance) til progression eller uacceptabel toksicitet

Patienter med tumor af planocellulær (squamous) histologi

- induktionsbehandling med cisplatin/carboplatin + gemcitabin/paclitaxel/vinorelbine i 4 serier

2.linje – patientgrupper og vurderede interventioner

Patienter med tumor af ikke-planocellulær (non-squamous) histologi og behandlet med TKI i 1. linje

- induktionsbehandling med cisplatin/carboplatin + gemcitabin/paclitaxel/pemetrexed/vinorelbine i 4 serier
- vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab (continuation maintenance)/pemetrexed (continuation eller switch maintenance)/bevacizumab + pemetrexed (kombination af continuation og switch maintenance)/bevacizumab + pemetrexed + erlotinib (kombination af continuation og switch maintenance) til progression eller uacceptabel toksicitet

Patienter med tumor af ikke-planocellulær (non-squamous) histologi og behandlet uden pemetrexed i 1. linje

- docetaxel/erlotinib/pemetrexed til progression eller uacceptabel toksicitet

Patienter med tumor af ikke-planocellulær (non-squamous) histologi og behandlet med pemetrexed i 1. linje

- docetaxel/erlotinib til progression eller uacceptabel toksicitet

Patienter med tumor af ikke-planocellulær (non-squamous) histologi med ALK-translokation, uanset behandling i 1. linje

- crizotinib til progression eller uacceptabel toksicitet

Patienter med tumor af planocellulær (squamous) histologi, uanset behandling i 1. linje

- docetaxel/erlotinib til progression eller uacceptabel toksicitet

Kritiske effektmål

For alle patientgrupper og interventioner er de kritiske effektmål:

- tid til progression (Progression Free Survival, PFS)
- overlevelse (Overall Survival, OS)
- livskvalitet (Quality of Life, QoL)
- toksicitet (afbrydelse af behandling pga. bivirkninger *eller* opståen af grad 3-4 bivirkninger (National Cancer Institute Common Terminology Criteria (CTC)))

RADS anerkender, at OS er en vanskelig effektparameter at vurdere i 1. linjestudier pga. muligheden for effekt af behandling i efterfølgende linjer (cross-over).

Livskvalitet er en væsentlig parameter for valg af behandling. Det er dog med de eksisterende skalaer vanskeligt at påvise forbedret livskvalitet ved brug af nye interventioner; RADS har vægtet, at der ikke er påvist forringelser af livskvaliteten ved interventionerne.

RADS har valgt at fokusere på svær toksicitet i form af grad 3/4 bivirkninger eller afbrydelse af behandlingen pga bivirkninger ved vurderingen af interventionerne.

5.2 Litteratursøgning og – udvælgelse

RADS har i januar 2014 foretaget en litteratursøgning i PubMed og Medline på følgende søgetermer: "lægemiddelstoffets navn" og "NSCLC stage IV/advanced/metastatic". Søgningen blev begrænset til at omfatte randomiserede, kontrollerede undersøgelser og metaanalyser heraf, som er publiceret efter peer-review.

TKI

Ved søgning på TKI'erne afatinib, erlotinib og gefitinib identificerede RADS 141 referencer. Herefter blev ikke-engelsksprogede artikler, undersøgelser af farmakokinetiske og andre endpoints, som ikke var relevante for denne opgave, undersøgelser af TKI anvendt i sammenhænge, der ikke er godkendt i Danmark, samt undersøgelser, hvor ikke alle patienters mutationsstatus var kendt, sorteret fra. Desuden supplerede RADS listen på baggrund af gennemgang af referencelister i reviews og guidelines. Dette resulterede i 7 primærartikler [2-8], som anbefalingerne vedr. TKI i 1. linje er baseret på. Desuden fandt RADS 4 artikler, som anbefalingerne vedr. erlotinib som vedligeholdelses- og 2. linje behandling er baseret på [21; 23-25].

Kemoterapeutika

Ved søgning på de kemoterapeutiske midler cisplatin, carboplatin, docetaxel, paclitaxel, pemetrexed og vinorelbine identificerede RADS 67 referencer. Herefter blev ikke-engelsksprogede artikler, undersøgelser af kemoterapi anvendt i andre kombinationer end dem, der er godkendt i Danmark, samt undersøgelser af farmakokinetiske og andre endpoints, som ikke var relevante for denne opgave, sorteret fra. I de tilfælde, hvor der forelå direkte sammenligninger, frasorterede RADS også placebokontrollerede undersøgelser. Desuden blev listen suppleret på baggrund af gennemgang af referencelister i reviews og guidelines. Dette resulterede i 10 artikler, som anbefalingerne vedr. kemoterapi i 1. og 2. linje er baseret på [9-14; 22-25]. Desuden fandt RADS 2 artikler, som anbefalingerne vedr. pemetrexed som vedligeholdelsesbehandling er baseret på [18-19] og 1 artikel, som anbefalingen vedr. bevacizumab + pemetrexed er baseret på [20].

Bevacizumab

Ved søgning på bevacizumab identificerede RADS 68 referencer. Herefter blev ikke-engelsksprogede artikler, samt undersøgelser af farmakokinetiske og andre endpoints, som ikke var relevante for denne opgave, sorteret fra. Desuden blev listen suppleret på baggrund af gennemgang af referencelister i reviews og guidelines. Dette resulterede i 3 artikler, som anbefalingerne vedr. bevacizumab er baseret på [15-17] og 1 artikel, som anbefalingen vedr. bevacizumab + pemetrexed er baseret på [20].

Crizotinib

Ved søgning på crizotinib identificerede RADS 5 referencer. Herefter blev ikke-engelsksprogede artikler, undersøgelser af crizotinib anvendt i sammenhænge, der ikke er godkendt i Danmark, samt undersøgelser af farmakokinetiske og andre endpoints, som ikke var relevante for denne opgave, sorteret fra. Desuden blev listen suppleret på baggrund af gennemgang af referencelister i reviews og guidelines. Dette resulterede i 1 artikel, som anbefalingerne vedr. crizotinib er baseret på [26].

6 Vurdering af lægemidlerne

I det følgende præsenteres værdier og præferencer, compliance-/conveniencemæssige forhold, aspekter vedr. lægemiddelhåndteringen samt de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger.

6.1 Værdier og præferencer

Mht. patientrelaterede outcomes (Quality of Life, QoL) er data ikke systematisk rapporteret og det har derfor ikke været muligt at vurdere resultater herom.

6.2 Compliance/convenience

De fleste kemoterapeutika gives intravenøst, men stoffet vinorelbine findes til både intravenøs og oral administration. RADS foretrækker ud fra et convenience-synspunkt (både for afdelinger og patienter) at anvende den orale formulering af vinorelbine frem for den intra-venøse, idet denne formulering ikke kræver præmedicinering eller fremmøde på hospitalet og derfor samlet set belaster både patient og sygehusvæsenet mindre.

I 2008 blev et studie af patienternes præference publiceret [27]. Studiet var designet til at vurdere patientpræference vedrørende oral og intravenøs vinorelbine. 61 patienter med NSCLC stadium IV blev randomiseret i et "cross over" studie, hvor patienterne enten startede med 2 behandlingsserier med iv carboplatin dag 1 og iv vinorelbine dag 1 og 8, med efterfølgende 2 serier med iv carboplatin dag 1 men oral navelbine dag 1 og dag 8, eller omvendt. Hvis der efter 4 serier var indikation for at fortsætte med behandlingen, kunne patienterne selv vælge om de ønskede oral eller intravenøs behandling. 43 patienter var evaluerbare vedrørende præference for oral eller intravenøs formulering af vinorelbine. 32 af disse foretrak den orale formulering, dvs. 3/4 af patienterne. Årsagerne var færre bivirkninger samt mindre påvirkning af livskvalitet. Kliniske outcomes var sammenlignelige med andre typer kombinationskemoterapi til NSCLC.

6.3 Håndtering af lægemidlerne

Det er mere tidskrævende at administrere en cisplatin-infusion end en carboplatin-infusion, bl.a. fordi patienten inden en cisplatin-infusion skal hydreres. For nogle afdelinger betyder dette, at cisplatin med de nuværende rutiner og arbejds gange ikke anvendes rutinemæssigt til alle de patienter med stadium IV NSCLC, som i øvrigt opfylder kriterierne for behandling med cisplatin.

6.4 Effekt og bivirkninger

Resultaterne fra de vurderede studier er gengivet i bilag 1, tabel 1-5. Generelt er der mangel på head-to-head sammenligninger, og RADS har derfor været nødt til at anskue lægemidlerne på tværs af studier. RADS' konklusioner skal derfor læses med forbehold for de usikkerheder, der ligger i denne fremgangsmåde. Et review opridser f.eks. de metodologiske forskelle mellem studierne vedr. erlotinib og gefitinib til EGFR-muterede, og maner til forsigtighed ved indirekte sammenligning [28].

1. linje ikke-planocellulær histologi

Patienter med EGFR-aktiverende mutationer

RADS anbefaler afatinib, erlotinib og gefitinib som ligestillede førstevalg.

De tre 1.linje-TKI'er er ikke direkte sammenlignet, men RADS vurderer, at de er lige effektive (moderat evidensniveau). Tilsvarende vurderer RADS, at bivirkningstyngden for erlotinib og gefitinib er sammenlignelig (lavt evidensniveau). Afatinib ser ud til at være lidt mere toksisk, men dette kan håndteres (lavt evidensniveau).

Anvendelse af TKI medfører forlænget progressionsfri overlevelse (PFS) på omkring 10-12 måneder mod det halve med kemoterapi. Der er imidlertid ikke set en tilsvarende forbedring af overlevelsen (OS). RADS antager, at dette skyldes behandlingseffekten af efterfølgende linjer (cross-over), idet mellem 49 % og 95 % af patienterne i kemoterapi-armene blev behandlet med TKI i efterfølgende linjer. Resultaterne er ret ensartet fundet i en række studier med erlotinib [5], gefitinib [2-4] og afatinib [6-8]. Ikke alle studier har sammenlignet påvirkningen af patienternes livskvalitet. De foreliggende data viser dog alle, at livskvaliteten ikke forringes ved brug af TKI.

Der er vist signifikant færre CTC grad ≥ 3 bivirkninger ved brug af gefitinib sammenlignet med kemoterapi. Der er ikke publiceret statistiske sammenligninger af forskellene mellem hhv. erlotinib og kemoterapi og afatinib og kemoterapi. RADS vurderer ud fra de publicerede frekvenser, at erlotinib tilsvarende har en bivirkningsprofil, som er mere lempelig end den, der ses ved brug af kemoterapi. RADS vurderer, at afatinib ikke i samme grad medfører en bivirkningsfordel sammenlignet med kemoterapi, men at denne toksicitet kan håndteres ved dosisreduktion og andre tiltag.

Der henvises til tabel 1 i bilag 1 for de konkrete resultater.

Patienter uden EGFR-aktiverende mutationer

Induktionsbehandling

RADS anbefaler cisplatin + vinorelbine og cisplatin + pemetrexed som ligestillede førstevalg til patienter i performance status (PS) 0-1 (moderat evidensniveau). Til patienter i PS 2 anbefaler RADS carboplatin + vinorelbine (moderat evidensniveau). Det vurderes, at carboplatin + pemetrexed er ligeværdigt hermed (moderat evidensniveau), men kombinationen er ikke godkendt i Danmark.

Cisplatin vs carboplatin

Regimer baseret på hhv. cisplatin og carboplatin er undersøgt i flere store undersøgelser, og evidensen er summeret i en metaanalyse baseret på individuelle patient-data [9]. Her ses, at cisplatinbaserede regimer har bedre effekt på OS end carboplatinbaserede regimer hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC. Bivirkningsprofilen er ens, hvad angår typen af mulige bivirkninger, men der ses flere gastrointestinale bivirkninger og flere tilfælde af neurotoksicitet og nefrotoksicitet ved cisplatin. Der er mere udtalt trombocytopeni ved carboplatin (højt evidensniveau).

RADS' vurdering er, at cisplatin generelt er mere toksisk end carboplatin. RADS vurderer, at den dokumenterede overlevelsesgevinst skal komme de patienter til gode, som vurderes at tåle behandling med cisplatin. Det vil typisk være patienter i en god performance status, svarende til PS 0-1. For de resterende patienter (svarende til PS 2) vurderer RADS, at kombinationer baseret på carboplatin er det bedste alternativ.

Der henvises til tabel 2 i bilag 1 for de konkrete resultater.

3. generationskemoterapeutika

Den indbyrdes placering af de relevante 3. generations kemoterapeutika (gemcitabin, paclitaxel, pemetrexed og vinorelbine) er undersøgt på forskellige niveauer. Der foreligger ikke direkte sammenligninger af alle relevante alternativer.

I en randomiseret undersøgelse ses ingen forskel på effekten på OS ved sammenligning af gemcitabin og paclitaxel (begge anvendt sammen med cisplatin), mens der ses en statistisk signifikant forskel på PFS, som dog vurderes at være uden betydning i klinikken. Gemcitabin-regimet medfører hyppigere trombocytopeni, hvorimod paclitaxel hyppigere medfører febril neutropeni [10] (lavt evidensniveau). RADS vurderer, at studiet ikke giver anledning til at anbefale et stof frem for et andet.

Cisplatin + gemcitabin og cisplatin + pemetrexed er direkte sammenlignet i en enkelt RCT, og pemetrexed er i denne undersøgelse mere effektiv hvad angår OS og er samtidig mindre toksisk [11] (højt evidensniveau). Carboplatin + pemetrexed er sammenlignet med carboplatin + gemcitabin. Der ses ingen forskel på effekten, men pemetrexed er fundet mindre toksisk [12]. RADS anbefaler derfor pemetrexed frem for gemcitabin.

Et RCT af carboplatin + vinorelbine vs carboplatin + gemcitabin [13] viser ingen forskel på effekt (moderat evidensniveau) eller QoL (lavt evidensniveau). På bivirkningssiden ses forskel i leukopeni til fordel for gemcitabin, og trombocytopeni samt neutropeni til fordel for vinorelbine (moderat evidensniveau).

En anden randomiseret kontrolleret undersøgelse af cisplatin + vinorelbine vs cisplatin + gemcitabin viser ingen forskel mht. QoL, effekt og bivirkninger (fraset neutropeni, som forekom mere hyppigt med vinorelbine, og trombocytopeni, der forekom hyppigere med gemcitabin) (moderat evidensniveau) [14].

De to studier giver således ikke anledning til at anbefale et stof frem for et andet. Vinorelbine findes både som en intravenøs og en oral formulering. Det er dokumenteret, at data på i.v.-formuleringen kan ekstrapoleres til også at gælde den orale formulering [30].

Som nævnt i pkt 6.3 har vinorelbine den fordel, at lægemidlet kan administreres oralt, hvilket belaster patienter og afdelinger mindre. RADS anbefaler derfor oral vinorelbine frem for gemcitabin.

Der foreligger ingen peer-reviewed sammenligninger af vinorelbine og pemetrexed. RADS vurderer, at begge er anvendelige alternativer med hensyn til effekt og bivirkninger.

Der henvises til tabel 3 i bilag 1 for de konkrete resultater.

Vedligeholdelsesbehandling

RADS vurderer, at vedligeholdelsesbehandling bør være standard til patienter i denne patientgruppe, som ikke er progredieret på den givne 1. linjebehandling og som er i god performance status (PS 0-1). Dette begrundes i fire randomiserede undersøgelser [15;18-20] (moderat evidensniveau), som viser statistisk signifikant og klinisk relevant forlængelse af både PFS (1,6 til 2,0 mdr.) og OS (2,0 til 2,9 mdr.) ved brug af vedligeholdelsesbehandling.

Der ses samtidig flere bivirkninger, men RADS vurderer, at disse opvejes af effekten. Der foreligger ingen data vedr. påvirkningen af patienternes livskvalitet.

Vedligeholdelsesbehandling kan gives ud fra flere principper: Man kan give en angiogenesehæmmer og på den måde supplere den cytostatiske behandling; man kan fortsætte med samme cytostatikum, som har haft effekt hos den enkelte (continuation maintenance); man kan skifte til et andet cytostatikum og derved mindske risikoen for resistens (switch maintenance); man kan kombinere principperne og endelig kan man gøre brug af endnu en mekanisme, nemlig hæmning af tyrosinkinaser. Se venligst illustrationerne i pkt. 5.1. Ikke alle disse principper og regimer er sammenlignet direkte, og bl.a. er switch maintenance ikke sammenlignet direkte med vanlig 2. linje behandling.

Pemetrexed vedligeholdelsesbehandling

Til patienter i PS 0-1 anbefaler RADS vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed. RADS vurderer, at continuation-maintenance og switch-maintenance er ligestillede alternativer (moderat evidensniveau).

Continuation maintenance med pemetrexed (dvs pemetrexed anvendt som tillæg til platin i induktionsfasen og som monoterapi i vedligeholdelsesfasen) viser effekt på PFS og OS med flere bivirkninger ved vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed sammenlignet med ingen vedligeholdelsesbehandling (moderat evidensniveau)[18].

Switch maintenance med pemetrexed (dvs platin + 3. generationskemoterapeutikum i induktionsfasen med skift til pemetrexed monoterapi efter 4 serier) viser effekt på PFS og OS sammenlignet med ingen vedligeholdelsesbehandling (moderat evidensniveau) [19]. Der ses flere hæmatologiske bivirkninger i vedligeholdelsesfasen.

Bevacizumab vedligeholdelsesbehandling

RADS vurderer samtidig, at til patienter i PS 0-1 er et bevacizumabholdigt vedligeholdelsesregime et ligestillet alternativ til et pemetrexedholdigt vedligeholdelsesregime (moderat evidensniveau). Tilsvarende vurderer RADS, at der på det foreliggende evidensgrundlag ikke er basis for at skelne mellem regimer, der indeholder bevacizumab alene og regimer, hvor bevacizumab og pemetrexed kombineres i vedligeholdelsesfasen (lavt evidensniveau). Disse ligestilles derfor indbyrdes.

Platin-doublet induktion tillagt bevacizumab-induktion og bevacizumab vedligeholdelsesbehandling er i to RCT sammenlignet med platin-doublet induktion tillagt placebo og placebo i vedligeholdelsesfasen. I det ene ses klinisk betydende effekt af bevacizumab på PFS og OS [15], og i det andet ses alene statistisk signifikant effekt på PFS [16;17]. Der ses flere bivirkninger i bevacizumab-armene (moderat evidensniveau). I førstnævnte studie [15] er der foretaget en præspecificeret subgruppeanalyse af gruppen af patienter med adenocarcinom (som udgør hovedparten af de ikke-planocellulære carcinomer). Her var effekten på OS mere udtalt, idet forskellen mellem aktiv behandling og placebo var på 3,9 mdr., mens bivirkningsprofilen var den samme som for den generelle ikke-planocellulære population [29].

I et studie, der undersøger effekten af at lægge pemetrexed oveni bevacizumab i vedligeholdelsesfasen ses signifikant øget PFS, men også flere hæmatologiske bivirkninger sammenlignet med bevacizumab givet som monoterapi i vedligeholdelsesfasen (lavt evidensniveau) [20].

Erlotinib vedligeholdelsesbehandling

Endelig findes en RCT af erlotinib givet samtidig med bevacizumab og pemetrexed som vedligeholdelsesbehandling. Der er effekt på PFS men ikke på OS sammenlignet med bevacizumab + pemetrexed (moderat evidensniveau) [21]. RADS vurderer, at effekten på PFS er uden klinisk betydning.

Der henvises til tabel 4 i bilag 1 for de konkrete resultater.

1. linje planocellulær histologi

Patienter uden EGFR-aktiverende mutationer

RADS anbefaler carboplatin + vinorelbine.

Ovennævnte metaanalyse af cisplatin vs carboplatin [9] viste ingen forskel på OS for patienter med planocellulær histologi (højt evidensniveau). RADS finder derfor ikke grundlag for at anbefale cisplatindublets til denne population. Carboplatin er til NSCLC kun godkendt til brug sammen med vinorelbine. Effekten af kombinationen er refereret tidligere (s. 7-8).

Vedligeholdelsesbehandling er undersøgt i et enkelt studie [19], hvor planocellulære patienter udgjorde en subpopulation på ca. 30 %. Der var ingen effekt af behandlingen til denne subpopulation, så RADS finder, at der på nuværende tidspunkt ikke er holdepunkter for at tilbyde vedligeholdelsesbehandling til denne patientgruppe.

2. linje ikke-planocellulær histologi

Patienter behandlet med TKI i 1. linje

RADS anbefaler, at alle patienter behandlet med TKI i 1.linje skal tilbydes en platin-dublet og vedligeholdelsesbehandling, svarende til anbefalingerne for 1. linjebehandling af ikke-planocellulære patienter uden EGFR-aktiverende mutationer.

Det er ikke undersøgt hvilket regime, der er mest hensigtsmæssigt til denne patientgruppe. Anbefalingen er således baseret på en vurdering af, at denne strategi er den mest hensigtsmæssige (lavt evidensniveau).

Patienter der ikke er behandlet med pemetrexed i 1. linje

RADS anbefaler pemetrexed monoterapi.

Pemetrexed og docetaxel er direkte sammenlignet til patienter uden EGFR-aktiverende mutationer; der er ingen forskel i effekt vurderet på OS eller PFS, men pemetrexed-behandling er signifikant mindre toksisk end docetaxel [22] (moderat evidensniveau). Ligeledes er pemetrexed og erlotinib direkte sammenlignet. Her er toksicitetsprofilen forskellig for de to stoffer, med signifikant højere grad 3-4 neutropeni og trombocytopeni for pemetrexed, hvorimod der er højere hudtoksicitet hos patienter behandlet med erlotinib. Dog er begge stoffer veltolererede [23]. Der er ingen forskel i effekt vurderet på OS eller PFS på det samlede patientmateriale (moderat evidensniveau). Det er dog RADS' vurdering, at effekten af pemetrexed er underestimeret i studiet, da 22,5% af patienterne i studiet havde planocellulær histologi, hos hvem man efterfølgende har fundet ud af, at pemetrexed er mindre effektiv [11]. Samtidig vurderer RADS, at effekten af erlotinib kan være overestimeret. Kun 37% af patienterne havde en kendt EGFR status og det er derfor sandsynligt, at en vis andel af patienterne havde EGFR-aktiverende mutationer, hvor responsraterne for erlotinib er højere end for de patienter, denne anbefaling vedrører [23]. Samlet er det derfor RADS' vurdering, at pemetrexed synes mere effektiv end erlotinib (lavt evidensniveau).

Patienter der er behandlet med pemetrexed i 1. linje

RADS anbefaler docetaxel monoterapi.

Erlotinib er direkte sammenlignet med docetaxel til patienter uden EGFR-aktiverende mutationer, og er fundet mindre effektiv, vurderet på OS. Bivirkningsforekomsten er den samme [24] (moderat evidensniveau).

Patienter med ALK-translokation

RADS anbefaler crizotinib monoterapi.

Crizotinib er direkte sammenlignet med gængs 2. linje kemoterapi (docetaxel eller pemetrexed) og er fundet mere effektiv, hvad angår PFS [26] (moderat evidensniveau). Der er ikke signifikant forskel på OS, men den mediane OS er markant forlænget i både interventions- og kontrolgruppen sammenlignet med andre 2. linjestudier. RADS vurderer derfor, at den manglende forskel skyldes *cross-over*, idet 112 ud af 174 efterfølgende fik crizotinib. Der er færre bivirkninger ved crizotinib, og samtidig indebærer crizotinib en markant forbedret livskvalitet. RADS' samlede vurdering er derfor, at crizotinib til denne patientgruppe er det bedste alternativ, hvad angår 2. linje behandling.

2.linje planocellulær histologi

Patienter med planocellulær histologi
RADS anbefaler docetaxel monoterapi.

Erlotinib er direkte sammenlignet med docetaxel, og er fundet mindre effektivt [24]
(moderat evidensniveau).

6.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

1. linje ikke-planocellulær histologi

Til patienter med tumor af ikke-planocellulær (non-squamous) histologi med EGFR-aktiverende mutationer og i ECOG performance status (PS) 0-3 anbefales som ligestillede alternativer:

afatinib/erlotinib/gefitinib til progression eller uacceptabel toxicitet

RADS vurderer, at ca. 90 % af populationen kan behandles efter anbefalingen.

Til patienter med tumor af ikke-planocellulær (non-squamous) histologi uden EGFR-aktiverende mutationer, i ECOG performance status (PS) 0-1, anbefales som ligestillede alternativer:

cisplatin +
vinorelbine oral
4 serier

pemetrexed til progression eller uacceptabel
toxicitet

eller

cisplatin +
pemetrexed
4 serier

pemetrexed til progression eller uacceptabel
toxicitet

eller

cisplatin+
vinorelbine oral
4 serier

bevacizumab til progression eller uacceptabel toxicitet

eller

cisplatin+
pemetrexed
4 serier

bevacizumab til progression eller uacceptabel toxicitet

eller

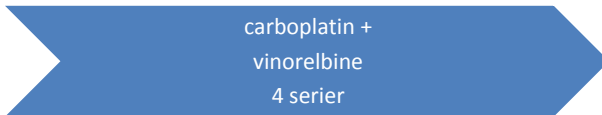
cisplatin +
pemetrexed
4 serier

pemetrexed til progression eller uacceptabel
toxicitet

bevacizumab til progression eller uacceptabel toxicitet

RADS vurderer, at ca. 95 % af populationen kan behandles med de regimer, der alene indeholder pemetrexed i vedligeholdelsesfasen, og at 20-50 % kan behandles med de regimer, der indeholder bevacizumab alene eller i kombination med pemetrexed i vedligeholdelsesfasen (pga. kontraindikationer).

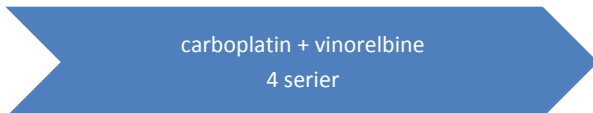
Til patienter med tumor af ikke-planocellulær (non-squamous) histologi uden EGFR-aktiverende mutationer, i ECOG performance status (PS) 2 anbefales:



RADS vurderer, at ca. 90 % af populationen kan behandles efter anbefalingen.

1. linje planocellulær histologi

Til patienter med tumor af planocellulær (squamous) histologi i ECOG performance status (PS) 0-2 anbefales:



RADS vurderer, at ca. 90 % af populationen kan behandles efter anbefalingen.

2. linje ikke-planocellulær histologi

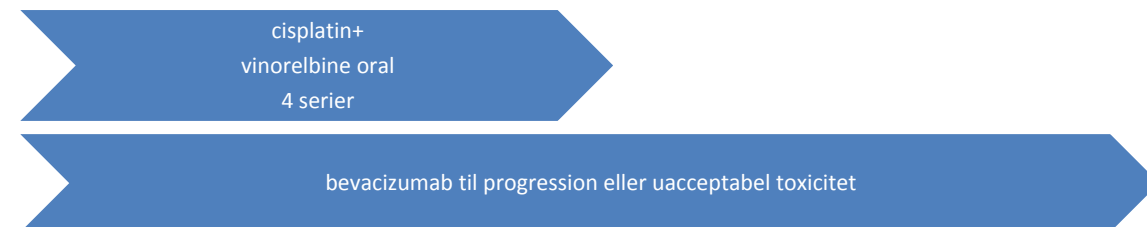
Til patienter med tumor af ikke-planocellulær (non-squamous) histologi og behandlet med TKI i 1. linje, i ECOG performance status (PS) 0-1, anbefales som ligestillede alternativer:



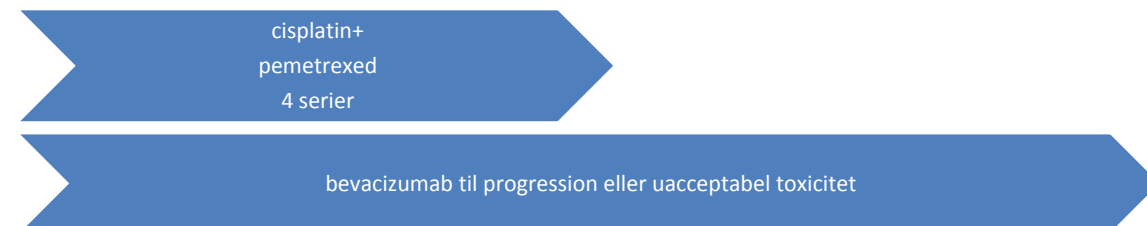
eller



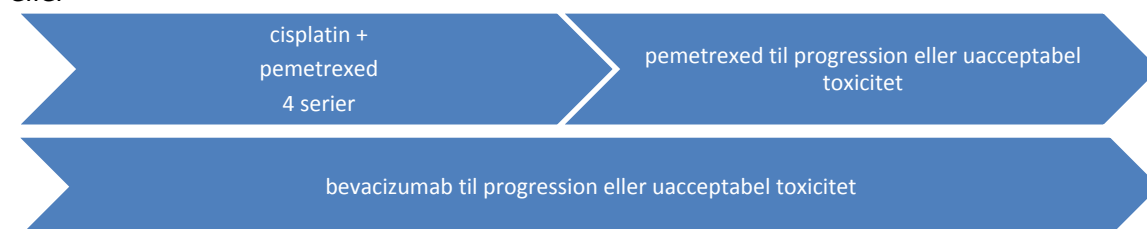
eller



eller



eller



RADS vurderer, at ca. 95 % af populationen kan behandles med de regimer, der alene indeholder pemetrexed i vedligeholdelsesfasen, og at 20-50 % kan behandles med de regimer, der indeholder bevacizumab alene eller i kombination med pemetrexed i vedligeholdelsesfasen (pga. kontraindikationer).

Til patienter med tumor af ikke-planocellulær (non-squamous) histologi og behandlet med TKI i 1. linje, i ECOG performance status (PS) 2 anbefales:

carboplatin +
vinorelbine
4 serier

RADS vurderer, at ca. 90 % af populationen kan behandles efter anbefalingen.

Til patienter med tumor af ikke-planocellulær (non-squamous) histologi og behandlet uden pemetrexed i 1. linje anbefales:

pemetrexed til progression

RADS vurderer, at ca. 90 % af populationen kan behandles efter anbefalingen.

Til patienter med tumor af ikke-planocellulær (non-squamous) histologi og behandlet med pemetrexed i 1. linje anbefales:

docetaxel til progression

RADS vurderer, at ca. 90 % af populationen kan behandles efter anbefalingen.

Til patienter med tumor af ikke-planocellulær (non-squamous) histologi med ALK-translokation, uanset behandling i 1. linje anbefales:

crizotinib til progression

RADS vurderer, at ca. 90 % af populationen kan behandles efter anbefalingen.

2. linje planocellulær histologi

Til patienter med tumor af planocellulær (squamous) histologi, uanset behandling i 1. linje anbefales:

docetaxel til progression

RADS vurderer, at ca. 90 % af populationen kan behandles efter anbefalingen.

7 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

Vægt- eller overfladebaseret dosering

Flere af de nævnte lægemidler doseres med udgangspunkt i patientens legemsvægt eller overflade, som angivet i tabellerne nedenfor. Legemsoverfladen udregnes efter Du Bois' metode:

- Legemsoverflade (m²) = 0,007184 x Vægt (kg)^{0,425} x Højde (cm)^{0,725}

Danskerne vejer i gennemsnit 75,6 kg og er i gennemsnit 173 cm høje [31]. Den gennemsnitlige legemsoverflade er således 1,89 m². RADS har vurderet, at disse tal også er gældende for patienter med NSCLC.

Induktions- og vedligeholdelsesbehandling

Lægemiddel	Dosis	Estimeret gennemsnitlig behandlingsvarighed	Sammenligningsgrundlag
vinorelbine oral	60 mg/m ² d1 og d8 i 1. serie; herefter 80 mg/m ² d1 og d8 i efterfølgende serier	4 serier á 3 uger (induktion)	1.134 mg
+ pemetrexed	+ 500 mg/m ² hver 3. uge	+ 4 serier á 3 uger (vedl.)	+ 3.780 mg
pemetrexed	500 mg/m ² hver 3. uge	4 serier á 3 uger (induktion)	3.780 mg
+ pemetrexed	+ 500 mg/m ² hver 3. uge	+ 4 serier á 3 uger (vedl.)	+ 3.780 mg
vinorelbine oral	60 mg/m ² d1 og d8 i 1. serie; herefter 80 mg/m ² d1 og d8 i efterfølgende serier	4 serier á 3 uger (induktion)	1.134 mg
+ bevacizumab	+ 7,5 mg/kg hver 3. uge	+ 8 serier á 3 uger (induktion + vedl)	+ 4.536 mg
pemetrexed	500 mg/m ² hver 3. uge	4 serier á 3 uger (induktion)	3.780 mg
+ bevacizumab	+ 7,5 mg/kg hver 3. uge	+ 8 serier á 3 uger (induktion + vedl)	+ 4.536 mg
pemetrexed	500 mg/m ² hver 3. uge	8 serier á 3 uger (induktion + vedl)	7.560 mg
+ bevacizumab	+ 7,5 mg/kg hver 3. uge	+ 8 serier á 3 uger (induktion + vedl)	+ 4.536 mg

TKI-behandling i 1. linje

Lægemiddel	Dosis	Estimeret gennemsnitlig behandlingsvarighed	Sammenligningsgrundlag
afatinib	40 mg x 1 dgl.		40 mg
erlotinib	150 mg x 1 dgl.		150 mg
gefitinib	250 mg x 1 dgl.		250 mg

8 Kriterier for igangsætning af behandling

Behandling sættes i værk snarest muligt efter diagnosen er stillet. De enkelte lægemidler anvendes som beskrevet i det ovenstående, men altid i henhold til SPC'ernes kontra-indikationer og særlige advarsler.

9 Monitorering af effekt og bivirkninger

Effekten monitoreres ved løbende billeddiagnostiske undersøgelser. Bivirkninger vurderes løbende og ved start af hver behandlingsserie.

10 Kriterier for skift af behandling

Behandlingen ændres eller seponeres ved progressiv sygdom eller uacceptabel toksicitet.

11 Kriterier for seponering af behandling

Behandlingen ændres eller seponeres ved progressiv sygdom eller uacceptabel toksicitet.

12 Monitorering af lægemiddelforbruget

Det er ikke muligt at monitorere forbruget af de omhandlede lægemidler alene på baggrund af forbrugstal for de enkelte afdelinger, idet platinerne, docetaxel, vinorelbine, erlotinib og bevacizumab anvendes til flere indikationer end NSCLC.

RADS foreslår derfor, at monitorering finder sted på baggrund af data trukket i Landspatientregisteret. Der skal dog tages forbehold for, at ikke alle afdelinger hidtil har registreret på lægemiddelniveau, og for at man ikke kan skelne mellem 1. og 2. linje og mellem patienter i de forskellige populationer.

Der opfordres til, at følgende koder fremadrettet anvendes på alle behandlende afdelinger:

SKS diagnosekode

- DC 34.9

SKS procedurekoder

- carboplatin (BWHA109)
- cisplatin (BWHA107)
- docetaxel (BWHA208)
- gemcitabin (BWHA114)
- paclitaxel (BWHA202)
- pemetrexed (BWHA239)
- vinorelbine (BWHA113)
- bevacizumab (BOHJ19B1)
- afatinib (BWHA417)
- crizotinib (BWHA413)
- erlotinib (BWHA404)
- gefitinib (BWHA41)

RADS Baggrundsnotat

vedr. medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV

Side 17 af 21

13 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Det anbefales, at der sker en ny vurdering, når der foreligger resultater, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområdet, og når relevante nye stoffer er godkendt. Bl.a. afventes LuxLung7, som er en direkte sammenligning af afatinib og gefitinib.

14 Bilag

Bilag 1: Resultater på de kritiske outcomes

15 Referencer

1. DOLG Referenceprogram Ikke-kurabel NSCLC, juni 2013
2. Meamondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *New Engl J Med* 2010;362: 2380-8.
3. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus Cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121-8.
4. Zhou C, Wu Y-L, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735-42.
5. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239-46.
6. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-34.
7. Yang JC-H, Hirsch V, Schuler M et al. Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3342-50.
8. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P 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; 15:213-22.
9. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo L et al. Cisplatin- Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-57.
10. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New Eng J Med* 2002; 346: 92-8.
11. Scagliotti G, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 2008; 26: 3543-51.
12. Grønberg BH, Bremmes RM, Fløtten Ø et al. Phase III Study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Gemcitabine Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3217-24.
13. Helbekkmo N, Sundstrøm SH, Assebø U et al. Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br J Cancer* 2007;97: 283-9.
14. Martoni A, Marino A, Sperandi F et al. Multicentre randomised phase III study comparing the same dose and schedule of cisplatin plus the same schedule of vinorelbine or gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 81-92
15. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *New Eng J Med* 2006; 355: 2542-50.
16. Reck M, von Pawel J, Zatloukal et al. Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-34.
17. Reck M, von Pawel J, Zatloukal et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol* 2010; 21: 1804-9.
18. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M et al. PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2895-902.
19. Ciuleanu T, Brodowich T, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374:1432-40.
20. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A et al. Randomized Phase III Trial of Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed After First-Line Induction With Bevacizumab, Cisplatin, and Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013; 31: 3004-11.
21. Johnson BE, Kabbinavar F, Fehrenbacher L et al. ATLAS: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase IIIB Trial Comparing Bevacizumab Treatment With or Without Erlotinib, After Completion of Chemotherapy, With Bevacizumab for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2013;

22. Hanna N, Shepherd F, Fossella F et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:1589-97.
23. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J et al. Pemetrexed Versus Erlotinib in Pretreated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Hellenic Oncology Research Group (HORG) Randomized Phase 3 Study. *Cancer* 2013; 119:2754-64.
24. Garassino MC, Martelli O, Brogginini M et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 981-8.
25. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 300-8.
26. Shaw AT, Dong-Wan K, Nakagawa K et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-positive Lung Cancer. *New Engl J Med* 2013; 368:2385-94.
27. Jensen LH, Osterlind K, Rytter C. Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine in combination with carboplatin in the treatment of NSCLC. *Lung Cancer* 2008; 62:85-91.
28. Sebastian M, Schmittl A, Reck M. First-line treatment of EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: critical review in study methodology. *Eur Respir Rev* 2014; 23:92-105
29. Sandler A, Yi J, Dahlberg S et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5:1416-23.
30. Jassem J, Ramlau R, Karnicka-Mlodkowska H et al. A multicenter randomized phase II study of oral vs. Intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2001;12:1375-81.
31. "Ugens tal" uge 48, 2007, Statens Institut for Folkesundhed

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand Marianne Knap, overlæge, ph.d Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (DSKO)</p> <p>Næstformand Jens Benn Sørensen, overlæge, lektor, dr.med Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG)</p> <p>Tine McCulloch, overlæge Region Nord</p> <p>Peter Meldgaard, overlæge, lektor, ph.d Region Midt</p> <p>Karin Holmskov Hansen, overlæge Region Syddanmark</p> <p>Nina Jeppesen, overlæge Region Sjælland</p> <p>Anders Mellempgaard, overlæge, lektor. ph.d Region Hovedstaden</p> <p>Christa Haugaard Nyhus, overlæge Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG)</p> <p>Birgit Guldhammer Skov, overlæge, lektor, dr. med Dansk Patologiselskab (DPAS)</p> <p>Nina Hannover Bjarnasson, afdelingslæge, dr. med Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)</p> <p>Dorthe Søgård Pedersen, produktionsfarmaceut Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)</p> <p>Uffe Christian Heitmann Bødtger, overlæge, forskningslektor, ph.d Dansk Lungemedicinsk Selskab</p>
-----------------------------------	--

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	Dec 2014	
1.1	April 2015	Argumentation vedr. anbefalingen for 2. linje ikke-planocellulær histologi – patienter der ikke er behandlet med pemetrexed i 1. linje er uddybet og et resultat i bilag 1 vedr. ref 23 er rettet.

Bilag 1

Tabel 1 Resultater på kritiske effektmål – TKI vs kemoterapi i 1. linje

Forfatter (primært effektmål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal patienter	Median PFS (måneder) (95 % CI)	Median OS (måneder) (95 % CI)	QoL	Toksicitet CTC grad ≥3 bivirkninger <i>eller</i> Ophør med studiemedicin
Gefitinib vs kemoterapi						
Maemondo et al. (PFS) N Engl J Med, 2010 (WJTOG3405) [2]	Gefitinib (250mg dgl oral)	114	10.8	30.5	NA	Grad ≥ 3: 41.2 %
	Carboplatin+paclitaxel ≥3 cycles	113	5.4	23.6	NA	Grad ≥ 3: 71.7 %
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		HR=0.30 (0.22 til 0.41) p<0.001	HR=0.89 (0.63-1.24) p=0.31	NA	p<0.001
Mitsudomi et al. (PFS) Lancet Oncol 2010 [3]	Gefitinib (250mg dgl oral)	86	9.2	NA	NA	NA
	Cisplatin +docetaxel 3-6 cycles	86	6.3	NA	NA	NA
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		HR=0.49 (0.34 til 0.71) P<0.0001	NA	NA	Grad ≥3 (undtaget lever dysfunktion) signifikant højere i KT-armen end i gefitinib-armen p<0.001
Zhou et al. (PFS) Lancet Oncol 2011 (OPTIMAL) [4]	Erlotinib (150mg dgl)	82	13.1	NA	NA	Grad ≥ 3: 17 % Ophør: 1 %
	Carboplatin+gemcitabin Up to 4 cycles	72	4.6	NA	NA	Grad ≥ 3: 65 % Ophør: 6 %
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		HR=0.16 (0.10 til 0.26) P<0.0001	NA	TKI>KT	NA

Forfatter (primært effekt mål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal patienter	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)	QoL	Toksicitet CTC grad ≥3 bivirkninger <i>eller</i> Ophør med studiemedicin
Erlotinib vs kemoterapi						
Rosell et al. (PFS) Lancet Oncol.2012 (EURTAC) [5]	Erlotinib (150mg dgl)	86	9.7	19.3	NA	Grad ≥ 3: 45 % Ophør: 13 %
	cisplatin+docetaxel 3 cycles eller gemcitabine	87	5.2	19.5	NA	Grad ≥ 3: 67 % Ophør: 23 %
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		HR=0.37 (0.25 til 0.54) p<0.0001	HR=1.04 (0.65 til 1.68) p<0.0001	NA	NA
Afatinib vs kemoterapi						
Sequist LV et al (PFS) J Clin Oncol 2013 (LUX-Lung 3) [6] & Yang CH-H et al. (PFS) J.Clin. Oncol 2013 [7]	Afatinib 40 mg dgl.	230	11.1	NA	NA	Grad ≥ 3: 49 % Ophør: 8 %
	Cisplatin+pemetrexed Up to 6 cycles	115	6.9	NA	NA	Grad ≥ 3: 48 % Ophør: 12 %
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		HR=0.58 (0.43 til 0.78) p<0.001	NA	TKI>KT	NA
Wu Y-L et al Lancet Oncol 2014 (PFS) (LUX-Lung 6) [8]	Afatinib 40 mg dgl	242	11,0 (9,7 til 13,7)	NA	NA	Grad ≥ 3: 36 % Ophør: 2 %
	Cisplatin + gemcitabin 3-ugers serie	122	5,6 (5,1 til 6,7)	NA	NA	Grad ≥ 3: 60 % Ophør: 37 %
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		HR=0,28 (0,20-0,39) p<0,0001	NA	TKI>KT	NA

Tabel 2 Resultater på kritiske effektmål – cisplatin vs carboplatin i 1. linje

Forfatter (primært effektmål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal patienter	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)	QoL	Toksicitet CTC grad ≥3 bivirkninger <i>eller</i> Ophør med studiemedicin
Ardizzoni A et al JNCI 2007 [9]	Cisplatin 75 – 120 mg/m ² + 3. generationskemoterapi	2968	NA	NA	NA	NA
	Carboplatin 300 – 500 mg/m ² eller AUC 5-6 + 3. generationskemoterapi	2968	NA	NA	NA	NA
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		NA	Ikke-planocellulær histologi: HR= 1,12 (1,01 til 1,23) til fordel for cis Planocellulær histologi: HR=0,97 (0,85 til 1,11)	NA	GI-toksicitet: OR= 0,42 (0,33 til 0,53) til fordel for carbo Nefro-toksicitet: OR= 0,37 (0,15 til 0,88) til fordel for carbo Trombocytopeni: OR= 2,27 (1,71 til 3,01) til fordel for cis

Table 3 Results on critical endpoints – 3. generation chemotherapy vs 3. generation chemotherapy 1. line induction

Forfatter (primært effekt mål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal patienter	Median PFS (måneder) (95 % CI)	Median OS (måneder) (95 % CI)	QoL	Toksicitet CTC grad ≥3 bivirkninger <i>eller</i> Ophør med studiemedicin
paclitaxel vs gemcitabin						
Schiller N Engl J Med 2002 [10]	Cisplatin (75mg/m ² d2) + paclitaxel (135mg/m ² over 24 timer d1) 4 ugers serie	288	3,4 (2,8 til 3,9)	7,8 (7,0 til 8,9)	NA	Grad ≥ 3 anæmi: 13 % Grad ≥ 3 febril neutropeni: 14 % Grad ≥ 3 trombocytopeni: 6 % Grad ≥ 3 nyretoksicitet: 3 %
	Cisplatin (100 mg/m ² d1) + gemcitabin (1.000mg/m ² d1, d8, d15) 4 ugers serie	288	4,2 (3,7 til 4,8)	8,1 (7,2 til 9,4)	NA	Grad ≥ 3 anæmi: 28 % Grad ≥ 3 febril neutropeni: 4 % Grad ≥ 3 trombocytopeni: 50 % Grad ≥ 3 nyretoksicitet: 9 %
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		p=0,001	NS	NA	p<0,05 for de nævnte

Forfatter (primært effekt mål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal patienter	Median PFS (måneder) (95 % CI)	Median OS (måneder) (95 % CI)	QoL	Toksicitet CTC grad ≥3 bivirkninger <i>eller</i> Ophør med studiemedicin
pemetrexed vs gemcitabin						
Scagliotti et al (OS) JCO 2008 [11]	Cisplatin (75 mg/m ² d1) + pemetrexed (500 mg/m ² d1) 3 ugers serie	862 (ITT) 839 (PP)	Ikke- planocellulær histologi: 5,3 mdr (4,8 til 5,7)	Ikke-planocellulær histologi: 11,8 mdr (10,4 til 13,2)	NA	Grad ≥ 3 neutropeni: 15 % Grad ≥ 3 anæmi: 6 % Grad ≥ 3 trombocytopeni: 4 % Grad ≥ 3 leukopeni: 5 % Grad ≥ 3 febril neutropeni: 1 % Grad ≥ 1 alopeci: 12 % Grad ≥ 3 kvalme: 7 %
	Cisplatin (75 mg/m ² d1) + gemcitabin (1.250 mg/m ² d1 og d8) 3 ugers serie	863 (ITT) 830 (PP)	Ikke- planocellulær histologi: 4,7 mdr (4,4 til 5,4)	Ikke-planocellulær histologi: 10,4 mdr (9,6 til 11,2)	NA	Grad ≥ 3 neutropeni: 27 % Grad ≥ 3 anæmi: 10 % Grad ≥ 3 trombocytopeni: 13 % Grad ≥ 3 leukopeni: 8 % Grad ≥ 3 febril neutropeni: 4 % Grad ≥ 1 alopeci: 21 % Grad ≥ 3 kvalme: 4 %
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		Ikke- planocellulær histologi: HR=0,90 (0,79 til 1,02) ~ non-inferior	Ikke-planocellulær histologi: HR=0,81 (0,70 til 0,94)	NA	Neutropeni, anæmi og trombocytopeni, febril neutropeni og alopeci (til fordel for pem) p<0,05 Kvalme (til fordel for gem) p=0,004

Forfatter (primært effekt mål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal patienter	Median PFS (måneder) (95 % CI)	Median OS (måneder) (95 % CI)	QoL	Toksicitet CTC grad ≥3 bivirkninger <i>eller</i> Ophør med studiemedicin
<i>Grønberg et al (QoL)</i> <i>J Clin Oncol 2009</i> [12]	<i>Carboplatin (AUC 5) + pemetrexed (500 mg/m² d1)</i> <i>3 ugers serie</i>	219	NA	7,3 mdr		<i>Leukopeni: 23 %</i> <i>Neutropeni: 40 %</i> <i>Trombocytopeni:</i> <i>24 %</i> <i>Transfusion af røde</i> <i>blodlegemer: 29 %</i> <i>Transfusion af</i> <i>blodplader: 3 %</i>
	Carboplatin (AUC 5) + gemcitabin (1.000 mg/m ² d1 og d8) 3 ugers serie	217	NA	7,0 mdr		Leukopeni: 46 % Neutropeni: 51 % Trombocytopeni: 56 % Transfusion af røde blodlegemer: 43 % Transfusion af blodplader: 9 %
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		NA	P =0,63	Global QoL: NS Fatigue: NS Kvalme/opkast: NS Dyspnø (LC- 13): NS	Leukopeni: p<0,01 Neutropeni: p=0,024 Transfusion af røde blodlegemer: p=0,003 Transfusion af blodplader: p=0,007

Forfatter (primært effekt mål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal patienter	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)	QoL	Toksicitet CTC grad ≥3 bivirkninger eller Ophør med studiemedicin
Vinorelbine vs gemcitabin						
Helbekkmo et al BJC 2007 [13]	Carboplatin (AUC 5)+ vinorelbine 25mg/m ²	218	NA	7,3 mdr		Grad ≥ 3 leukopeni: 45 % Grad ≥ 3 anæmi: 6 % Grad ≥ 3 trombocytopeni: 3 %
	Carboplatin (AUC 5) + gem 1g/m ² d1 og d8	214	NA	6,4 mdr		Grad ≥ 3 leukopeni: 30 % Grad ≥ 3 anæmi: 19% Grad ≥ 3 trombocytopeni: 44 %
	Hazard ratio/Odds ratio (95% CI) p-værdi		NA	NS	NS	Leucopeni <0.01 (til fordel for gem) Anæmi <0.01 (til fordel for vino) Trombocytopeni <0.01 (til fordel for vino)

Forfatter (primært effekt mål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal patienter	Median PFS (måneder) (95 % CI)	Median OS (måneder) (95 % CI)	QoL	Toksicitet CTC grad ≥3 bivirkninger eller Ophør med studiemedicin
Martoni et al. Eur J Cancer 2005 [14] (PS 80 (Karnofski), 6 serier herefter evt monoterapi med vino/gem indtil progression eller tox evt crossover maintenance, 29% planocellulær hist.)	Cisplatin 75 mg/m ² d1 + vinorelbine 25 mg/m ² d1 og d8 3 ugers serie	137	5 mdr	11 mdr		Grad ≥ 3 neutropeni: 31 % Grad ≥ 3 trombocytopeni: 0 %
	Cisplatin 75 mg/m ² d1 + gemcitabine 1.200 mg/m ² d1 og d8 3 ugers serie	135	5 mdr	11 mdr		Grad ≥ 3 neutropeni: 18 % Grad ≥ 3 trombocytopeni: 9 %
	Hazard ratio/Odds ratio (95% CI) p-værdi		NS	NS	NS	neutropeni:p<0,017 trombocytopeni:p<0,004

Tabel 4 Resultater på kritiske effektmål – effekt af vedligeholdelsesbehandling i 1. linje

Forfatter (primært effektmål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal patienter	Median PFS (måneder) (95 % CI)	Median OS (måneder) (95 % CI)	QoL	Toksicitet CTC grad ≥3 bivirkninger <i>eller</i> Ophør med studiemedicin
Bevacizumab som vedligeholdelsesbehandling						
Sandler NEJM 2006 [15] & Sandler J Thorac Oncol 2010 [29] ECOG PS 0-1 75 % st IV 88 % adenocarcinom	Induktion: Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab 15 mg/kg Vedl.: bevacizumab 15mg/kg	417 (300 adeno)	6,2 mdr	12,3 mdr (14,2 mdr adeno)	NA	Neutropeni 26 % Trombocytopeni 2 % Febril neutropeni 5 % Hyponatriæmi 3 % Hypertension 7 % Proteinuri 3 % Hovedpine 3 % Rash 2 % Blødning 4 %
	Induktion: Carboplatin + paclitaxel + placebo Vedl.: Placebo	433 (302 adeno)	4,5 mdr	10,3 mdr (10,3 mdr adeno)	NA	Neutropeni 17% Trombocytopeni 0 % Febril neutropeni 2 % Hyponatriæmi 1 % Hypertension 1 % Proteinuri 0 % Hovedpine 1 % Rash 1 % Blødning 1 %
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		HR = 0,66 (0,57 til 0,77) P<0,001	HR= 0,79 (0,67 til 0,92) P=0,003 (HR = 0,69 (0,58-0,83) adeno)	NA	P < 0,05 for alle de nævnte til fordel for placebo-armen

Forfatter (primært effekt mål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal patienter	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)	QoL	Toksicitet CTC grad ≥3 bivirkninger <i>eller</i> Ophør med studiemedicin
Reck JCO 2009 [16] Reck Ann Oncol 2010 [17] (AVAiL) ECOG PS 0-1 77 % st IV 84 % adenocarcinom	Induktion: Cisplatin+ gemcitabin + bevacizumab 15 mg/kg Vedl.: bevacizumab 15 mg/kg	351	6,5 mdr	13,4 mdr	NA	Hypertension 9 % Opkast 9 % Neutropeni 36 % Blødning 4 % Proteinuri 1 %
	Induktion: Cisplatin+ gemcitabin + bevacizumab 7,5 mg/kg Vedl.: bevacizumab 7,5 mg/kg	345	6,7 mdr	13,6 mdr	NA	Hypertension 6 % Opkast 7 % Neutropeni 40 % Blødning 4 % Proteinuri < 1 %
	Induktion: Cisplatin+ gemcitabin + placebo Vedl.: placebo	347	6,1 mdr	13,1 mdr	NA	Hypertension 2 % Opkast 4 % Neutropeni 32 % Blødning 2 % Proteinuri 0 %
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		Bev 15 mg: vs placebo: HR = 0,33 P=0,03 Bev 7,5 mg vs placebo: HR = 0,75 P=0,03	Bev 15 mg vs placebo: HR = 1,03 (0,86 til 1,23) P=0,761 Bev 7,5 mg vs placebo: HR = 0,93 (0,87 til 1,11) P=0,42	NA	De ovenfor nævnte forekom hyppigere i bevacizumab- armene (p: NA)

Forfatter (primært effekt mål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal patienter	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)	QoL	Toksicitet CTC grad ≥3 bivirkninger <i>eller</i> Ophør med studiemedicin
Pemetrexed som vedligeholdelsesbehandling						
Paz-Ares J Clin Oncol 2012 [18] PARAMOUNT 91 % st IV 86 % adenocarcinom	Induktion: Cisplatin + pemetrexed Vedl.: pemetrexed (continuation maintenance)	180	4,4	13,9	NA	I Vedl.-fasen: Anæmi 6 % Neutropeni 6 % Fatigue 5 %
	Induktion: Cisplatin + pemetrexed Vedl.: placebo	359	2,8	11,0	NA	I Vedl.-fasen: Anæmi 1 % Neutropeni 0 % Fatigue 1 %
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		HR=0,62 P=0,00006	HR=0,78 P=0,0195	NA	I Vedl.-fasen ses anæmi, neutropeni og fatigue hyppigere i pemetrexed- armen (p<0,05)
Ciuleanu Lancet 2009 [19] ECOG PS 0-1 80 % st IV 50 % adenocarcinom	Induktion: Platin + doce/pac/gem Vedl.: pemetrexed (switch maintenance)	441	4,0	13,4	NA	Neutropeni: 3 % Fatigue: 5 %
	Induktion: Platin + doce/pac/gem Vedl.: placebo	222	2,0	10,6	NA	Neutropeni: 0 % Fatigue: <1 %
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		HR=0,6 P<0,00001	HR=0,79 P=0,012	NA	Neutropeni og fatigue til fordel for placebo P<0,05

Forfatter (primært effekt mål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal patienter	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)	QoL	Toksicitet CTC grad ≥3 bivirkninger <i>eller</i> Ophør med studiemedicin
Bevacizumab + pemetrexed som vedligeholdelsesbehandling						
Barlesi J Clin Oncol 2011 [20] AVAPERL ECOG PS 0-2 (ca 3 % PS 2) 90 % st IV 88 % adenocarcinom	Induktion: Cisplatin + pemetrexed + bevacizumab 7,5 mg/kg Vedl.: bevacizumab 7,5 mg/kg + pemetrexed	128	7,4 mdr	NA	NA	Non- hæmatologiske: 31 % Hæmatologiske: 10 %
	Induktion: Cisplatin + pemetrexed + bevacizumab 7,5 mg/kg Vedl.: bevacizumab 7,5 mg/kg + placebo	125	3,7 mdr	NA	NA	Non- hæmatologiske: 22 % Hæmatologiske: 0 %
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		HR=0,48 (0,35 til 0,66) P< 0,001	NA	NA	p: NA

Forfatter (primært effekt mål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal patienter	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)	QoL	Toksicitet CTC grad ≥3 bivirkninger <i>eller</i> Ophør med studiemedicin
Erlotinib som vedligeholdelsesbehandling						
Johnson et al J Clin Oncol 2012 [21] ATLAS	Erlotinib (switch maintenance)	370	4,8*	14,4		
	Placebo	373	3,7	13,3		
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		HR=0,7 P=0,01	HR=0,92 P=0,5341		

Tabel 5 Resultater på kritiske effektmål – 2. linje monoterapi

Forfatter (primært effektmål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal patienter	Median PFS (måneder) (95 % CI)	Median OS (måneder) (95 % CI)	QoL	Toksicitet CTC grad ≥ 3 bivirkninger <i>eller</i> Ophør med studiemedicin
Pemetrexed vs docetaxel						
Hanna et al. J Clin Oncol 2004 [22] (PS 0-2, beh til PD el tox, ca. 30% plano i begge gr, primære endepkt OS, sekundær tox – ORR – PFS – TPD – TTF mm, QoL)	pemetrexed	265 (283itt)	2,9	8,3	Lung Cancer Symptom Scale bedring: 21,2 %	Febril neutropeni: 1,9 %
	docetaxel	276 (288itt)	2,9	7,9	Lung Cancer Symptom Scale bedring: 21,5 %	Febril neutropeni: 12,7 %
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		0,97 (0,82 til 1,16)	HR = 0,99 (0,8 til 1,2)	NA	P > 0,001
Erlotinib vs pemetrexed eller docetaxel						
Karampeazis et al. Cancer 2013 [23] HORG (PS0-2, max 6 serier pem, erlo til PD eller tox, ca. 20% plano i begge gr, primære endepkt TTP, sekundær PFS – OS – ORR. EGFR mut pos. 5 og 6 pt)	pemetrexed	166 178(itt)	2,9	10,1	NA	Neutropeni: 6,6 % Trombocytopeni: 3,6 % Fatigue: 7,2 % Skin rash: 0%
	erlotinib	166 179(itt)	3,6	8,2	NA	Neutropeni: 0 % Trombocytopeni: 0 % Fatigue: 0,6 % Skin rash: 5,4%
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		HR:NA P=0.136	HR:NA P=0.986	NA	Neutropeni: P = 0,001 Trombocytopeni: P=0,013 Fatigue: P = 0,002

Forfatter (primært effekt mål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal patienter	Median PFS (måneder) (95 % CI)	Median OS (måneder) (95 % CI)	QoL	Toksicitet CTC grad ≥ 3 bivirkninger <i>eller</i> Ophør med studiemedicin
Garassino et al. Lancet 2013 [24] TAILOR (PS 0-2, EGFR WT, 28% plano i erlogr vs 21% i adeno, primære endepkt - OS, sekundære PFS - mm, QoL)	erlotinib	109 (itt)	2,4 (2,1 til 2,6)	5,4 (4,5 til 6,8)	NA	Grad 1-4 AE: 21 %
	docetaxel	110 (itt)	2,9 (2,4 til 3,8)	8,2 (5,8 til 10,9)	NA	Grad 1-4 AE: 22 %
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		HR = 0,71 (0,53 til 0,95) P=0,02	HR 0,73 (0,53 til 1,0) P=0,05	NA	NA
Ciuleanu et al. Lancet 2012 [25] TITAN (PS 0-2, "poor prognosis" pt. Blandet histologi, mange EGFR ukendt, primære endepkt OS, sekundær PFS - TTDP)	erlotinib	203	6,3 uger (6,1 til 6,9)	5,3 (4,0 til 6,0)	NA	Rash grad $\frac{3}{4}$: 5% Diarre grad $\frac{3}{4}$: 3% Neutropeni: <1%
	docetaxel eller pemetrexed	221 (116vs105)	8,6 uger (7,1 til 12,1)	5,5 4,4 til 7,1)	NA	Rash grad $\frac{3}{4}$: <1% Diarre grad $\frac{3}{4}$: 0% Neutropeni:4%
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		HR=1,19 (0,97 til 1,46) P=0,089	HR=0,96 (0,78 til 1,19) P=0,73		

Forfatter (primært effekt mål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal patienter	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)	QoL	Toxicitet CTC grad ≥3 bivirkninger <i>eller</i> Ophør med studiemedicin
Crizotinib vs docetaxel eller pemetrexed						
Shaw AT et al NEJM 2013 [26] (PS 0-2 ALK pos pt, primære endepkt PFS, sekundære OS – RR – PRO mm.)	crizotinib	173	7,7	20,3	QLQ-L30 QLQLC13 Tid til forværring: 5,6 mdr	Diarre: 0 % Kvalme: 1 % Opkast: 1 % Forstoppelse: 2 % Leverpåvirkn: 16 % Fatigue: 2 % Svimmelhed: 1 % Dyspnø: 4 %
	Docetaxel (til planocellulær)	72	2,6	Kemoterapi samlet: 22,8	QLQ-L30 QLQLC13 Tid til forværring: 1,4 mdr	Diarre: 1 % Kvalme: 1 % Opkast: 0 % Forstoppelse: 0 % Leverpåvirkn: 2 % Fatigue: 4 % Svimmelhed: 0 % Dyspnø: 3 %
	Pemetrexed (til ikke-planocellulær)	99	4,2			
	Hazard ratio/Odds ratio (95 % CI) p-værdi		HR (vs doce) 0,30 P<0,001 HR (vs pem) 0,59 P<0,001	HR 1,02 (0,68-1,54) P=0,54	HR=0,54 (0,40 til 0,71) P<0,001	NA