

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-264 Amivantamab

Stand: November 2023

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Amivantamab in Kombination mit Lazertinib

[Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC mit Exon19-Deletionen oder Exon21-Substitutionsmutationen des EGFR]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ - Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit aktivierenden ALK-, ROS1-, BRAF-, KRAS G12C-, METex14-, RET-Mutationen wurden nicht berücksichtigt. - Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Ramucirumab: Beschluss vom 20.08.2020 - Dacomitinib: Beschluss vom 17.10.2019 - Osimertinib: Beschlüsse vom 17.01.2019 und 15.09.2016 - Afatinib: Beschluss vom 05.11.2015 Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Amivantamab L01FX18 Rybrevant	Anwendungsgebiet Amivantamab ist indiziert: in Kombination mit Lazertinib für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen
Zytostatika:	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 generisch	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
Etoposid L01CB01 Riboposid	Kombinationstherapie folgender Malignome: – Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %), [...]
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Paclitaxel L01CD01 generisch	<u>Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC):</u> Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Pemetrexed L01BA04 generisch	Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
Vindesin L01CA03 Eldesine	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Antikörper:	
Bevacizumab L01FG01 Avastin	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet.
Ramucirumab L01FG02 Cyramza	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</u> Cyramza ist in Kombination mit Erlotinib indiziert zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-(epidermal growth factor receptor = EGFR-) Mutationen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Proteinkinase-Inhibitoren:

Afatinib L01EB03 Giotrif	Giotrif als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.
Dacomitinib L01EB07 Vizimpro	Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, epidermal growth factor receptor, EGFR).
Erlotinib L01EB02 Tarceva	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)</u> Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Beim Verschreiben dieses Arzneimittels sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden.
Gefitinib L01EB01 Iressa	IRESSA ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (siehe Abschnitt 4.4).
Osimertinib L01EB04 Tagrisso	TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur: – Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). TAGRISSO ist angezeigt in Kombination mit: – Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-264 (Amivantamab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. November 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews	8
3.3 Leitlinien.....	21
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	45
Referenzen	48

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
AFA	Afatinib
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATEZO	Atezolizumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CIS	Cisplatin
CNS	Zentrales Nervensystem/central nervous system
CrI	Credibility Interval
DOC	Docetaxel
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPHPP	Effective Public Health Practice Project Tool
ERL	Erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gem	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune-Checkpoint Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma oncogene Mutation
LoE	Level of Evidence
M+	mutation positive (EGFR)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NINTE	Nintedanib

NIVO	Nivolumab
NSCLC	non-small cell lung cancer
NSQ	Non-Squamous
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall Survival
PAX	Paclitaxel
PC	paclitaxel and carboplatin
PD-1	anti-programmed cell death receptor 1
PD-L1	antiprogrammed cell death ligand
PEM	Pemetrexed
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	Progression Free Survival
Pt+B	Platinum plus Bevacizumab
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SQ	Squamous
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TA	Targeted Agent
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TPS	Tumor Proportion Score
TRAE	Treatment related adverse event
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
VTE	Venous Thromboembolism
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference.
WT	Wild Type

1 Indikation

Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.06.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2468 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die aktualisierte Leitlinie von NICE von Juli 2023 und eine neue Version der deutschen S3-Leitlinie identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 16 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Greenhalgh J et al., 2021 [7].

First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer

Fragestellung

To assess the clinical effectiveness of single-agent or combination EGFR therapies used in the first-line treatment of people with locally advanced or metastatic EGFR M+ NSCLC compared with other cytotoxic chemotherapy (CTX) agents used alone or in combination, or best supportive care (BSC).

Methodik

Population:

- Chemotherapy-naïve patients with locally advanced or metastatic (stage IIIB or IV) EGFR M+ NSCLC unsuitable for treatment with curative intent with surgery or radical radiotherapy

Intervention:

- EGFR M+ targeted agents, alone or in combination with cytotoxic agents

Komparator:

- cytotoxic agents used alone or in combination or BSC

Endpunkte:

- primär: OS, PFS
- sekundär: Response, Toxizität, Lebensqualität, Symptomkontrolle

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2020, Issue 7), MEDLINE (1946 to 27th July 2020), Embase (1980 to 27th July 2020), and ISI Web of Science (1899 to 27th July 2020).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 RCTs, N=3.023

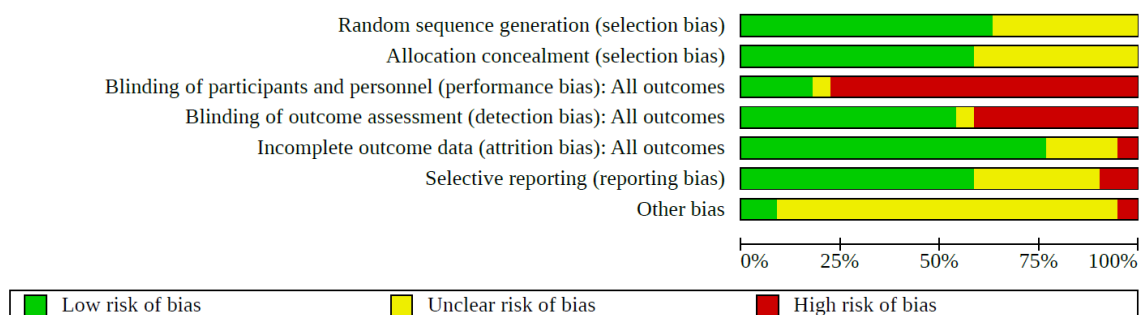
Charakteristika der Population/Studien:

- The median age of the overall population of all participants in the included trials ranged from 56 to 77 years; the median age of participants in the EGFR M+ only trials ranged from 56 to 65 years

- The majority of participants were of good performance status (ECOG or WHO 0 or 1).
- in all of the trials that recruited EGFR M+ patients only, the proportion of females was greater than males

Qualität der Studien:

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- Erlotinib versus placebo, platinum-based chemotherapy, or other cytotoxic agents
 - OS: kein signifikanter Gruppenunterschied (4 RCTs)
 - PFS: HR 0.32, 95% CI 0.20 to 0.51 zugunsten Erlotinib (4 RCTs)
 - Tumor Response: RR 2.20, 95% CI 1.53 to 3.17 zugunsten Erlotinib (5 RCTs)
 - Toxizität: The most commonly reported adverse effects of treatment (AEs) in participants treated with erlotinib as a monotherapy were rash, diarrhoea, and fatigue (...) Cytotoxic chemotherapy was associated with greater grade 3/4 myelosuppression, fatigue and anorexia (7 RCTs)
 - Lebensqualität: in 3 RCTs berichtet, Ergebnisse favorisieren Erlotinib
- Erlotinib plus platinum-based chemotherapy versus platinum-based chemotherapy plus placebo
 - OS: HR 0.48 (95% CI 0.27 to 0.85) zugunsten Erlotinib plus platin-basierte Chemotherapie (1 RCT)
 - PFS: HR 0.25 (95% CI 0.16 to 0.39) zugunsten Erlotinib plus platin-basierte Chemotherapie (1 RCT)
 - Tumor Response: RR 5.74 (95% CI 2.86 to 11.50) zugunsten Erlotinib plus platin-basierte Chemotherapie (1 RCT)
 - Toxizität: Commonly reported AEs in the FASTACT 2 trial were neutropenia, thrombocytopenia, and anorexia
- Gefitinib versus platinum-based chemotherapy
 - OS: kein signifikanter Gruppenunterschied (6 RCTs)
 - PFS: in 4 von 6 RCTs Vorteil für Gefitinib (keine MA durchgeführt)
 - Tumor Response: RR 1.74 (95% CI 1.53 to 1.97); $I^2 = 54\%$ zugunsten Gefitinib (6 RCTs)
 - Toxizität: The most commonly reported AE for gefitinib monotherapy was rash, followed by liver toxicity, anorexia, and diarrhoea. Cytotoxic chemotherapy was

associated with greater grade 3/4 myelosuppression in all comparisons and greater anorexia in one trial

- Lebensqualität: nur in 1 RCT erhoben: Vorteile für Gefitinib
- Gefitinib and platinum-based chemotherapy versus platinum-based chemotherapy
 - OS, PFS, ORR: widersprüchliche Ergebnisse in 3 RCTs, keine MA möglich
- Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy
 - OS: kein signifikanter Gruppenunterschied (2 RCTs). A preliminary report of a pooled analysis of participants with an exon 19 deletion or L858R mutation showed improved survival for afatinib compared to cisplatin-based chemotherapy in participants with an exon 19 deletion (HR 0.81, 95% CI 0.66 to 0.99; P = 0.037)
 - PFS: HR 0.41 (95% CI 0.20 to 0.83) zugunsten Afatinib (2 RCTs)
 - Tumor Response: RR 2.71 (95% CI 2.12 to 3.46) I²=0% zugunsten Afatinib (2 RCTs)
 - Toxizität: The most commonly reported grade 3/4 AEs in the afatinib-treated participants were rash and diarrhoea, paronychia, and stomatitis / mucositis (2 RCTs)
 - Lebensqualität: Vorteile für Afatinib (2 RCTs)
- Cetuximab plus platinum-based chemotherapy versus platinumbased chemotherapy
 - OS, PFS, Tumor Response, Lebensqualität: kein signifikanter Gruppenunterschied (2 RCTs)
 - Toxizität: The most commonly reported AEs in the cetuximab-treated participants were neutropenia, leukopenia, febrile neutropenia, and fatigue
- Icotinib versus platinum-based chemotherapy
 - OS: kein signifikanter Gruppenunterschied (1 RCTs)
 - PFS: HR 0.61 (95% CI 0.43 to 0.87) zugunsten Icotinib (1 RCT)
 - Toxizität: The main AEs associated with icotinib were rash, elevated serum AST (aspartate aminotransferase), diarrhoea and leukopenia. In the chemotherapy arm, the main AEs were nausea, leukopenia and neutropenia

Fazit der Autoren

Compared with cytotoxic chemotherapy, erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib are effective in prolonging PFS but not OS in EGFR M+ NSCLC patients, with acceptable toxicity. Health-related quality of life and response are closely linked, and the available data would favour selection of TKIs over chemotherapy as first-line treatment based on both these criteria, although only six trials reported on health-related quality of life solely in the EGFR M+ population.

There is evidence that tumours with codon 20 mutations are resistant to EGFR TKI although this mutation commonly appears in acquired resistance to TKIs, while tumours with exon 19 or L858R codon 21 mutations are sensitive to EGFR TKI (Yasuda 2011). The improved survival of exon 19 deletion patients with afatinib compared to cytotoxic chemotherapy suggests that further data will evolve based on more detailed molecular characterisation of EGFR M+ NSCLC (Yang 2014).

3.2 Systematische Reviews

Deng Z et al., 2021 [5].

Role of Antiangiogenic Agents Combined With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Treatment-naive Lung Cancer: A Meta-Analysis

Fragestellung

[...] to determine the clinical value of antiangiogenic agents plus EGFR-TKIs as first-line treatment for patients with EGFR-mutant advanced NSCLC

MethodikPopulation:

- first-line therapy for patients with EGFR mutant advanced NSCLC

Intervention:

- antiangiogenic agents plus EGFR-TKIs (combination therapy)

Komparator:

- EGFR-TKIs alone (monotherapy)

Endpunkte:

- PFS, OS, ORR, and treatment-related adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid MEDLINE from 1949 to August 2019;
- Ovid EMBASE from 1974 to August 2019;
- and the Cochrane Database from 1996 to August 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 9 reports from 7 clinical trials (including 6 RCTs and 1 prospective cohort study)

Charakteristika der Population/Studien:

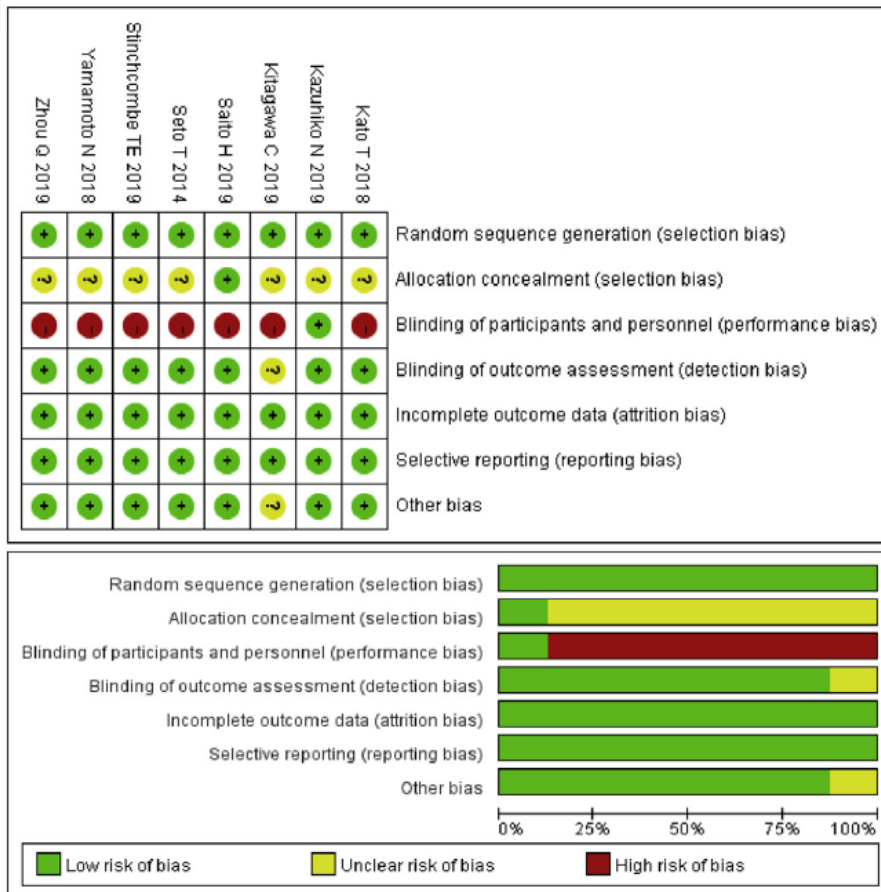
Investigator	Clinical Trial	Study Design	Ethnicity	Median Follow-Up, mo (Range)	Treatment	Participants, n (Male; Female)	Smoking History (Never Smoker; Smoker; Other)	Age, y (Median; Mean; Range)	Baseline ECOG Score (0; 1)	Histologic Type (Adeno carcinoma; Large Cell Carcinoma; Squamous Cell Carcinoma; Other)	Stage (IIb; IV; Recurrence)	EGFR Mutation (19del; L858R)	Outcome
Zhou et al., ³² 2019	NCT02759614	Phase III RCT	Asian	BEV + ERL, 22.0	BEV + ERL	157 (60; 97)	NR	57 (33-78)	25; 132	157; 0; 0; 0	4; 141; 12	82; 75	PFS, ORR, AEs
Stinchcombe et al., ²³ 2019	NCT01532089	Phase II RCT	White, 85%	ERL, 21.5	ERL	154 (58; 96)	NR	59 (27-77)	17; 137	154; 0; 0; 0	6; 134; 14	79; 75	PFS, OS, AEs
				33 (0.7-62.5)	BEV + ERL	43 (12; 31)	25; 17; 1	65 (31-84)	24; 19	NA, nonsquamous	0; 39; 4	29; 14	
Saito et al., ²⁰ 2019	NEJ026 (UMIN00017069)	Phase III RCT	Asian	12.4 (7.0-15.7)	ERL	45 (14; 31)	23; 22; 0	63 (47-84)	19; 26	NA, nonsquamous	0; 39; 6	30; 15	PFS, ORR, AEs
					BEV + ERL	112 (41; 71)	65; 6; 41	67 (61-73)	64; 48	110; 1; 1	8; 82; 22	56; 56	
Kato et al., ²⁹ 2018	J025567 (JapicCTI-111390)	Phase II RCT	Asian	~ 30	ERL	112 (39; 73)	64; 7; 41	68 (62-73)	68; 42	112; 0; 0	8; 84; 20	55; 57	AEs
					BEV + ERL	75 (30; 45)	42; 9; 24	67 (59-73)	NR	74; 0; 1; 0	1; 60; 14	40; 35	
Yamamoto et al., ³⁰ 2018	J025567 (JapicCTI-111390)	Phase II RCT	Asian	NA, ~ 48	ERL	77 (26-51)	45; 6; 26	67 (60-73)	NR	76; 1; 0; 0	0; 62; 15	40; 37	OS
					BEV + ERL	35	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Seto et al., ¹⁸ 2014	J025567 (JapicCTI-111390)	Phase II RCT	Asian	20.4	ERL	40	NR	NR	NR	NR	NR	NR	PFS, ORR
					BEV + ERL	75 (30; 45)	42; 9; 24	67 (59-73)	43; 32	74; 0; 0; 1	1; 60; 14	40; 35	
Nakagawa et al., ³⁴ 2019	RELAY (NCT02411448)	Phase III RCT	Asian, 77%	20.7	ERL	77 (26-51)	45; 6; 26	67 (60-73)	41; 36	76; 1; 0; 0	0; 62; 15	40; 37	PFS, interim OS, ORR, AEs
					RAM + ERL	224 (83; 141)	134; 64; 26	65 (27-86)	116; 108	NA	0; 195; 29	123; 99	
Kitagawa et al., ³⁵ 2019	UMIN00013586	Phase II RCT	Asian	18	ERL	225 (83; 142)	139; 73; 16	64 (23-89)	119; 106	NA	0; 191; 34	120; 105	ORR, AEs
					BEV + GEF	6 (1; 5)	4; 2; 0	73.5 (68-79)	2; 4	6; 0; 0; 0	0; 6; 0	4; 2	
Feng et al., ³¹ 2018	NA	Prospective cohort study	Asian	31	GEF	10 (3; 7)	8; 2; 0	72.5 (66-82)	7; 3	9; 0; 0; 1	0; 9; 1	6; 3; 1	PFS, OS, ORR
					BEV + EGFR TKI	25 (7; 18)	22; 3; 0	62 (42-84)	NA	25; 0; 0; 0	0; 25; 0	10; 15	
					EGFR TKI	30 (13; 17)	24; 6; 0	68 (53-89)	NA	30; 0; 0; 0	0; 30; 0	11; 19	

Abbreviations: AEs, adverse events; BEV, bevacizumab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = epidermal growth factor receptor; ERL = erlotinib; GEF = gefitinib; 19del = EGFR exon 19 deletion; L858R = EGFR exon 21 p.Leu858Arg; NA = not available; NR = not reported; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RAM = ramucicamab; RCT = randomized controlled trial; TKI = tyrosine kinase inhibitor (erlotinib, gefitinib, or afatinib).

Qualität der Studien:

Quality Assessment of Included Studies. (A) Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias in Randomized Trials (Risk of Bias Summary). (B) Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Cohort Studies

A



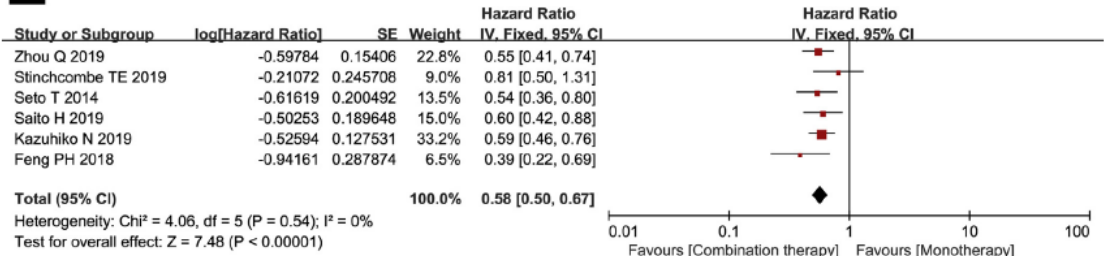
B

	Selection	Comparability	Outcome
Feng et al. (2019)	****	*	***

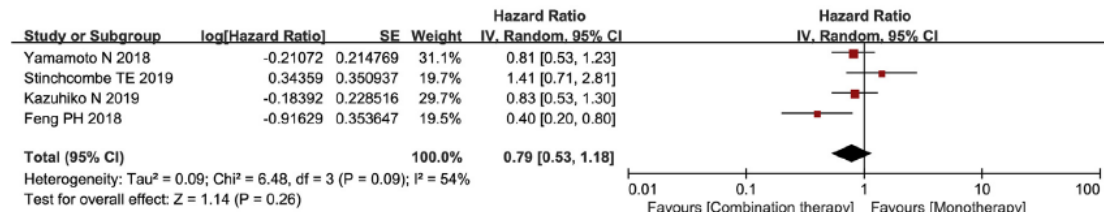
Studienergebnisse:

Figure 2 Forest Plots Showing Hazard Ratio for (A) Progression-free Survival (PFS) and (B) Overall Survival (OS) and (C) Risk Ratio for Objective Response Rate (ORR) for Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*)-Mutant Non–Small-Cell Lung Cancer Receiving Antiangiogenic Agents Plus *EGFR* Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs; Combination Therapy) Versus *EGFR*-TKIs Alone (Monotherapy)

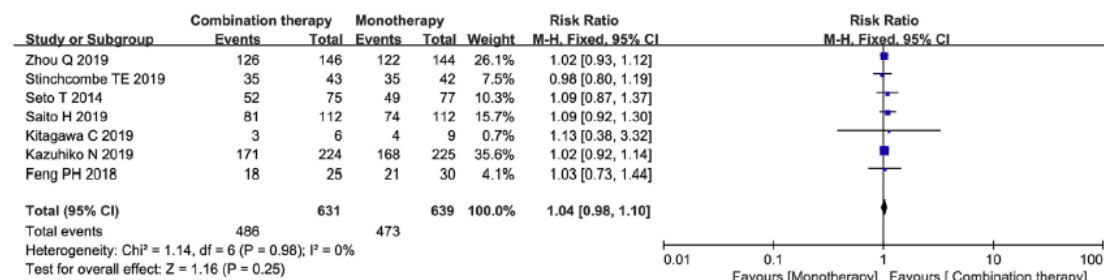
A PFS



B OS

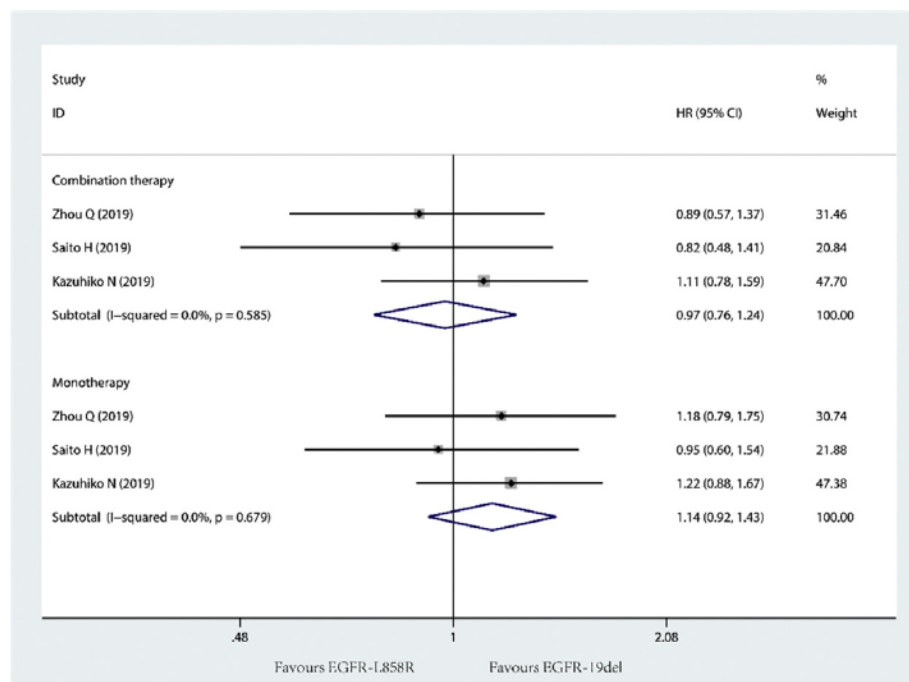


C ORR



Abbreviations: CI = confidence interval; M-H = Mantel-Haenszel (test); SE = standard Error.

Forest Plots Showing Hazard Ratio for Progression-free Survival for Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Exon 21 p.Leu858Arg (L858R) Versus Patients With EGFR-Exon 19 Deletion (19del)



Progression-free Survival

Six studies of 1279 patients with EGFR-mutant advanced NSCLC (636 had received combination therapy and 643 had received monotherapy) were eligible for the pooling analysis of PFS. The pooled HR for patients receiving combination therapy was 0.58 (95% CI, 0.50-0.67; $P < .001$), with no heterogeneity ($I^2 = 0\%$; Cochran's Q, $P = .54$; Figure 2A). A sensitivity analysis showed that the removal of any single study did not influence the pooled HR substantially (Supplemental Figure 2A; available in the online version). Both the approximately symmetrical funnel plot (Supplemental Figure 3A; available in the online version) and the result of Egger's test ($P = .786$) suggested no obvious publication bias. These results, therefore, demonstrated that the combination therapy group had a significantly longer PFS than did the EGFR-TKI monotherapy group.

Overall Survival

Four studies with 667 patients with EGFR-mutant advanced NSCLC (327 had received combination therapy and 340 monotherapy) reported OS data. The summary HR for the combination therapy group was 0.79 (95% CI, 0.53-1.18; $P = .26$; Figure 2B), with obvious heterogeneity ($I^2 = 54\%$; $P = .09$). The Galbraith plot showed that 1 study by Feng et al³¹ seemed to contribute most to the heterogeneity (Supplemental Figure 4; available in the online version). The sensitivity analysis also showed that the same study might have affected the pooled HR (Supplemental Figure 2B; available in the online version). After exclusion of the study by Feng et al, the heterogeneity was effectively decreased ($I^2 = 0\%$; $P = .37$), and the new pooled estimate was not changed substantially (HR, 0.90; 95% CI, 0.68-1.19; $P = .45$). The results suggested no clear difference in OS between the combination therapy and monotherapy groups.

Objective Response Rate

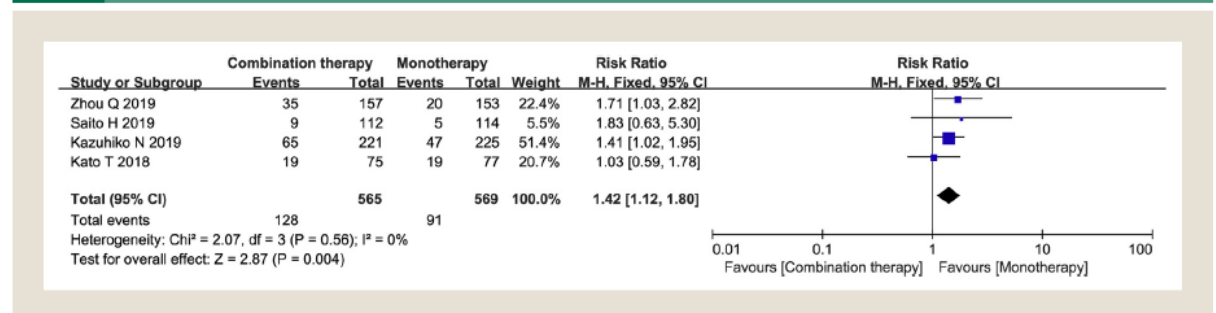
Seven studies of 1295 patients with EGFR-mutant advanced NSCLC (642 had received combination therapy and 653 had received monotherapy) had reported ORR data. The pooled RR for patients in the combination therapy group was 1.04 (95% CI, 0.98-1.10; $P = .25$), with no heterogeneity ($I^2 = 0\%$; $P = .98$; Figure 2C). The sensitivity analysis demonstrated that removing any single study did not influence the final RR estimate substantially (Supplemental Figure 2C; available in the online version). No significant publication bias in the ORR was detected in either the funnel plot (Supplemental Figure 3B; available in the online version) or Egger's test ($P = .415$). Therefore, no significant benefit in the ORR was found for combination therapy compared with monotherapy.

Treatment-Related AEs

Table 3 Adverse Events of Special Interest (Grade ≥ 3)								
AE	Studies, n	Combination Therapy, n		Monotherapy, n		RR (95% CI)	Heterogeneity	
		Events	Total	Events	Total		P Value (Q)	I^2 (Q), %
Proteinuria	5	38	608	1	614	12.47 (3.86-40.28)	0.98	0
Hypertension	6	173	614	36	624	4.59 (2.70-7.79)	0.08	50
Rash	6	93	614	72	624	1.30 (0.98-1.73)	0.71	0
Diarrhea	5	32	608	12	614	2.47 (0.93-6.53)	0.14	42
Increased aminotransferase	4	48	496	49	502	1.02 (0.70-1.49)	0.49	0

Abbreviations: CI = confidence interval; Q = Cochran Q statistic for heterogeneity; RR = risk ratio.
^aWeights are from random effects analysis.

Figure 3 Forest Plot Showing Risk Ratio for Treatment-Related Serious Adverse Events in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutant Non-Small-cell Lung Cancer Receiving Combination Therapy Versus Monotherapy



Abbreviations: CI = confidence interval; M-H = Mantel-Haenszel (test).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results have shown that combining antiangiogenic agents with EGFR-TKIs will result in a longer PFS than EGFR-TKIs alone for patients with EGFR-mutant NSCLC. The findings from the sensitivity and publication bias analyses confirmed the stability of our results. [...] However, the striking beneficial effect of combined treatment on PFS did not directly translate into a benefit for OS. [...] Regarding serious AEs, we found a relatively greater incidence in the combination therapy groups than in the EGFR-TKI monotherapy groups. [...]

It has been reported that patients with EGFR exon 21 p.Leu858Arg (EGFR-L858R) have seemed to benefit less from both third-generation (osimertinib) and standard EGFR-TKIs than did patients with EGFR exon 19 deletion (EGFR-19del).¹⁰ In contrast, our subgroup analysis revealed that patients with the EGFR-L858R mutation could experience the same benefits from combination therapy as patients with EGFR-19del.

Two potential limitations of the present meta-analysis should be considered when interpreting our results. The first inherent limitation was that few studies met the inclusion criteria, and the number of participants (median, 152) in each study was relatively small,

leading to limited testing power for publication bias and limited statistical power for the pooled analysis. The other limitation was that both RCTs and prospective cohort studies were included in our meta-analysis.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit ähnlichen Schlussfolgerungen vor:

- Chen F et al., 2020 [1]
- Chen Y et al., 2021 [2]
- Deluce J et al., 2023 [4]
- Ma J et al., 2021 [11]

Zhao Y et al., 2019 [16].

Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutated non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- patients with histologically or cytologically confirmed advanced (stage III/IV/ recurrent) NSCLC with EGFR activating mutations

Intervention:

- jegliche first-line-Therapie

Komparator:

- jegliche first-line-Therapie

Endpunkte:

- PFS, OS, ORR, Toxizität

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, and several international conference databases, from inception to 20 May 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

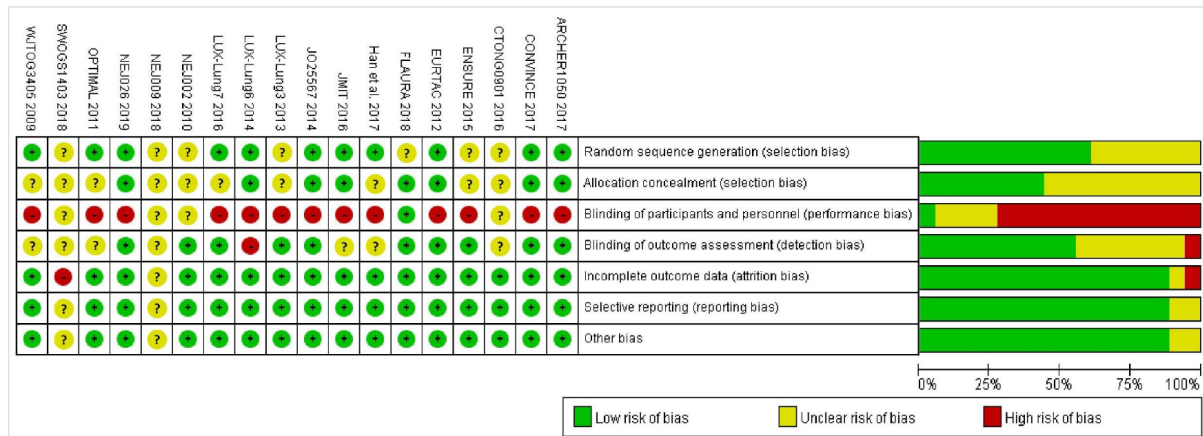
- 18 RCTs, N=4.628
- 12 versch. Therapieregime

Charakteristika der Population/Studien:

Study (phase, ethnicity)	Sample size (No); median age	Female (%)	EGFR mutation		Intervention arm	Control arm	Reported outcomes
			Exon 19 deletion	Leu858Arg			
NEJ026 2019 ³⁵ (III, Asian)	114/114; 67/68	63.4/65.2	50/48	50/50	Erlotinib 150 mg once a day + bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks	Erlotinib 150 mg once a day	Progression free survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
SWOGS1403 2018 ³⁶ (II, NG)	86/84; NG	NG	NG	NG	Afatinib 40 mg once a day + cetuximab 500 mg/m ² every 2 weeks	Afatinib 40 mg once a day	Progression free survival, overall survival
NEJ009 2018 ³⁴ (III, Asian)	170/172; 64.1/64.8*	62.8/67.1	NG	NG	Gefitinib 250 mg once a day + PbCT (carboplatin AUC 5 + pemetrexed 500 mg/m ² every 3 weeks (4-6 cycles) + pemetrexed 500 mg/m ² every 3 weeks)	Gefitinib 250 mg once a day	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
FLAURA 2018 ³⁶ (III, multiple)	279/277; 64.0/64.0	64.0/62.0	63/63	37/37	Osimeotinib 80 mg once a day	Gefitinib 250 mg once a day	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
			63/63	37/37	Osimeotinib 80 mg once a day	Erlotinib 150 mg once a day	
ARCHER1050 2017 ^{38,48} (III, multiple)	227/225; 62.0/61.0	64.0/56.0	59/59	41/41	Dacomitinib 45 mg once a day	Gefitinib 250 mg once a day	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
CONVINCE 2017 ³⁷ (III, Asian)	148/137; 56.0/56.0	70.9/69.3	50/50	43/39	Icotinib 125 mg three times a day	PbCT (cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500mg/m ² every 3 weeks (4 cycles) + pemetrexed 500 mg/m ² every 3 weeks)	Progression free survival, overall survival, grade ≥ 3 AEs
Han et al 2017 ²⁵ (II, Asian)	40/40; NG	62.5/57.5	53/50	48/50	Gefitinib 250 mg once a day + PbCT (carboplatin AUC=5 + pemetrexed 500 mg/m ² every 4 weeks (6 cycles) + pemetrexed 500 mg/m ² every 4 weeks)	PbCT (carboplatin AUC=5 + pemetrexed 500 mg/m ² every 4 weeks (6 cycles) + pemetrexed 500 mg/m ² every 4 weeks)	Progression free survival, overall survival, objective response rate
	40/41; NG	62.5/56.1	53/51	48/49	Gefitinib + PbCT	Gefitinib 250 mg once a day	
	41/40; NG	56.1/57.5	51/50	49/50	Gefitinib	PbCT	
CTONG0901 2017 ³⁹ (III, Asian)	81/84; NG	46.9/53.1	58/58	42/42	Erlotinib 150 mg once a day	Gefitinib 250 mg once a day	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
JMIT 2016 ^{23,49} (II, Asian)	126/65; 62.0/62.0	65.0/63.0	52/62	41/35	Gefitinib 250 mg once a day + pemetrexed 500 mg/m ² every 3 weeks	Gefitinib 250 mg once a day	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
LUX-Lung7 2016 ^{41,50} (IIb, multiple)	160/159; 63.0/63.0	57.0/67.0	58/58	42/42	Afatinib 40 mg once a day	Gefitinib 250 mg once a day	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
ENSURE 2015 ¹³ (III, Asian)	110/107; 57.5/56.0	61.8/60.7	52/57	48/43	Erlotinib 150 mg once a day	PfCT (gemcitabine 1250 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² every 3 weeks (≤ 4 cycles))	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
JO25567 2014 ^{42,51} (II, Asian)	75/77; 67.0/67.0	60.0/66.0	53/52	47/48	Erlotinib 150 mg once a day + bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks	Erlotinib 150 mg once a day	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
LUX-Lung6 2014 ⁴³ (III, Asian)	242/122; 58.0/58.0	64.0/68.0	51/51	38/38	Afatinib 40 mg once a day	PfCT (gemcitabine 1000 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² every 3 weeks (≤ 6 cycles))	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
LUX-Lung3 2013 ¹² (III, multiple)	230/115; 61.5/61.0	63.9/67.0	49/50	40/41	Afatinib 40 mg once a day	PbCT (cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500mg/m ² every 3 weeks (≤ 6 cycles))	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
EURTAC 2012 ⁴⁴ (III, non-Asian)	86/87; 65.0/65.0	67.0/78.0	66/67	34/33	Erlotinib 150 mg once a day	PfCT (cisplatin 75 mg/m ² + docetaxel 75 mg/m ² / gemcitabine 1250 mg/m ² every 3 weeks)	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
OPTIMAL 2011 ^{45,52} (III, Asian)	83/72; 57.0/59.0	59.0/60.0	52/54	48/46	Erlotinib 150 mg once a day	PfCT (gemcitabine 1000 mg/m ² + cisplatin AUC=5 every 3 weeks (≤ 4 cycles))	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
NEJ002 2010 ^{46,53} (III, Asian)	114/110; 63.9/62.6*	63.2/64.0	51/54	43/44	Gefitinib 250 mg once a day	PfCT (paclitaxel 200 mg/m ² + carboplatin AUC=6 every 3 weeks (≥ 3 cycles))	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
WJTOG3405 2009 ^{47,54} (III, Asian)	86/86; 64.0/64.0	68.6/69.8	58/43	42/47	Gefitinib 250 mg once a day	PfCT (cisplatin 80 mg/m ² + docetaxel 60 mg/m ² every 3 weeks (3-6 cycles))	Progression free survival, overall survival, objective response rate

Data are expressed as intervention/control unless indicated otherwise. AE=adverse events; NG=not given; AUC=area under the concentration-time curve; PbCT=pemetrexed based chemotherapy; PfCT=pemetrexed free chemotherapy.
 *Mean age was given instead of median age.
 †Information of outcomes for exon 19 deletion and Leu858Arg mutation subgroups are also reported in trials.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse (Ergebnisse der NMA):

- PFS:
 - Osimertinib vs. Dacomitinib: HR 0.74 (95% CrI 0.55 to 1.00)
 - Osimertinib vs. Afatinib: HR 0.52 (0.40 to 0.68)
 - Osimertinib vs. Erlotinib: HR 0.48 (0.40 to 0.57)
 - Osimertinib vs. Gefitinib: HR 0.44 (0.37 to 0.52)
 - Osimertinib vs. Icotinib: HR 0.39 (0.24 to 0.62)
 - Osimertinib vs. Afatinib plus Cetuximab: HR 0.44 (0.28 to 0.71)
 - Osimertinib vs. Gefitinib plus Pemetrexed: HR 0.65 (0.46 to 0.92)
 - Gefitinib plus Pemetrexed based chemotherapy vs. Osimertinib HR 0.95 (0.72 to 1.24)
- OS:
 - Gefitinib plus Pemetrexed based chemotherapy vs. Osimertinib HR 0.94 (0.66 to 1.35)
 - Similar efficacy was found between dacomitinib and afatinib, and among erlotinib, gefitinib, icotinib, pemetrexed based chemotherapy, pemetrexed free chemotherapy, and afatinib plus cetuximab
- Toxizität:
 - We saw less toxicity related to EGFR-TKIs among the comparable treatments, particularly icotinib and osimertinib, which had the fewest and second fewest adverse events of grade 3 or higher, respectively (fig 3B). Afatinib was noted with the most adverse events of grade 3 or higher, compared with other EGFR-TKIs.
 - Commonly reported adverse events for EGFR-TKIs included rash, diarrhoea, stomatitis, paronychia, dry skin, liver dysfunction, and interstitial lung disease
- **Subgruppenanalyse: outcomes in patients with the exon 19 deletion or Leu858Arg mutations**
 - PFS: osimertinib showed superiority in the exon 19 deletion subgroup, while gefitinib plus pemetrexed based chemotherapy showed superiority in the Leu858Arg subgroup.

- OS: the significant differences in afatinib versus erlotinib (hazard ratio 0.66, 95% credible interval 0.44 to 1.00), pemetrexed based chemotherapy (0.54, 0.36 to 0.80), and pemetrexed free chemotherapy (0.68, 0.51 to 0.92), and the marginal difference in afatinib versus gefitinib (0.78, 0.58 to 1.04) were in favour of afatinib as the best option among the comparable treatments.

Fazit der Autoren

Osimertinib and gefitinib plus pemetrexed based chemotherapy were consistent in providing the best progression free survival and overall survival for advanced EGFR mutated patients.

The most promising treatments differed in patients stratified by the two common EGFR mutation types—that is, osimertinib for the exon 19 deletion subgroup and gefitinib plus pemetrexed based chemotherapy for the Leu858Arg subgroup.

We also found EGFR-TKIs, especially icotinib, were associated with less toxicity, although toxicity risk generally rose when they were combined with other treatments.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere NMA mit ähnlicher Fragestellung vor:

- Haeussler et al. 2022 [8]
- Xie et al., 2021 [15]

Wu Q et al., 2021 [14].

First-Generation EGFR-TKI Plus Chemotherapy Versus EGFR-TKI Alone as First-Line Treatment in Advanced NSCLC With EGFR Activating Mutation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

The aim of this meta-analysis was to evaluate efficacy and toxicity of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) in combination with chemotherapy (CT) compared to EGFR-TKI monotherapy as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutation

Methodik

Population:

- patients were histologically diagnosed with advanced NSCLC with activating EGFR mutation

Intervention:

- EGFR-TKI plus chemotherapy

Komparator:

- EGFR-TKI alone

Endpunkte:

- PFS, OS, ORR, Toxizität

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane databases, Januar 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs, N=1.349

Charakteristika der Population/Studien:

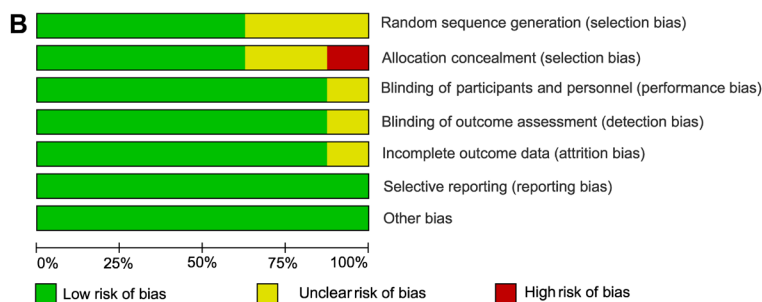
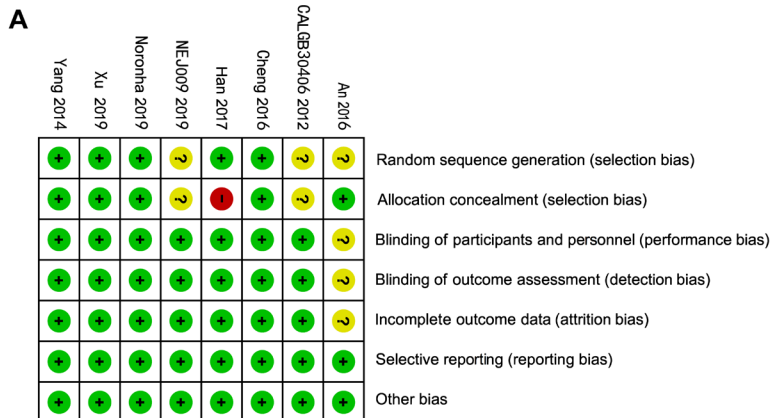
- exon 19 deletion and L858R point mutation accounted for 55.7% (751/1,349) and 40.9% (552/1,349)

TABLE 1 | Characteristics of the included randomized trials in the meta-analysis.

Study	Year	Country	Phase	Group	Type of combination	No. of evaluable patients	Median age (years)	No. of EGFR mutation		Adenocarcinoma (%)	Efficacy		
								19 del	L858R		ORR	PFS	OS
CALGB 30406	2012	USA	II	Paclitaxel plus carboplatin+ E	Concurrent	33	60	16	17	84	73%	17.2 m	38.1 m
Yang et al. (15)	2014	East Asia	III	Pemetrexed plus cisplatin +G	Sequential	33	58	23	10	88	70%	14.1 m	31.3 m
				G		26	59	14	10	97	65.4%	12.9 m	32.4 m
An et al. (8)	2016	China	II	Pemetrexed +G	Intercalated	24	59	11	13	97	70.8%	16.6 m	45.7 m
				G		45	65.7	16	29	100	80.0%	18.0 m	34.0 m
Cheng et al. (16)	2016	East Asia	II	Pemetrexed +G	Concurrent	45	66.9	17	28	100	73.3%	14.0 m	32.0 m
				G		126	62	65	52	NA	80.2%	15.8 m	43.4 m
Han et al. (17)	2017	China	II	G	Intercalated	65	62	40	23	NA	73.8%	10.9 m	36.8 m
				Pemetrexed plus carboplatin +G		40	NA	21	19	100	82.5%	17.5 m	32.6 m
NEJ009	2019	Japan	III	G	Concurrent	41	NA	21	20	100	65.9%	11.9 m	25.8 m
				Pemetrexed plus carboplatin +G		170	64.8	93	69	98.8	84%	20.9 m	50.9 m
Noronha	2019	India	III	G	Concurrent	172	64.0	95	67	98.8	67%	11.9 m	38.8 m
				Pemetrexed plus carboplatin +G		174	54	107	60	98	75.3%	16.0 m	NR
Xu et al. (18)	2019	China	II	G	Intercalated	176	56	109	60	97	62.5%	8.0 m	17.0 m
				Pemetrexed plus carboplatin +I		90	58.6	51	38	100	77.8%	16.0 m	36.0 m
				I		89	61.0	52	37	100	64.0%	10.0 m	34.0 m

E, erlotinib; G, Gefitinib; I, icotinib; ORR, objective response rate; PFS, progression free survival; OS, over survival; NA, not available; NR, not reach; EGFR, epidermal growth factor receptor; m, months.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- PFS:
 - Kombinationstherapie ggü. Monotherapie überlegen: HR 0,56 (95%-CI 0,5;0,64), $p < 0.00001$, $I^2 = 11\%$
 - Furthermore, the pooled HR of PFS in patients with Exon 19 deletion or L858R point mutation was 0.54 (95% CI = 0.45–0.65; $P < 0.00001$) and 0.52 (95% CI = 0.42–0.65; $P < 0.00001$), respectively, retrieved from five included studies.
- OS:
 - Kombinationstherapie ggü. Monotherapie überlegen: HR 0,70 (95%-CI 0,54;0,9), $p = 0,005$, $I^2 = 55\%$
 - Allerdings nicht signifikant für Subgruppe mit L858R Punktmutation (2 RCTs)
- ORR:
 - Kombinationstherapie ggü. Monotherapie überlegen: RR 1,18 (95%-CI 1,1;1,26), $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$
- Toxizität:
 - Durchweg mehr UEs aller Grade in Kombinationstherapiegruppe

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our results demonstrate that compared with first-generation EGFR-TKI monotherapy, the combination of EGFR-TKI and chemotherapy, especially when applying concurrent delivery of platinum-based doublet chemotherapeutic drugs, significantly improve ORR and prolong PFS and OS of first-line treatment in advanced NSCLC patients harboring activating EGFR mutation. Although increasing incidence of chemotherapy induced toxicities occurs in the combination group, it is well tolerated and clinically

manageable.

Kommentare zum Review

Es liegt ein weiterer SR zu dieser Fragestellung mit einer ähnlichen Schlussfolgerung vor:

- Chen Y et al., 2021

3.3 Leitlinien

Daly ME et al., 2022 [3].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline.

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations to practicing clinicians on management of patients with stage III non–small-cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium und Patientenvertretung dargelegt;
- Interessenkonflikte und Angaben zur Finanzierung dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt; externes Begutachtungsverfahren:
“[...] reviewed and approved by the Expert Panel and the ASCO Evidence Based Medicine Committee (EBMC)”;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: laufende Aktualisierung geplant, Änderungseinträge und Gültigkeitsdauer jedoch unklar: “ASCO’s formal updating process select existing guidelines are developed as living guidelines. The living guideline model requires constant updating of the literature and ongoing expert review and approval to provide current, user-friendly, high-quality, and evidence-based recommendations”

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (January 1990-August 2021) and Cochrane Library (January 2010-August 2021) of SRs and phase II and III randomized clinical trials (RCTs)

LoE/GoR:

- The quality of the evidence for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and elements of the GRADE quality assessment and recommendations development process

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- **Strength of recommendations:** The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

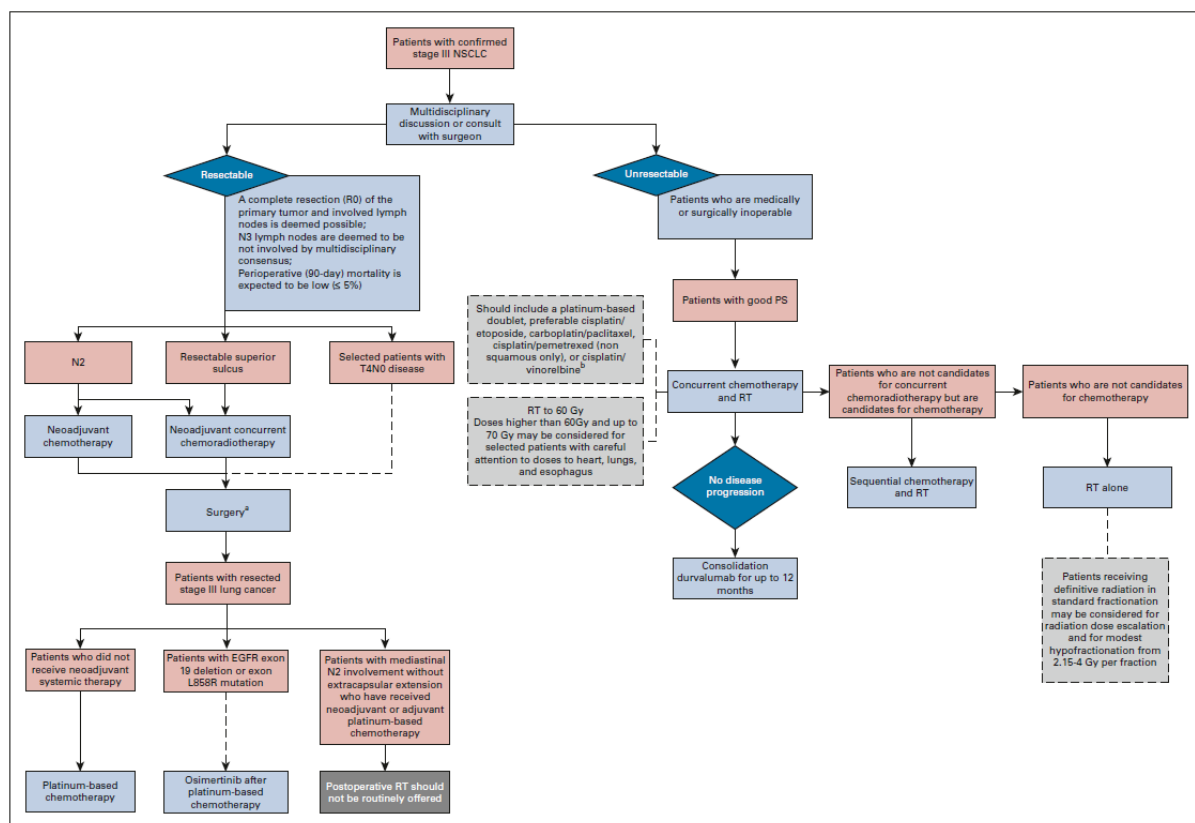
Recommendations

Unresectable disease.

- Recommendation 5.1. Patients with stage III NSCLC who are medically or surgically inoperable and with good performance status should be offered concurrent instead of sequential chemotherapy and radiation therapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.2. Concurrent chemotherapy delivered with radiation therapy for definitive treatment of stage III NSCLC should include a platinum-based doublet, preferably cisplatin plus etoposide, carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus pemetrexed (non-squamous only), or cisplatin plus vinorelbine (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
 - Qualifying Statement: Carboplatin may be substituted for cisplatin in patients with contraindications to or deemed ineligible for cisplatin.
- Recommendation 5.3. Patients with stage III NSCLC who are not candidates for concurrent chemoradiation but are candidates for chemotherapy should be offered sequential chemotherapy and radiation therapy over radiation alone (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.4. Patients with stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiation should be treated to 60 Gy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.5. Doses higher than 60 Gy and up to 70 Gy may be considered for selected patients, with careful attention to doses to heart, lungs, and esophagus (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.6. Patients with stage III NSCLC receiving definitive radiation without chemotherapy in standard fractionation may be considered for radiation dose escalation and for modest hypofractionation from 2.15 to 4 Gy per fraction (Type:

Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

- Recommendation 5.7. Patients with stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiation without disease progression during the initial therapy should be offered consolidation durvalumab for up to 12 months (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
 - Qualifying Statement: There is insufficient evidence to alter the recommendation for consolidation durvalumab following concurrent chemoradiation for molecularly defined subgroups (namely, patients with an oncogenic driver alteration or those with low or no expression of programmed death-ligand 1).



Leitlinienprogramm Onkologie Leitlinie, 2022 [10,9].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms.

Zielsetzung/Fragestellung

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Jährliche Überprüfung der Aktualität. Gültig bis max. 2027 bzw. bis zur nächsten Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- von Juni 2016 (Ende Suchzeitraum der Vorgängerversion der Leitlinie) bis Dezember 2021

LoE

- entsprechend der Vorgaben des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

GoR

- Hinsichtlich der Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2022“) werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (A/B/O), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln. Für die Empfehlungen, die nicht im Rahmen der Aktualisierung bearbeitet wurden (gekennzeichnet mit „2010“) gelten weiterhin die Empfehlungsgraduierung der Version aus 2010. Diese sieht vier Empfehlungsgrade (A/B/C/D) vor

Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018 und 2022

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
C	Empfehlung offen	kann

Tabelle 8: Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Empfehlungen

8.5 Stadium III (T1-3N2 / T1-3N3 / T4N0-3)

8.5.2 Inzidentelles Stadium IIIA(N2) beim NSCLC – Stadium IIIA1 und IIIA2 nach Robinson-Einteilung – Multimodale Therapiekonzepte

8.45	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad 0	Patienten im Stadium IIIA1 und IIIA2 und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) kann nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[662]	
	Starker Konsens	

8.6 Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie)

8.6.6 Systemtherapie bei Patienten mit aktivierender Mutation des EGF-Rezeptors (ECOG 0-4)

8.6.6.1 Erstlinientherapie

8.95	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR-Mutation (del 19, L858R) soll Patient*innen mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[1072] , [1073] , [1074] , [1075] , [1076] , [1077] , [1078] , [1079] , [1080] , [1081] , [1082] , [1083] , [1084]	
	Starker Konsens	

8.96	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Aufgrund der Überlebensdaten sollte bei Exon 19 deletierten Tumoren bevorzugt Osimertinib in der Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[1085]	
	Starker Konsens	

8.97	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Aufgrund der Überlebens- und/oder Wirksamkeitsdaten bei L858R-Mutationen sollte die Auswahl des Erstlinien-TKI von Effektivität und Toxizität der zugelassenen TKI (Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab, Erlotinib in Kombination mit Ramucirumab) abhängig gemacht werden.	
	Starker Konsens	

8.98	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation sollte bei Patienten mit ECOG 3 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.99	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation kann bei Patienten mit ECOG 4 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.100	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit uncommon mutations im EGFR der Gruppe 1 sollte die Behandlung mit den EGFR TKI Osimertinib oder Afatinib angeboten werden.	
Level of Evidence 3b	[1086] , [1087] , [1083]	
	Starker Konsens	

8.101	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit EGFR T790M soll die Behandlung mit dem EGFR TKI Osimertinib erfolgen.	
Level of Evidence 1b	[1088]	
	Starker Konsens	

8.102	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Exon-20-Insertionsmutation soll nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinienkombinationstherapie eine zielgerichtete Behandlung angeboten werden - zugelassen derzeit (02/22) ist Amivantamab.	
Level of Evidence 3	[1089]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Phase III Studie: IPASS [\[1075\]](#), [\[1090\]](#):

Patientenselektion: In einer prospektiv randomisierten Phase III Studie von Mok et al. [\[1075\]](#), [\[1090\]](#) wurde eine klinische und histologische Präselektion der Patienten durchgeführt. In die Studie wurden 1217 südostasiatische Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom, die nie geraucht hatten (Nie-Raucher = <100 Zigaretten lebenslang) oder die nur leicht geraucht hatten (Ex-Light-Smoker = unter 10 Packyears und Nikotinabstinenz >15 Jahre) eingeschlossen. Der Anteil von Frauen

bzw. Nie-Rauchern betrug 79% bzw. 94%. Methodik zum Nachweis der EGFR-Mutation: Bei 36% der eingeschlossenen Patienten wurde der EGFR-Mutationsstatus erfolgreich mittels einer PCR-clamp/ARMS Technologie untersucht. Die Untersuchung erfasste ausschließlich aktivierenden Mutationen in Exon 19 und Exon 21. Therapiearme: Die Patienten wurden randomisiert zwischen einer Kombinationstherapie mit Paclitaxel 200 mg/m² und Carboplatin AUC 6 (bis zu 6 Zyklen) und einer Monotherapie mit Gefitinib 250 mg/die p.o. bis zur Progression der Erkrankung.

Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt war PFS, das durch die Prüfarzte und nicht unabhängig erhoben wurde. In der EGFR Mutations-positiven Gruppe war der PFS unter Gefitinib signifikant verlängert im Vergleich zu Paclitaxel und Carboplatin, die Hazard-Ratio betrug 0,48 mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,0001$.

Sekundäre Endpunkte: Ansprechen: In der Gruppe mit aktivierenden EGF-R-Mutationen betrug die objektive Ansprechrate (ORR) unter Gefitinib 71%, unter Paclitaxel und Carboplatin 47% ($p < 0,0001$), wohingegen die ORR unter Gefitinib bei den EGFR-Wildtyp (WT) Patienten 1% betrug.

Gesamtüberleben: Das Gesamtüberleben war in beiden Armen vergleichbar (HR 0,90, $p = 0,109$). In der EGFR-mutierten Gruppe war das Gesamtüberleben identisch zwischen den beiden Armen mit einer HR von 1,0 ($p = 0,99$). In der EGFR-WT Gruppe war das Gesamtüberleben numerisch mit Chemotherapie günstiger (HR 1,18), dieser Unterschied war aber nicht statistisch signifikant ($p = 0,309$).

Die Lebensqualität wurde mit dem FACT-L Fragebogen und dem TOI gemessen. Mit beiden Messinstrumenten war die Lebensqualität signifikant besser für Gefitinib als für die Chemotherapie (OR 1,34 bzw. 1,78).

Symptomkontrolle: Ebenso wurde die Symptomlinderung mittels des LCS-Scores ermittelt, hier zeigte sich für die Gruppe der mutierten Patienten eine deutliche Verbesserung der Symptome gemessen durch den LCS-Fragebogen (OR 2.7, $p = 0,0003$)

FIRST Signal: Phase III [\[1076\]](#)

Patientenselektion: 309 Patienten mit Adenokarzinom, die nie geraucht hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Methodik zum Nachweis der EGFR-Mutation: EGFR Exon 19-21 Mutationen wurden per Sanger-Sequenzierreaktion aus Tumor-DNA bestimmt. Die geringe Rate an detektierten Mutationen wird von den Autoren auf die hohe Rate zytologischer Tumorproben zurückgeführt.

Therapiearme: Die Patienten wurden zwischen einer Kombinationstherapie mit Gemcitabine 1250 mg/m² d1 und 8 und Cisplatin 80 mg/m² d1, Wh d 22 für bis zu 9 Zyklen und einer Monotherapie mit Gefitinib 250 mg/die p.o. bis zur Progression der Erkrankung randomisiert.

Primärer Endpunkt: Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt, dieses war identisch in den beiden Therapiearmen mit einer HR von 0.932, $p = 0,604$.

Sekundäre Endpunkte: Das mediane PFS betrug 5,8 Monate im Gefitinib-Arm und 6.4 Monate im Chemotherapie-Arm, der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR 1,198, $p = 0,138$).



Die objektive Ansprechrate betrug für Gefitinib 55,4% und 46% für Chemotherapie ($p=0,101$). 45,3%.

Die Lebensqualität gemessen durch QLQ-C30 Fragebogen mit einer hohen Rücklaufquote war statistisch signifikant günstiger für Gefitinib bei den Parametern „körperliches Befinden“, und „Rollenfunktion“ sowie „soziale Funktion“. Die Symptomkontrolle war ebenfalls günstiger für Gefitinib.

In einer Subgruppenanalyse wurden die Ergebnisse mit dem EGFR-Mutationsstatus korreliert. EGFR-Mutationsergebnisse lagen nur bei 52 Patienten im Gefitinib-Arm und 43 Patienten im Chemotherapie-Arm vor (31% aller Patienten). Für die EGFR-mutierten Patienten (26 im Gefitinib-Arm, 16 im Chemotherapie-Arm) ergaben sich numerische Unterschiede im PFS (8,0 vs. 6,3 Monate, HR 0,544, $p=0,086$). In der EGFR-WT Gruppe war das PFS günstiger für die Chemotherapie im Vergleich mit Gefitinib (HR 1,419, $p=0,226$).

Die ORR betrug in der EGFR-MT 84,6% für Gefitinib vs. 37,5% für Chemotherapie ($p=0,002$). Für die EGFR WT Patienten betrug die ORR 51,9% für Chemotherapie und 25,9% für Gefitinib ($p=0,51$). Hinsichtlich des primären Endpunktes Überleben ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Subgruppen.

NEJ002 Studie von Maemondo et al. [\[1078\]](#)

Therapiearme: In dieser Studie wurden Patienten zwischen einer Therapie mit Gefitinib oder Paclitaxel/Carboplatin randomisiert. Von den 198 Patienten waren 126 (64%) Frauen, 122 (62%) Nicht-Raucher, 184 (93%) Adenokarzinome, 3 (1,5%) Adenosquämöse Karzinome, 5 (2,5%) Plattenepithelkarzinome, 5 (2,5%) andere, 1 (0,5%) Großzellige Karzinome.

Primärer Endpunkt: Die Ansprechrate und das PFS waren signifikant verbessert im Gefitinib-Arm vs. dem Chemotherapiearm (73,7% vs. 30,7%, $p < 0,001$ und 10,8 vs. 5,4 Monate, HR 0,3, $p < 0,001$).

Sekundäre Endpunkte: Die Überlebensrate war numerisch im Gefitinib-Arm günstiger als im Chemotherapie-Arm mit 30,5 vs. 23,6 Monaten ($p = 0,31$). Die Post-Study Behandlung war Gefitinib bei 94,6% der Patienten, die als Erstlinientherapie Paclitaxel und Carboplatin erhielten. Im Gefitinib-Arm erhielten 88,5% der progredienten Patienten Paclitaxel und Carboplatin oder Carboplatin und Gemcitabine.

Die Nebenwirkungsrate Grade > 3 waren signifikant höher im Chemotherapie-Arm als im Gefitinib-Arm (71,7% vs. 41,2%, $p < 0,001$).

Lebensqualität/Symptomkontrolle: Daten zur Symptomkontrolle oder Lebensqualität in der Studie wurden nicht berichtet.

WJTOG3405 Mitsudomi et al., Lancet Oncology 2010 [\[1077\]](#)

Patientenselektion: In einer zweiten japanischen Studie wurden 172 Pat. 86 Pat. pro Arm, mit aktivierender EGFR-Mutationen eingeschlossen.

Methodik zum Nachweis von EGFR-Mutationen: aktivierende Exon 19 und 21 Mutationen wurden mit unterschiedlichen Methoden wie RFLP-Analyse, Cycleave

Methode, Sanger Sequencing und peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp20 bzw. PCR invader21 nachgewiesen.

Therapiearme: Patienten erhielten Gefitinib 250 mg/die p.o. oder Docetaxel 60 mg/m² d1 und Cisplatin 80 mg/m² d1 Wh d 22.

Primärer Endpunkt: In der Gefitinib Gruppe wurde ein PFS von 9,2 Monaten, in der Chemotherapiegruppe von 6,3 Monaten erreicht, die HR betrug 0,49., $p < 0,0001$.

Sekundäre Endpunkte: Die Ansprechrate war signifikant höher im Gefitinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (62,1% vs. 32,2%, $p < 0,0001$). Das Überleben war noch unreif und nicht unterschiedlich in beiden Armen. Die Nebenwirkungsrate war im Chemotherapie-Arm höher als im Gefitinib-Arm.

Lebensqualität/Symptomkontrolle: Daten zur Symptomkontrolle oder zur Lebensqualität liegen nicht vor.

EURTAC, Rosell et al., Lancet Oncology 2012 [\[1091\]](#)

Patientenselektion: Die EURTAC Studie ist die einzige prospektiv randomisierte Studie, die ausschließlich kaukasische Patienten untersuchte. In der Studie wurden 174 Patienten mit einer nachgewiesenen aktivierenden EGFR-Mutation der Exons 19 oder 21 eingeschlossen, diese mussten mit 2 molekularbiologischen Methoden (Sanger-Sequenzierung und Fragment-Längen-Polymorphismus für Exon 19 Deletionen/Insertionen und TaqMan Ansatz für Exon 21 Mutationen) nachgewiesen sein.



Therapiearme: Die Patienten wurden 1:1 randomisiert in den experimentellen Arm Erlotinib 150 mg/die p.o. oder einen Chemotherapie-Arm, der Gemcitabine 1250 mg/m² d1+8 + Cisplatin 75 mg/m² oder Gemcitabine 1000 mg/m² d1+8 + Carboplatin AUC 6,0 oder Docetaxel 75 mg/m² d1 + Cisplatin 75 mg/m² oder Docetaxel 75 mg/m² d1+ Carboplatin AUC 6,0 vorsah.

Primärer Endpunkt: Primärer Endpunkt der Studie war PFS. Im Rahmen einer geplanten Interims-Analyse wurde die Rekrutierung gestoppt, da der Endpunkt PFS statistisch signifikant unterschiedlich war: Erlotinib-Arm 9,7 Monate vs. Chemotherapie-Arm 5,2 Monate (HR 0,37, p<0,0001).

Sekundäre Endpunkte: Die Ansprechrate der Intention to treat Population betrug 58% vs 15% im Erlotinib vs. Chemotherapie-Arm. 66 der 87 Patienten (76%) im Chemotherapie-Arm erhielten Erlotinib beim Progress. Keine Unterschiede wurden im Gesamtüberleben gesehen, dieses betrug im Erlotinib-Arm 19,3 Monate, im Chemotherapie-Arm 19,5 Monate. Das Toxizitätsprofil war zugunsten von Erlotinib deutlich geringer ausgeprägt, 13% der Patienten im Erlotinib-Arm und 23% im Chemotherapie-Arm beendeten die Therapie wegen Nebenwirkungen.

Lebensqualität/Symptomkontrolle: Belastbare Untersuchungen zur Lebensqualität liegen wegen einer geringen Rücklafrate nicht vor.

OPTIMAL [1082]

Patientenselektion: In der Optimal-Studie wurden 165 chinesische Patienten (Adenokarzinome 88%) und einer aktivierenden EGFR-Mutation der Exone 19 und 21 und einem ECOG PS 0-2 aufgenommen.

Methodik zum Nachweis von EGFR-Mutationen: Unterschiedliche Methoden kamen zum Einsatz, sowohl klassische Sanger Sequenzierung, wie auch ein TayMan Ansatz zur Detektion von Exon 21 Mutationen und RFLP Analyse zur Detektion von Exon 19 Längenunterschieden.

Therapiearme: Die Patienten erhielten im experimentellen Arm Erlotinib 150 mg/die p.o. (83 Patienten), im Standardarm (82 Patienten) Gemcitabine 1000 mg/m² d1 + 8 und Carboplatin AUC 5,0 d1.

Primärer Endpunkt: Das PFS war mit 4,6 vs. 13,1 Monate und einer Hazard Ratio von 0,16 statistisch signifikant verbessert, allerdings war keine zentrale Überprüfung des PFS in der Studie vorgesehen.

Sekundäre Endpunkte: Die Ansprechrate betrug 36% vs. 83%, die disease control rate 82 vs. 96% (Standard-Arm vs. experimenteller Arm).

Die hämatologische und nicht-hämatologische Toxizität waren signifikant günstiger für die experimentelle Therapie. Bei einer cross-over-rate von 78 % im Chemotherapie-Arm und 61% im Erlotinib-Arm war das Überleben nicht statistisch signifikant unterschiedlich, das mediane Überleben im experimentellen Arm betrug 22,6%, im Standardarm 28,8%.

Lebensqualität/Symptomkontrolle: Lebensqualitätsanalysen wurden bisher nicht berichtet.

LUX LUNG 3 [1079], [1081]

Patientenselektion: In der LUX-Lung 3 wurden 1269 Patienten (ECOG 0,1) mit einem metastasierten (wet IIIB oder IV nach UICC 6) Adenokarzinom auf den Nachweis von aktivierenden Mutationen der Exone 18-21 gescreent und 345 Patienten eingeschlossen und randomisiert.



Methodik zum Nachweis der EGFR-Mutation: Tumormaterial wurde auf das Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation der Exone 18 bis 21 mit einer ARMS-Technologie (Therascreen) getestet. Bei 452 Patienten wurde eine Mutation nachgewiesen, 107 Patienten waren Screen Failures. Eine separate Auswertung der „common mutations“ (Exon 19 Deletionen und Exon 21 L858R) war vorgesehen.

Therapiearme: 230 Patienten wurden für die Therapie mit Afatinib randomisiert, 115 Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Pemetrexed 500 mg/m² und Cisplatin 75 mg/m² d1, Wh d 22. 26% der Patienten waren Kaukasier, 72 % Ostasiaten, 2% anderer genetischer Herkunft.

Primärer Endpunkt: Das Progressionsfreie Überleben im experimentellen Arm betrug 11,1 Monate, im Standardarm 6,9 Monate. Bezogen auf die Patienten mit einer typischen aktivierenden Mutation (sog. common mutations) in den Exons 19 und 21 betrug das PFS 13,6 Monate im experimentellen und 6,9 Monate im Standardarm. Diese Unterschiede waren hoch statistisch signifikant unterschiedlich.

Sekundäre Endpunkte: Die Symptomkontrolle (Husten, Luftnot, Schmerzen) sowie die Lebensqualitätsanalysen waren bis auf emotional und social functioning statistisch signifikant besser im experimentellen Arm. Die Ansprechrates betrug 60 vs. 22%.

Überlebensdaten: Die Überlebensdaten wurden separat für die common mutations, d.h. Exon 19 und Exon 21 ausgewertet. Für die Exon 19 Deletionen konnte gegenüber der Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed ein Vorteil im medianen Überleben von 12,2 Monaten (33,3 vs. 21,1 Monate, HR 0,54, p=0,0015) gezeigt werden. Für die Exon 21 L858R konnte kein Überlebensvorteil gezeigt werden (Afatinib 27,6 vs. Pemetrexed 40,3 Monate, HR 1,3, p=0,29. Signifikante Unterschiede im „post study treatment“ zwischen den beiden Therapiearmen lagen nicht vor (76 vs. 86% für Exon 19 Afatinib vs. Chemotherapiearm, 81 vs 83% für Exon 21 Afatinib vs. Chemotherapiearm) [\[1079\]](#), [\[1081\]](#).

In der Lux Lung 3 Studie konnten erstmalig auch Kaukasier und Asiaten betreffs der Endpunkte in einer Studie verglichen werden. Hier konnte hinsichtlich des Überlebens keine Unterschiede zwischen Ethnizitäten erhoben werden.

Lux Lung 6 [\[1092\]](#):

Patientenselektion: In der LUX-Lung 6 wurden 910 Patienten (ECOG 0,1) mit einem metastasierten (wet IIIB oder IV nach UICC 6) Adenokarzinom auf den Nachweis von aktivierenden Mutationen der Exone 18-21 gescreent und 364 wurden eingeschlossen und randomisiert. Die Studie wurde ausschließlich in Südostasien (China, Thailand, Südkorea) durchgeführt.

Methodik zum Nachweis der EGFR-Mutation: Tumormaterial wurde auf das Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation der Exone 18 bis 21 mit einer ARMS-Technologie (Therascreen EGFR 29) getestet. Die Patienten wurden gemäß common mutations oder uncommon mutations stratifiziert.

Therapiearme: 242 Patienten wurden für die Therapie mit Afatinib randomisiert, 122 Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Gemcitabine 1000 mg/m² d1, 8 und Cisplatin 75 mg/m² d1 Whd. d 22.

Primärer Endpunkt: Das Progressionsfreie Überleben im experimentellen Arm betrug 11,1 Monate, im Standardarm 5,6 Monate (HR 0,28, p < 0,0001). Bezogen auf die Patienten mit einer typischen aktivierenden Mutation (sog. common mutations) in den Exons 19 und 21 betrug die HR 0,25. Diese Unterschiede waren hoch statistisch signifikant unterschiedlich.

Sekundäre Endpunkte: Die Symptomkontrolle (Husten, Luftnot, Schmerzen) sowie die Lebensqualitätsanalysen waren besser im experimentellen Arm.

Die Ansprechrate betrug 74,4 vs. 31,1%.

Überlebensdaten: Die Überlebensdaten wurden separat für die common mutations, d.h. Exon 19 und Exon 21 ausgewertet. Für die Exon 19 Deletionen konnte gegenüber der Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabine ein Vorteil im medianen Überleben von 13,0 Monaten (31,4 vs. 18,4 Monate, HR 0,64, $p=0,0023$) gezeigt werden. Für die Exon 21 L858R konnte kein Überlebensvorteil gezeigt werden (Afatinib 19,6 vs. Pemetrexed 24,3 Monate, HR 1,22, $p=0,34$). Signifikante Unterschiede im „post study treatment“ zwischen den beiden Therapieramen lagen nicht vor (72 vs. 63% für Exon 19 Afatinib vs. Chemotherapiearm, 52 vs 67% für Exon 21 Afatinib vs. Chemotherapiearm) [\[1081\]](#), [\[1092\]](#).

Metaanalysen:

In der Metaanalyse von Lee et al. JCO 2015 wurden 1649 Patienten hinsichtlich des Endpunktes PFS bezogen auf Afatinib, Erlotinib und Gefitinib gegenüber Chemotherapie überprüft [\[1093\]](#). Hier konnte für den Endpunkt PFS ein statistisch signifikanter Vorteil für die Gesamtpopulation (HR 0,37, CI 0,32 bis 0,42) erhoben werden. Die HR war 0,24 (CI 0,2 bis 0,29) für Patienten mit Exon 19 Deletionen und nur 0,48 (CI 0,39 bis 0,58) für Patienten mit Exon 21 Deletionen. Frauen hatten eine HR von 0,33 (CI 0,28 bis 0,38) vs. Männer HR 0,45 (CI 0,36 bis 0,55). PS, Alter, Ethnie, Histologie hatten keinen Einfluss auf das PFS. In einer zweiten Metaanalyse, in der individuelle Patientendaten eingegangen sind, konnten Erlotinib und Gefitinib keinen Überlebensvorteil bei Exon 19 deletierten Patienten zeigen [\[1094\]](#).

Ein Cochrane Review (letzte Recherche 07/2020) schloss insgesamt 22 RCTs zu den TKIs Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Cetuximab und Icotinib (keine Zulassung außerhalb Chinas) ein. Es zeigten sich jeweils Vorteile im progressionsfreien Überleben (Erlotinib: HR 0.31; 95% (CI) 0.25 to 0.39; 583 participants; high-certainty evidence; Gefitinib: versus paclitaxel plus carboplatin HR 0.39; 95% CI 0.32 to 0.48; 491 participants high-certainty evidence), versus pemetrexed plus carboplatin with pemetrexed maintenance a HR 0.59; 95% CI 0.46 to 0.74; 371 participants, moderate-certainty evidence). Afatinib: HR 0.42; 95% CI 0.34 to 0.53; 709 participants high-certainty evidence) sowie im Ansprechen. Für Afatinib, Erlotinib, Gefitinib ergaben sich außerdem Vorteile in Bezug auf Lebensqualitätsparameter. Vorteile bzgl. des Gesamtüberlebens wurde nicht ermittelt, wobei die Autor*innen hierzu auf die zulässigen Therapiewechsel in den Studien als Confounder [\[1072\]](#).

Phase IIB Studie Head to Head Vergleich TKI: Lux Lung 7 [\[1095\]](#), [\[1096\]](#).

In einer Phase IIB wurden erste Daten zum Head-to Head Vergleich von Gefitinib gegen Afatinib bei 319 Patienten mit einer Del 19 oder einer Exon 21 L8585R geprüft. 319 Patienten wurden randomisiert, Afatinib erhielten 160, Gefitinib 159). Der primäre Endpunkt PFS war statistisch signifikant zugunsten von Afatinib verbessert (HR = 0,73; $p = 0.0165$), die Ansprechrate betrug 70% vs 56%, $p = 0.0083$) bei allen Mutationen, 73 vs. 66% bei Exon 19 Deletionen und 66 vs. 42% bei Exon 21 L858R Mutationen. Überlebensdaten liegen noch nicht vor, die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Toxizität lag in beiden Armen bei 6.3%.

ARCHER

Phase III Studie Head to Head Vergleich TKI Erst- vs. Zweitgeneration: ARCHER

In einer Phase III Studie wurden ausschließlich Patienten mit common mutations (Exon 19 Deletionen und Exon 21 Mutationen) ohne ZNS-Metastasen eingeschlossen. 227 Patienten erhielten Dacomitinib, 225 Patienten erhielten Gefitinib.

Stratifikationsmerkmale waren Ethnizität (Asiaten vs. non-Asiaten) und Mutationstyp. Der primäre Endpunkt war PFS, dieser wurde bereits 2017 berichtet. Das PFS wurde signifikant durch Dacomitinib vs. Gefitinib verbessert mit einer HR von 0,59 (95% CI, 0,47 bis 0,74; $P < 0,001$). Das mediane PFS betrug 14,7 Monate mit Dacomitinib vs. 9,2 Monate mit Gefitinib. Die Ansprechrate (ORR) war bei beiden Substanzen ähnlich: Dacomitinib: 170/227 Patienten (74,9%), Gefitinib: 161/225 Patienten (71,6%). Die finalen OS Ergebnisse wurden 2018 publiziert [1097]. Mit einer medianen Nachbeobachtung von 31,3 Monaten war die HR für das OS mit 0,76 (95% CI, 0,582 to 0,993; two-sided $P = .044$) statistisch signifikant besser für Dacomitinib vs. Gefitinib,

das mediane OS betrug 34,1 Monate vs. 26,8 Monate für Dacomitinib vs. Gefitinib. Beim ESMO ASIA Kongress 2018 wurden aktualisierte Daten mit einer medianen Nachbeobachtung von 47,9 Monaten vorgestellt. Das mediane OS war für Dacomitinib mit 34,1 (95% CI: 29,5 bis 39,8) vs. Gefitinib 27,0 Monate (95% CI 24,4 bis 31,6) statistisch signifikant günstiger für Dacomitinib (HR 0,748 (95% CI 0,591 bis 0,947), $p = 0,0155$ (zweiseitiger Test) [1098]. Die präspezifizierte Subgruppe der Asiaten hatte einen signifikanten Überlebensvorteil (Dacomitinib vs. Gefitinib: 27,7 vs. 29,2 Monate, HR 0,759, $p = 0,457$ (zweiseitig), wohingegen der OS-Vorteil nicht signifikant war für die Nicht-Asiaten.

Für die präspezifizierte Subgruppenanalyse des Mutationstyps konnte kein signifikanter Überlebensvorteil bei Exon 19 Deletionen gefunden werden (medianes OS für Dacomitinib vs. Gefitinib: 36,7 vs. 30,8 Monate, HR 0,847, $p = 0,3$). Im Gegensatz dazu wurde ein signifikante Überlebensvorteil für die Exon 21 Mutationen gefunden: Dacomitinib vs. Gefitinib: 32,5 vs. 23,2 Monate (HR 0,665, $p = 0,02$ (zweiseitiger Test). Patienten mit einer Dosisreduktion von Dacomitinib hatten keine Überlebensnachteil durch die Dosisreduktion [1098].

FLAURA

Phase III Studie Head to Head Vergleich TKI Erst- vs. Drittgenerations-TKI: FLAURA

Die Flaura Studie verglich die Behandlung mit Erstgenerations-EGFR TKI (Gefitinib oder Erlotinib) mit dem Drittgenerations-TKI [\[1099\]](#). 556 Patienten mit common mutations (Exon 19, Exon 21) wurden randomisiert, Primärer Endpunkt war das PFS. Stratifikationsmerkmale waren Ethnizität (Asiaten vs. non-Asiaten), Exon 19 vs. Exon 21 Mutationen und ZNS-Metastasen. Das mediane PFS im Osimertinib-Arm war signifikant länger als im Erst-Generations-TKI Arm (18,9 Monaten vs. 10,2 Monate, HR 0,46; 95% CI: 0,37 bis 0,57; $p < 0,001$) [\[1099\]](#). Die Ansprechrates (ORR) war vergleichbar mit 80% für Osimertinib und 76% mit Erst-Generations-TKI (OR (odds ratio): 1,27; 95% CI, 0,85 bis 1,90; $p = 0,24$). In der finalen OS Analyse betrug das mediane OS 38,6 Monate (95% CI: 34,5 bis 41,8) im Osimertinib-Arm und 31,8 Monate (95% CI, 26,6 bis 36,0) im Kontroll-Arm HR: 0,799; 95,05% CI: 0,64 bis 1,00; $p = 0,046$) [\[1085\]](#). In der präspezifisierten Subgruppenanalyse betrug die HR für das OS für Asiaten 1,0 (95% CI 0,75-1,32), für nicht-Asiaten 0,54 (0,38-0,77). Für die präspezifizierte Subgruppen Exon 19 vs. 21 betrug die HR für Exon 21 1,00 (0,71-1,4), für Exon 19 0,68 (CI 0,51-0,9). Diese Unterschiede ließen sich nicht durch die post-study Behandlung erklären, da diese niedriger lag bei Asiaten und Exon 21 als bei nicht Asiaten und Del 19 Patienten.

Keine differentiellen Signale für das OS konnten für Patienten mit oder ohne ZNS-Metastasen erhoben werden, in der FLAURA Studie wurde das PFS im ZNS nicht obligatorisch mit regelmäßiger Bildgebung überprüft.

EGFR TKI nach 1st line Chemotherapie

Es ist darauf hinzuwirken, dass die Systemtherapie erst nach Eintreffen der molekularen Befunde gestartet werden soll. In Fällen, in denen ein hoher Therapiedruck besteht, kann bei molekular unbekanntem Status die Therapie mit einer Chemotherapie oder Chemo-Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie begonnen werden. Dann stellt sich die Frage der Fortsetzung der Chemotherapie oder Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie. Generell ist diese Frage

bisher in Studien nicht geprüft worden. Eine Studie mit Erlotinib konnte für die Patienten, die Erlotinib in der 1st line oder 2nd line erhalten haben, keinen Unterschied in der Effektivität des EGFR TKI finden. Dennoch wird empfohlen, wegen der bessern Verträglichkeit, geringeren Toxizität und höheren Effektivität die Therapie von der Chemotherapie auf den EGFR Inhibitor zu wechseln [\[1100\]](#).

Uncommon mutations [\[1083\]](#)

Die atypischen EGFR-Mutationen

Diese repräsentieren ca. 10% der EGFR-Mutationen und umfassen mehrheitlich Mutationen in Exon 18 (v.a. G719X) und Exon 21 (v.a. L891Q), aber auch seltene Mutationen in Exon 19 und 20 sowie compound mutations. Eine retrospektive Analyse von 32 Patienten aus den LUXLung 2,3 und 6 Studien ergab eine Ansprechrates von 66%, die DOR-Rate nach 12Mon. betrug 52%, eine Zulassungserweiterung der FDA wurde hierauf ausgesprochen. In einem großen retrospektiven Datenpool von 693 Patienten zeigte die Behandlung mit Afatinib eine ORR von 60% und eine DOR von ca. 17 Mon [\[1101\]](#). Die einzige prospektive Studie wurde 2019 veröffentlicht mit Osimertinib bei 36 Patienten und einer ORR von 50% und einem med. PFS von 8.2 Mon. [\[1102\]](#)

Exon 20 Insertionsmutationen

Bei Exon 20 Insertionen sind die Erst- und Zweit-Generations-TKI unwirksam und sollten nicht eingesetzt werden (ORR (8,7%), PFS (2,7 Monate), OS 9,2 Monate) - Referenz!) Eine Ausnahme können Patienten darstellen mit einer EGFR A763_Y764insFQEA Insertion [1103]. Patienten mit EGFR-Exon 20 Insertionen sollten in der ersten Therapielinie wie EGFR-WT-Patienten behandelt werden, wobei bei auch bei einer hohen PD-L1 Expression die Monotherapie mit einem Immun-Checkpoint Inhibitor nicht belegt ist. Mit dem bispezifischen Antikörper Amivantamab konnten nach Versagen mindestens einer platinhaltigen Vortherapie ein Ansprechen in 40% mit einer medianen Ansprechdauer von 11,1 Monaten, ein medianes progressionsfreies Überleben von 8,3 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 22,8 Monaten erreicht werden [1089]. Weitere Exon20-spezifische Substanzen, die auch bei EGFR Exon 20 ins zu einer wirksamen Inaktivierung des mutierten EGFR führen, werden derzeit in Studien überprüft [1083]. Eine Wirksamkeit hatte auch die Behandlung mit Osimertinib in der doppelten Dosis von 160 mg täglich in einer Phase 2 Studie mit einer Ansprechrate von 25% und einem medianen PFS von 9.7 Monaten gezeigt [1104].

Für Patienten ECOG 3 und 4 liegen keine Daten vor. Diese Patienten sind i.d.R. keine Kandidaten für eine Chemotherapie und oft auch nur bedingt für eine Immuntherapie. In Anbetracht der guten Verträglichkeit der TKI-Therapie sollte daher gerade auch bei diesen Patienten eine Testung auf eine EGFR Mutation durchgeführt werden und bei Nachweis einer aktivierenden EGFR Mutation eine TKI Therapie angeboten werden.

EGFR TKI in Kombination mit Antiangiogenese-Inhibitoren: In einer rein japanischen Phase-II-Studie wurde die Effektivität einer Erstlinientherapie mit Bevacizumab und Erlotinib vs. Erlotinib geprüft [1105]. In der Studie waren etwa 1/3 der Patienten aktive Raucher, was bei EGFR-mutierten kaukasische Patienten sehr selten ist. Der primäre Endpunkt war PFS. Das mediane PFS betrug 16,0 Monate vs. 9.7 Monate im Kombinationsarm vs. Erlotinib (HR 0,54, log-rank test p=0.0015) Die Toxizität war im Kombinationsarm deutlich gegenüber dem Erlotinib-Arm erhöht, z.B. Bluthochdruck

(60 vs. 10 %), Proteinurie (8 vs. 0 %), Blutungen (72 vs. 29 %), Fatigue (13 vs. 4 %) [1105].

(Auch die schweren Nebenwirkungen (>=> CTC Grad 3) waren im Kombinationsarm häufiger als im Kontrollarm: Bluthochdruck (60% vs 8%), Hautausschlag (25% vs 19%), Proteinurie (8% vs 0%), Blutungsereignisse (3% vs 0%). Die Häufigkeit der SAEs war in beiden Armen vergleichbar (24% vs 25% im Kontrollarm) [1105].

Die Ansprechrate war mit 69 % vs. 63 % nicht verbessert, wobei sich allerdings ein Unterschied in der Tumorkontrollrate fand (99% vs. 88%, p 0.018). Für die Überlebenszeit zeigte sich in einer vorläufigen Analyse mit einem hohen Anteil an zensierten Patienten kein Unterschied. Lebensqualitätsanalysen liegen nicht vor. Der Vorteil von Bevacizumab bzgl. PFS war in der Gruppe der Raucher mit einer HR von 0,35 (95 % CI 0,17–0,74) besonders ausgeprägt, bei den Nicht-Rauchern war die HR nicht signifikant (HR 0,64, 95% CI (0,40–1,03). Der Wirkmechanismus der Kombination ist nicht durch eine erhöhte Ansprechrate erklärt, über die nach Versagen auftretenden Resistenzmechanismen (s. u.) ist nichts bekannt. Die Kombination wurde 2016 durch die EMA zugelassen. Ein Einsatz sollte wegen der unsicheren Datenlage, der fraglichen Übertragbarkeit der Daten auf kaukasische Patienten betreffs insbesondere Toxizität, des fehlenden Überlebensvorteils sowie der fehlenden Lebensqualitätsanalysen sehr wohl gegen den Standard einer TKI-Monotherapie abgewogen werden.



In einer zweiten Phase III Studie wurde ein Anti-VEGFR2 Antikörper, Ramucirumab, zusammen mit Erlotinib bei Patienten mit common (Exon 19 oder Exon 21) EGFR-Mutationen, ECOG 0 oder 1 und Fehlen von ZNS-Metastasen gegen Erlotinib alleine getestet. Stratifikationsmerkmale waren Geschlecht, geographische Region, EGFR Mutations-Typ und EGFR-Testmethode. Primärer Endpunkt war PFS. 499 Patienten wurden eingeschlossen und randomisiert, 224 zum experimentellen Arm (Erlotinib + Ramucirumab) und 225 zum Kontrollarm (Erlotinib allein). Das mediane Follow-up betrug 20,7 Monate. PFS war signifikant länger im experimentellen Arm vs. dem Kontrollarm: 19,4 Monate (95% CI: 15,4–21,6) vs. 12,4 Monate (11,0–13,5), HR 0,59 (95% CI: 0,46–0,76) $p < 0,0001$. Die Toxizität bezogen auf Grad 3–4 Behandlungs-assoziierte Nebenwirkungen war im experimentellen Arm höher als im Kontrollarm: 159/221 (72%) vs 121/225 (54%). Überlebensdaten liegen nicht vor, die Rate an T790M Resistenzmutationen als Ausdruck einer akquirierten Resistenz war in beiden Armen vergleichbar. Die Datenlage für EGFR TKI und Anti-angiogenese-Inhibitoren hat sich mit der Studie nicht verändert, die finalen OS-Daten sollten bis zu einer generellen Empfehlung abgewartet werden.

Eine weitere Studie von Gefitinib und Apatinib, einem VEGFR-TKI wurde beim ESMO 2020 vorgestellt: 313 Patienten wurden eingeschlossen (AG Arm, $n=157$; G Arm, $n=156$). Mediane Nachverfolgung betrug 15,8 Monate. Das mediane PFS durch unabhängiges radiologisches Review betrug 13,7 vs 10,2 Monate im AG vs. G Arm (HR = 0,71, 95% CI 0,54–0,95; $p = 0,0189$). Die OS-Daten sind unreif mit einer Reife von nur (29,4% Ereignissen. ORR war 77,1% vs. 73,7% im AG vs. G Arm ($p = 0,5572$). Patienten mit einer ex19del hatten eine besser HR für das PFS als Patienten mit Exon 21 Mutation L858R (HR = 0,67, 0,45–0,99; 0,72, 0,48–1,09). Patienten mit einer TP53 exon 8 Mutation hatten einen signifikanten Benefit von der dualen Blockade (HR = 0,24, 0,06–0,91). Grad 3–4 Nebenwirkungen waren in den beiden Armen vergleichbar, mit Ausnahme eines Anstieges von Bluthochdruck und Proteinurie (46,5%; 17,8%) im AG Arm. Diese Studie ist die erste, die prospektiv einen Vorteil für komutierte

Patienten durch eine Kombinationstherapie aufzeigt. Zukünftige Studien sollten daher TP53 Mutationen als Stratifikationsmerkmal inkludieren [\[1106\]](#).

Eine Phase II Studie, die die Kombination von Osimertinib +/- Bevacizumab bei T790M + Patienten untersuchte, war sowohl für das PFS als auch für das OS negativ [\[1107\]](#), 87 Patienten wurden randomisiert, die ORR war mit 68 vs. 54% besser, das PFS war mit 9,4 vs. 13,5 Monaten nicht besser, HR 1,44, $p=0,2$, der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Angiogenese-typische Nebenwirkungen wie Bluthochdruck, Proteinurie waren wie erwartet erhöht im Kombinationsarm.

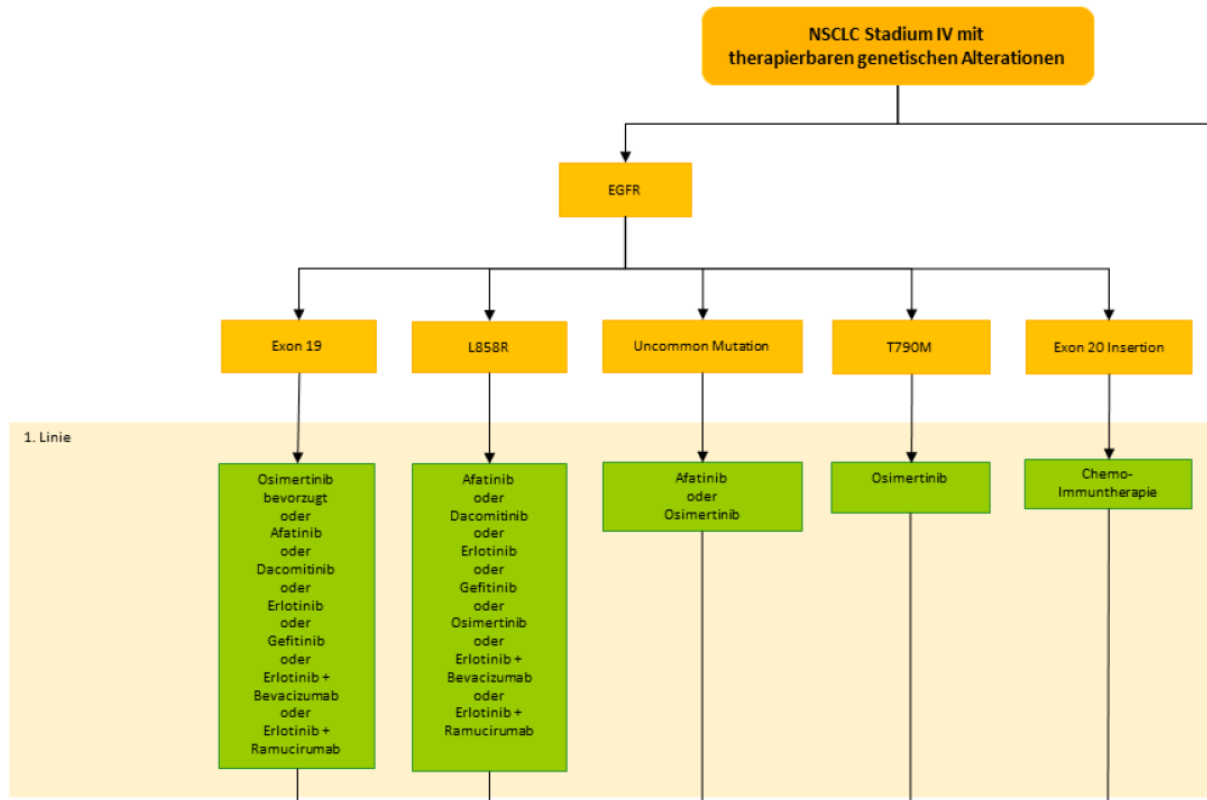
Phase III Gefitinib vs. Gefitinib + Pemetrexed + Carboplatin NEJ009 [1108], [1109]

Die NEJ009 Studie schloss ausschließlich japanische Patienten mit EGFR-Mutationen ein und randomisierte zwischen Gefitinib in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed versus Gefitinib allein. Endpunkte waren PFS, PFS2, und OS, diese wurden sequentiell hierarchisch analysiert. Der experimentelle Arm (Gefitinib + Chemotherapie) zeigte eine höhere Ansprechrate als der Gefitinib Kontroll-Arm: ORR, 84% vs 67% ($p < 0,001$). Das PFS war im experimentellen Arm mit 20,9 vs 11,9 Monaten und einer HR von 0,490 ($p < 0,001$) hochsignifikant überlegen. Das PFS2 war nicht signifikant unterschiedlich 20,9 vs 18,0 Monate; $p = 0,092$). Das mediane OS im experimentellen Arm war signifikant länger als im Kontroll-Arm: 50,9 vs 38,8 Monate, HR 0,722, $p = 0,021$, medianes Follow-up 45 Monate). Die Rate an Grad 3 therapieassoziierten Nebenwirkungen wie hämatologische Toxizität war mit 65,3 vs. 31,0% im experimentellen Arm höher als im Kontroll-Arm. Keine Lebensqualitäts-Unterschiede konnten zwischen den beiden Armen detektiert werden. Der Anteil von Patienten, die eine post-study Behandlung erhielten, betrug im experimentellen vs. Kontrollarm 87,2% (116/133) vs. 95% (151/159). Eine Platin-Doulette erhielten 77,4 % der Patienten im Kontrollarm, der Anteil von Osimertinib-Nachbehandlung betrug 29/133 (31,6%) im experimentellen Arm und 37/159 (23,3%) im Kontroll-Arm. Das mediane Überleben von Patienten, die Osimertinib im experimentellen Arm erhalten haben, wurde nicht erreicht, im Kontrollarm betrug es 74,4 Monate. Das mediane OS für Patienten ohne Osimertinib betrug 43,8 vs. 29,8 Monate (experimenteller Arm vs. Kontroll-Arm).

Indische Studie mit Chemo + Gefitinib

Phase III Studie monozentrisch Gefitinib vs. Gefitinib + Chemotherapie bei EGFR-mutierten Patienten

Patienten mit einer sensitivierenden EGFR-Mutation, zu 97% (Kombination) bzw. 96% (Gefitinib allein) Exon 19 bzw. 21 Mutationen wurden randomisiert und erhielten entweder Pemetrexed und Carboplatin und Gefitinib für 4 Zyklen, dann Pemetrexed und Gefitinib Erhaltung (experimenteller Arm) oder Gefitinib allein. Primärer Endpunkt war das PFS, sekundärer Endpunkte OS, ORR und Toxizität. 174 Patienten erhielten die Kombination, 174 Gefitinib allein. 18% der Patienten hatten ZNS-Metastasen. Die mediane Nachbeobachtungszeit war mit 17 Monaten sehr kurz. ORR war signifikant unterschiedlich zugunsten des experimentellen Arms: 75% vs. 63%, $p = 0,01$. PFS war signifikant länger im experimentellen Arm vs. dem Kontrollarm: 16 (CI 95% 13,5-18,5) vs. 8,0 Monate (CI 95% 7,0-9,0) mit einer HR von 0,51 (CI 95%: 0,39-0,66, $p < 0,001$). Medianes OS war ebenfalls signifikant länger im experimentellen Arm vs. dem Kontrollarm: nicht erreicht vs. 17 Monate (95% CI 13,5 -20,5 Monate), HR 0,45 (95% CI 0,31 – 0,65, $p < 0,001$. Grad 3 Toxizitäten wurden bei 51% der Patienten im experimentellen vs. 25% im Kontrollarm beobachtet ($p < 0,001$). Die Post-study Behandlung war mit 20 und 39% gering, nur 11 bzw. 15% der Patienten erhielten Osimertinib.



National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [12].

Lung cancer: diagnosis and management

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing non-small-cell and small-cell lung cancer. It aims to improve outcomes for patients by ensuring that the most effective tests and treatments are used, and that people have access to suitable palliative care and follow-up.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17); Last updated: 26 July 2023
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- The sources for the 2019 and 2022 versions are the same:
 - Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR

- Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL
- Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE
- Health Technology Assessment Database – HTA
- EMBASE (Ovid)
- MEDLINE (Ovid)
- MEDLINE In-Process (Ovid)
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018

LoE/ GoR

- RCTs and quasi-randomised controlled trials were quality assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool. Other study were quality assessed using the ROBINS-I too
- Systematic reviews were quality assessed using the ROBIS tool, with each classified into one of the following three groups (High, Moderate, Low)
- A modified version of the standard GRADE approach for pairwise interventions was used to assess the quality of evidence across the network meta-analyses

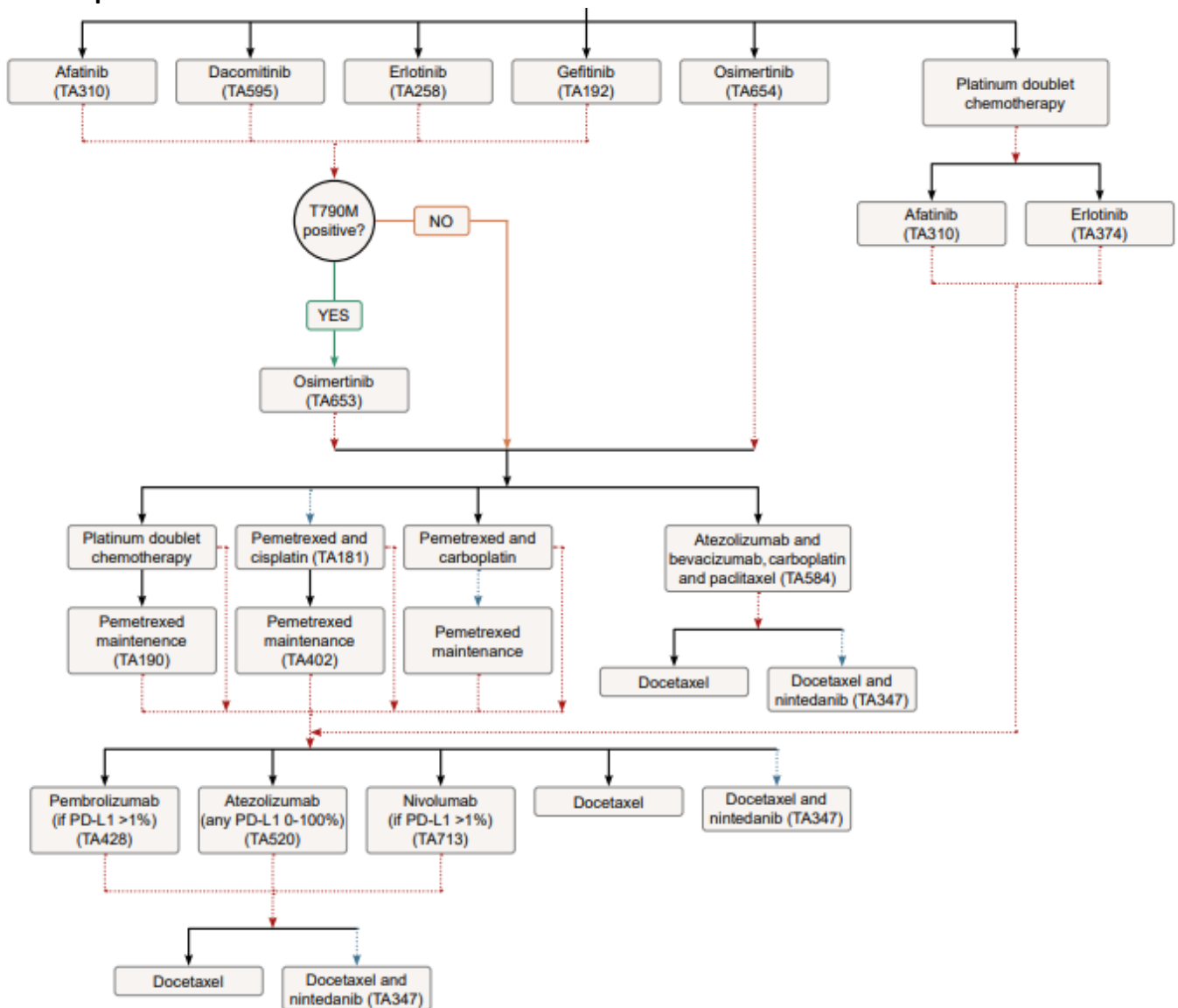
Sonstige methodische Hinweise (Updates)

- July 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on dabrafenib and trametinib, for squamous and non-squamous non-small-cell lung cancer; added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib, for non-squamous non-small-cell lung cancer; added the NICE technology appraisal guidance on selpercatinib, for squamous and non-squamous non-small-cell lung cancer; updated the treatment options in the pathways for EGFR-TK positive, KRAS G12C positive and METex14 skipping alteration non-small-cell lung cancer.
- March 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- September 2022: We added the NICE technology appraisal guidance on tepotinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- August 2022: We have changed how the information on systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer is presented.
- In March 2019: We reviewed the evidence and made new recommendations on mediastinal lymph node assessment, brain imaging, prophylactic cranial irradiation, radical radiotherapy and operable stage IIIA disease. These recommendations are marked [2019].

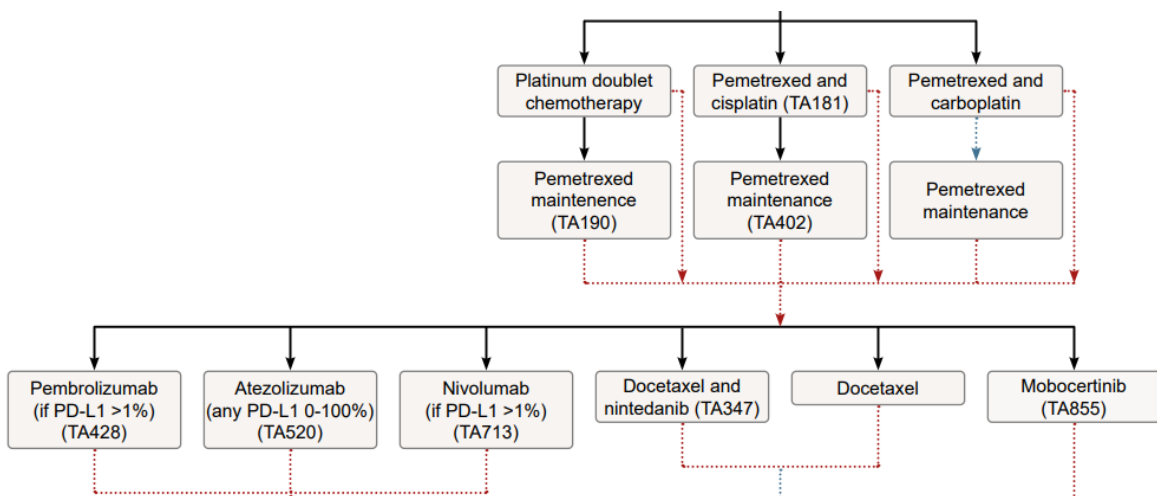
Empfehlungen

1.8 Systemic anti-cancer therapy (SACT) for advanced non-small-cell lung cancer

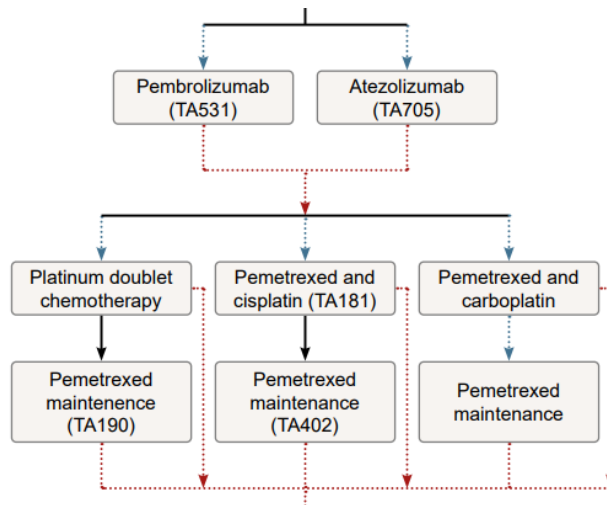
EGFR positive



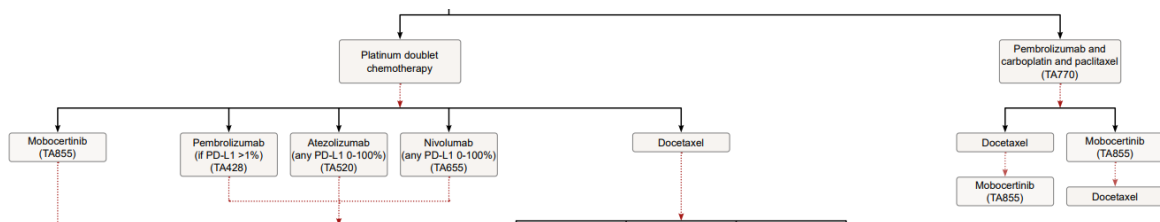
EGFREx20 insertion positive, PD-L1<50 %, non squamos



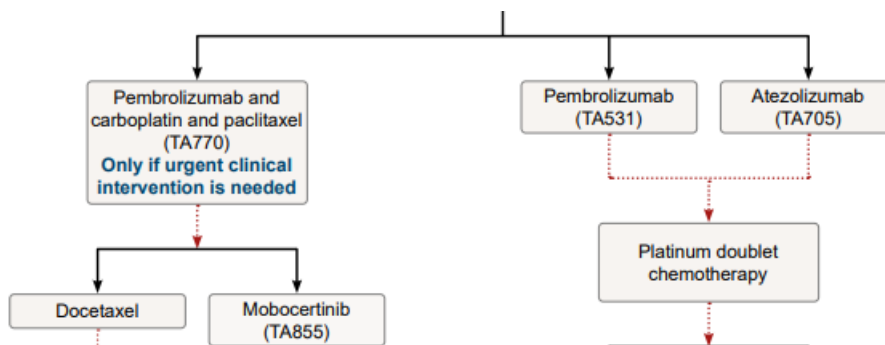
EGFREx20 insertion positive, PD-L1 $\geq$ 50 %, non squamos



EGFREx20 insertion positive, PD-L1 < 50 %, squamos



EGFREx20 insertion positive, PD-L1 $\geq$ 50 %, squamos



Passiglia F et al., 2020 [13].

Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019.
- Update von Facchinetti F et al., 2019 [6]

LoE/GoR

- GRADE

The global quality of evidence was defined as follow:

- High (high grade of confidence in the study results): high probability that the estimated effect is similar to the true effect.
- Moderate (moderate grade of confidence in the study results): moderate probability that the estimated effect is similar to the true effect, but limited possibility that it is substantially different.
- Low (low grade of confidence in the study results): limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with high possibility that it is substantially different
- Very low (very low grade of confidence in the study results): very limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with very high possibility that it is substantially different.

The strength of clinical recommendations is graduated on four levels according to their clinical relevance, considering the benefit/risk outcomes ratio, the quality of evidence and other additional variables (equity, acceptability, feasibility, and patients' preference):

- Strong for: The intervention should be considered as the treatment of choice (benefits are higher than risks)
- Conditional for: The intervention may be considered as treatment of choice (not sure that benefits are higher than risks)
- Conditional against: The intervention should not be considered as treatment of choice, except for selected cases after discussion with the patient (not sure that

benefits are higher than risks)

Recommendations

Table 1
Clinical Recommendations for the Treatment of oncogene-addicted advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Low	For patients with metastatic NSCLC harboring “classic” (exon 19 deletions, L858R) <i>EGFR</i> mutations, first-line therapy with osimertinib should be considered as treatment of choice, compared to first-generation <i>EGFR</i> inhibitors (gefitinib, erlotinib).	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring “classic” (exon 19 deletions, L858R) <i>EGFR</i> mutations, first-line therapy with an <i>EGFR</i> inhibitor (gefitinib, erlotinib, afatinib) should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>EGFR</i> mutations, who experienced radiological progression to first/second generation <i>EGFR</i> inhibitors (gefitinib, erlotinib or afatinib), and had T790M mutation (detected through liquid or tumor biopsy), osimertinib should be considered as treatment of choice (compared to chemotherapy).	Strong for
Moderate	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, first-line therapy with alectinib should be considered as treatment of choice compared to crizotinib.	Strong for
Moderate	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, first-line therapy with crizotinib or ceritinib should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, who experienced radiological progression to crizotinib, second-line therapy with ceritinib or alectinib should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ROS1</i> rearrangements, first-line therapy with crizotinib should be considered as treatment of choice.	Strong for

Oncogene-addicted NSCLC

With regard to “uncommon” *EGFR* alterations, mutations or duplications occurring in exon 18–21 may be suitable for treatment with gefitinib, erlotinib or afatinib, whereas exon 20 insertions or de novo T790M mutation are considered not responsive to first- and second generation TKIs (Yang et al., 2015; Wu and Yu CJ, 2011; Yu HA1 and Hellmann, 2014; Kuiper et al., 2016; Klughammer et al., 2016; Chang et al., 2019). Nevertheless, considering its pharmacological profile and proved activity in pretreated patients, osimertinib may be considered for the treatment of baseline T790M-mutant NSCLC, while not enough data are available for its application in exon 20 insertion mutations (Fang et al., 2019).

For those patients who still continue to be treated with upfront first or second-generation *EGFR* TKIs, disease progression usually occurs after 9–13 months of therapy, with approximately 60 % of cases developing *EGFR* exon 20 T790M resistance mutation. When T790M mutation is detected, treatment with osimertinib should be administered as second-line therapy, given its superiority compared to platinum/pemetrexed-based chemotherapy in the phase 3 AURA 3 study, in terms of investigator-assessed PFS (median 10.1 versus 4.4 months, HR 0.30, 95 % CI 0.23-0.41, $p < 0.001$), ORR, intracranial activity and efficacy, safety profile and patient-reported outcomes (Mok et al., 2017; Wu et al., 2018a). Considering these results, all *EGFR*-mutated patients progressing under first- or second-generation TKI should be tested for T790M resistance mutation, whose presence should be first sought in circulating tumor DNA (ctDNA, i.e. through a blood sample) and afterwards, if negative on ctDNA, within a metastatic site accessible for re-biopsy (Passiglia et al., 2018; Oxnard et al., 2016). When T790M is absent both in ctDNA and tumor tissue, histology-driven chemotherapy regimens should be proposed. However the recent advent of osimertinib in first-line setting will inevitably reduce the number of requests regarding both ctDNA and tissue T790M molecular testing in clinical practice. Additional resistance mechanisms to *EGFR* TKI include, among the others, *MET* and *HER2* amplifications, additional *EGFR* mutations (i.e. C797S for osimertinib) and phenotype transformation into small cell lung cancer (SCLC) (Sequist et al., 2011; Le et al., 2018). Treatment should be adapted according to the resistance mechanism detected (i.e. chemotherapy for SCLC), aware that some treatment options (i.e. combination of *EGFR* and *MET* inhibitors) are available only within clinical trials.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2023) am 13.06.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] OR [mh ^"Lung Neoplasms"]
2	((((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	nsclc*:ti,ab,kw
6	#1 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jun 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 13.06.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[majr]
2	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0]
3	#2 AND (((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
4	#1 OR (#3)
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR

#	Suchfrage
	papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	((#5) AND ("2018/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 13.06.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]
2	Lung Neoplasms/therapy
3	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0] OR Lung[ti]
4	(#3) AND (((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
5	#1 OR #2 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	((#6) AND ("2018/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 13.06.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Chen F, Chen N, Yu Y, Cui J.** Efficacy and safety of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors plus antiangiogenic agents as first-line treatments for patients with advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Front Oncol* 2020;10:904.
2. **Chen Y, Wen S, Wu Y, Shi L, Xu X, Shen B.** Efficacy and safety of first-generation epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) combined with chemotherapy or antiangiogenic therapy as first-line treatment in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;163:103393.
3. **Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al.** Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1356-1384.
4. **Deluce J, Maj D, Verma S, Breadner D, Boldt G, Raphael J.** Efficacy and toxicity of combined inhibition of EGFR and VEGF in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Oncol* 2023;46(3):87-93.
5. **Deng Z, Qin Y, Liu Y, Zhang Y, Lu Y.** Role of antiangiogenic agents combined with EGFR tyrosine kinase inhibitors in treatment-naïve lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2021;22(1):e70-e83.
6. **Facchinetti F, Pilotto S, Metro G, Baldini E, Bertolaccini L, Cappuzzo F, et al.** Treatment of metastatic non-small cell lung cancer: 2018 guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Tumori* 2019;105(Suppl 5):3-14.
7. **Greenhalgh J, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, Chaplin M, et al.** First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(3):Cd010383. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010383.pub3>.
8. **Haeussler K, Wang X, Winfree KB, D'Yachkova Y, Traore S, Puri T, et al.** Efficacy and safety of first-line therapies in EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Future Oncol* 2022;18(16):2007-2028.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 2.2 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. 07.2023. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 12.10.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2023-07.pdf.

10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 2.1 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. 12.2022. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 12.10.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_2.1.pdf.
11. **Ma JT, Guo YJ, Song J, Sun L, Zhang SL, Huang LT, et al.** Rational application of first-line EGFR-TKIs combined with antiangiogenic inhibitors in advanced EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2021;2021:8850256.
12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. Last update: 14.03.2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 14.06.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.
13. **Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F, Bertolaccini L, Del Re M, Ferrara R, et al.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;146:102858.
14. **Wu Q, Luo W, Li W, Wang T, Huang L, Xu F.** First-generation EGFR-TKI plus chemotherapy versus EGFR-TKI alone as first-line treatment in advanced NSCLC with EGFR activating mutation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol* 2021;11:598265.
15. **Xie T, Zou Z, Liu C, Zhu Y, Xu Z, Wang L, et al.** Front-Line Therapy in EGFR Exon 19 Deletion and 21 Leu858Arg Mutations in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021;2021:9311875.
16. **Zhao Y, Liu J, Cai X, Pan Z, Liu J, Yin W, et al.** Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2019;367:l5460.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-264

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der DKG (POA)
Sachverständige	
Datum	8. November 2023

Indikation
Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und Exon19-Deletionen oder Exon21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR).
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> Der Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen orientiert sich an der spezifischen EGFR-Mutation. Empfohlen werden: Common mutations: - Del19: Osimertinib oder Afatinib oder Dacomitinib - L858R: Osimertinib oder Dacomitinib oder anderer TKI Der präferierte Standard für die Common mutations ist Osimertinib wegen des Überlebensvorteils gegenüber Erst-Generations-TKI's. Für die beiden Mutationen Del19 und L858R (common mutations) liegen auch Zulassungsdaten für die Kombination eines TKI der ersten Generation mit Bevacizumab oder Ramucirumab vor. Diese sind aber in Deutschland wenig gebräuchlich, weil zwar ein Vorteil im progressionsfreien Überleben, in keiner der Studien aber ein Überlebensvorteil nachweisbar war. Daher haben sich diese Kombinationen trotz Aufnahme in die Leitlinien in der Praxis nicht durchgesetzt.

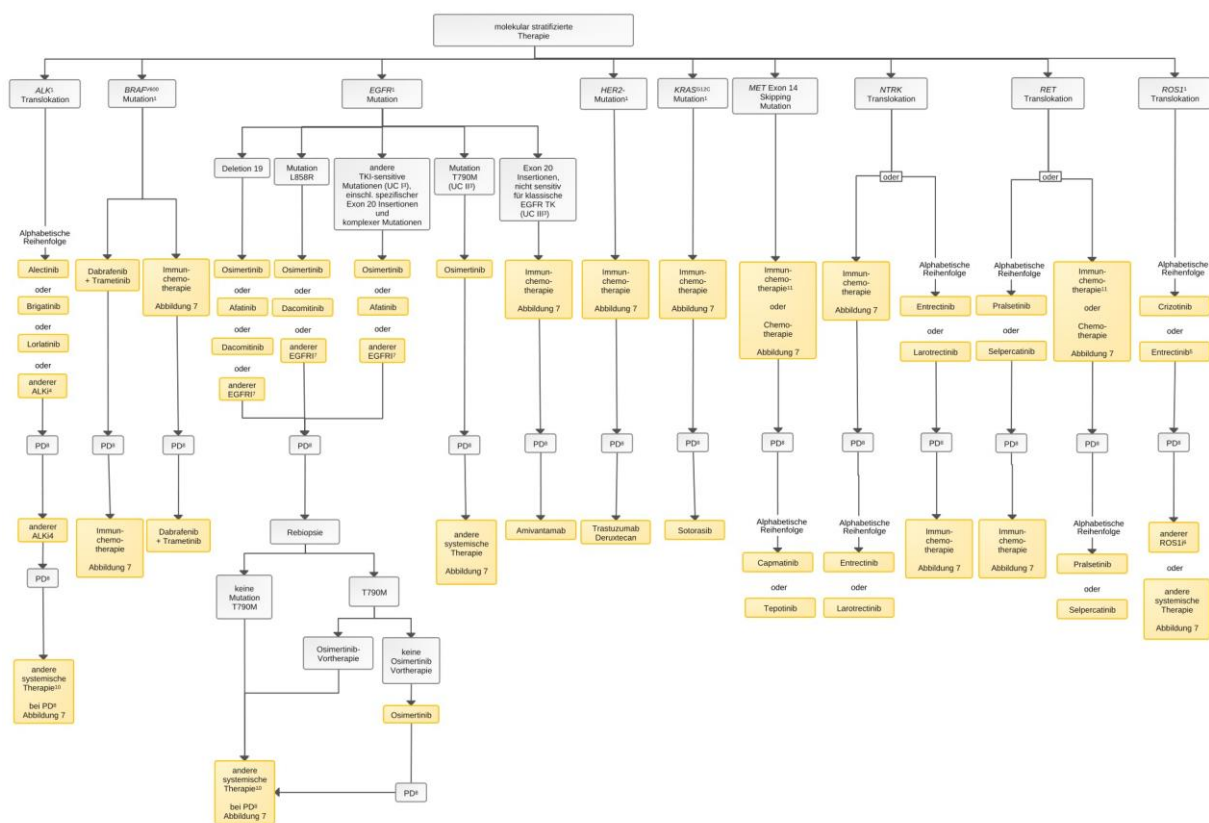
Stand des Wissens

Für die Erstlinientherapie von Pat. mit aktivierenden EGFR-Mutationen stehen Daten von Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten Generation (Erlotinib, Gefitinib), der zweiten Generation (Afatinib, Dacomitinib) und der dritten Generation (Osimertinib) zur Verfügung [1, 2, 3]. Entscheidend für die Wirksamkeit sind der TKI selbst und die Art der Mutation.

TKI sind wirksamer als Platin-haltige Chemotherapie und mit weniger Nebenwirkungen belastet. Der Einfluss von Ko-Mutationen ist bis jetzt in den Studien nicht systematisch untersucht. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in der Abbildung 1 dargestellt:

Abbildung 1: Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen

Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien



Legende:

: ¹ALK – Anaplastische Lymphom-Kinase; ROS1 – Tyrosinproteinkinase ROS; EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; BRAF V600 – in der Mehrzahl V600E, aber auch andere aktivierende V600 Mutationen; NTRK Alterationen – Genfusionen unter Beteiligung der NTRK-Gene (NTRK1, NTRK2, NTRK3); RET Alterationen – Genfusionen unter Beteiligung von RET; weitere Alterationen: z. B. HER2 Mutationen, KRAS G12C Mutationen, c-MET Exon Alterationen – c-MET 14 Skipping Mutation oder MET Amplifikation;

² siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;

³UC – uncommon mutations, UC I – EGFR TKI-sensitiven Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, spezifische EGFR TKI-sensitiven Exon 20-Insertionen, und Doppelmutationen mit typischen EGFR Mutationen oder TKI-sensitiven uncommon Mutationen; UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen; UC III – nicht EGFR TKI-sensitiven Exon 20 Insertionen;

⁴ALKi – ALK-Inhibitor: Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;

⁵vor allem bei ZNS-Metastasen;

⁶ROS1 – ROS1-Inhibitor: Crizotinib, Entrectinib, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;

⁷EGFR-TKI – Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab bzw. Ramucicromab, Osimertinib;

⁸CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung;

⁹BRAFi – BRAF Inhibitor, NTRKi – NTRK Inhibitor, RETi – RET Inhibitor;

¹⁰ in der Zulassungsstudie IMpower 150 zu Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab/Atezolizumab waren Pat. mit ALK und EGFR Mutationen eingeschlossen;

¹¹ es ist nicht gesichert, ob eine Chemotherapie oder eine Immunchemotherapie die bessere Option in der Erstlinientherapie ist, siehe Kapitel 6.1.6.2.6;

¹² es ist nicht gesichert, ob eine Chemotherapie oder eine Immunchemotherapie die bessere Option in der Erstlinientherapie ist, siehe Kapitel 6.1.6.2.8

Exon 19 Deletion (del19)

Exon 19 Deletionen stellen die häufigste, aktivierende EGFR-Aberration dar. Pat. mit del19 haben die längste Remissionsdauer und die längste Überlebenszeit.

In der randomisierten FLAURA-Studie führte Osimertinib in der Erstlinientherapie gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer deutlichen Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,46; 18,9 vs 10,2 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (38,6 vs 31,8 Monate; HR 0,80; p = 0,046). Der Überlebensvorteil für Pat. mit del19 war besonders ausgeprägt mit HR 0,68. Auch war der Vorteil in der kaukasischen Population höher als in der asiatischen Population. Die Nachbehandlung der Pat. im Kontrollarm der Studie entsprach in etwa europäischen Standards hinsichtlich der T790M Testrate und der Verfügbarkeit von Osimertinib bei Vorliegen einer T790M [4].

Afatinib führte in der Zulassungsstudie gegenüber Platin-haltiger Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,55; Median 12 Monate) [5, 6]. In der Subgruppenanalyse einer randomisierten Phase-II-Studie zum Vergleich von Afatinib versus Gefitinib

war das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,73; Median 0,1 Monat) [7]. Gesamtüberlebenszeit und die Rate der Therapieabbrecher waren nicht signifikant unterschiedlich.

In der randomisierten Studie ARCHER 1050 bei Pat. mit del19 oder L858R führte Dacomitinib in der Erstlinientherapie gegenüber Gefitinib zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,59; Median 5,5 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,76, Median 7,3 Monate) [8]. Pat. mit Hirnmetastasen waren ausgeschlossen. Der Unterschied der Überlebenszeit in der Subgruppe der Pat. mit del 19 war nicht signifikant (HR 0,847; p = 0,3021), siehe Arzneimittel Dacomitinib. Daten zum direkten Vergleich von Dacomitinib gegenüber Osimertinib oder Afatinib liegen nicht vor.

L858R Mutation

L858R Mutationen in Exon 21 sind die zweithäufigste, aktivierende EGFR-Aberration.

In der randomisierten FLAURA-Studie führte Osimertinib gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,51; Median 4,9 Monate) und zu einer niedrigeren Rate von ZNS-Progressen (6 vs 15%), siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Die Gesamtüberlebenszeit wurde in der Gesamtgruppe ebenfalls verlängert, allerdings war der Unterschied in der L858R-Subgruppe nicht nachweisbar (HR 1,00). Die Folgetherapien im Kontrollarm der Studie entsprachen in etwa europäischen Standards hinsichtlich der T790M Testrate und der Verfügbarkeit von Osimertinib bei Vorliegen einer T790M [4].

In der randomisierten Studie ARCHER 1050 bei Pat. mit del19 oder L858R führte Dacomitinib in der Erstlinientherapie gegenüber Gefitinib zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,59; Median 5,5 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,76, Median 7,3 Monate) [8]. Pat. mit Hirnmetastasen waren ausgeschlossen. Der Unterschied in der Überlebenszeit in der Subgruppe der Pat. mit L858R-Mutation war statistisch signifikant (HR 0,665; p = 0,0203). Daten zum direkten Vergleich gegenüber Osimertinib liegen nicht vor.

Afatinib führte in dieser Subgruppe der Zulassungsstudie gegenüber Chemotherapie nicht zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>

3. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J et al.: Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 34:339-357, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.12.009](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009)
4. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al.: Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 382:41-50, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1913662](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662)
5. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with *EGFR* mutations. *J Clin Oncol* 31:3327-3334, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.44.2806](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806)
6. Yang JC, Wu YL, Schuler M 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* 16:141-151, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)71173-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71173-8)
7. Park K, Tan EH, O'Byrne K et al.: Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17:577-589, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30033-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30033-X)
8. Wu Y, Cheng Y, Zhou X et al.: Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with *EGFR*-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1454-1466, 2017. DOI:[10.1016/S1470-2045\(17\)30608-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30608-3)