



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. Oktober 2021

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Osimertinib (neues Anwendungsgebiet, EGFR-Mutationen, adjuvant)

**veröffentlicht am 1. Oktober 2021
Vorgangsnummer 2018-07-01-D-701
IQWiG Bericht Nr. 1207**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Osimertinib (Tagrisso®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Nebenwirkungen
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüttner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Mit Osimertinib (Tagrisso®) wird der erste gezielt wirkende Tyrosinkinase-Inhibitor in der adjuvanten Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Patient*innen mit Nachweis aktivierender *EGFR* Mutationen bewertet. Osimertinib ist zugelassen zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patient*innen mit NSCLC im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 (*del19*) oder als Substitutionsmutation im Exon 21 (*L858R*) aufweisen. Der G-BA hat formal zwei Subgruppen gebildet und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen / Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie	Stadium IB Beobachtendes Abwarten <u>oder</u> eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes Stadien II und IIIa eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-
nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie, oder bei Kontraindikationen	Beobachtendes Abwarten	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem aktuellen Standard.
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten von ADAURA, einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zur adjuvanten Therapie bei NSCLC-Patient*innen mit Nachweis der *EGFR*-Mutationen *del19* und *L858R* nach vollständiger Tumorektomie in den Stadien IB-IIIa.
- Osimertinib führte gegenüber Placebo zur einer Verlängerung der krankheitsfreien Überlebenszeit in allen Stadien und zur Verlängerung der krankheitsfreien Überlebenszeit in den Stadien II-IIIa. Es ist für die Interpretation und die klinische Anwendung relevant, dass die Studie mit den Stadienkriterien nach TNM 7 durchgeführt und analysiert wurde, dass aber seit 2017 die TNM-Version 8 gültig ist. Dies führt u.a. zu einer anderen Einteilung des Stadium IB. In der ADAURA-Studie wurden Patient*innen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie eingeschlossen. Die adjuvante Chemotherapie war aber nicht Voraussetzung für den Einschluss in die Studie.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Osimertinib relativ niedrig und entspricht den bisherigen Erfahrungen.
- Die Lebensqualität wurde durch Osimertinib nicht beeinflusst.
- Patient*innen mit anderen aktivierenden *EGFR*-Mutationen waren nicht in aufgenommen.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Osimertinib in der Erstlinientherapie den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)).

2. Einleitung

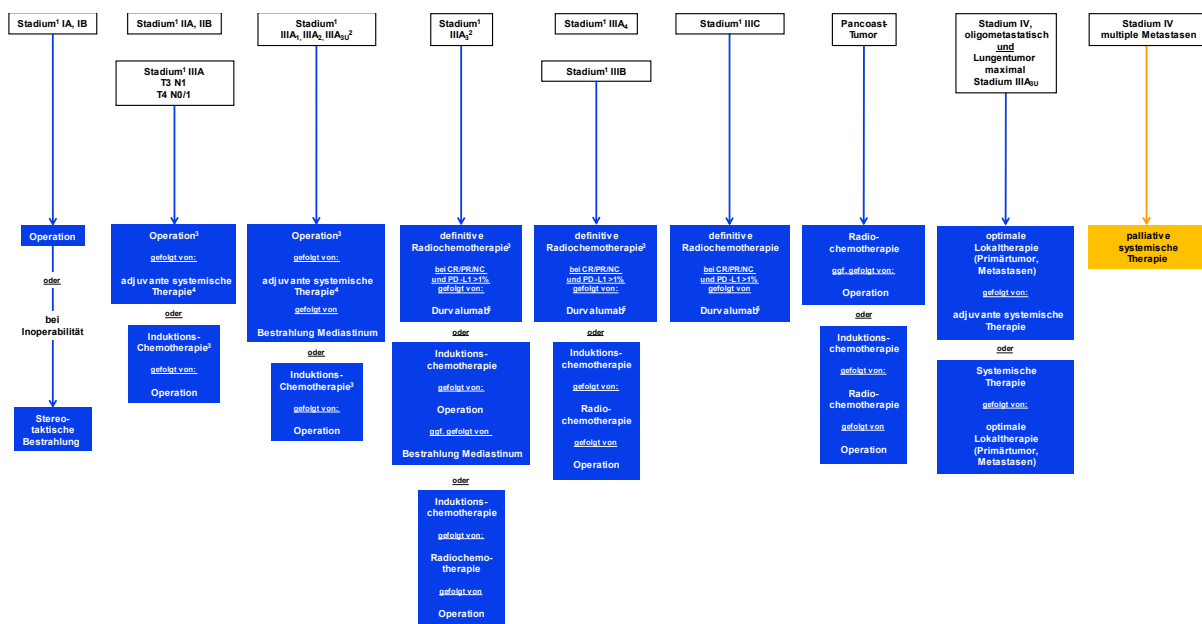
Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität und die Rezidivhäufigkeit ist im operablen Stadium deutlich vom Stadium abhängig.

Die Mortalität ist bei Patient*innen mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.

3. Stand des Wissens

Die Therapie des fortgeschrittenen, metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) hat sich in den letzten Jahren durch die Verfügbarkeit gezielter Arzneimittel vollständig verändert [2, 3]. Der Einsatz dieser Arzneimittel beim lokal begrenzten NSCLC ist Gegenstand zahlreicher Studien. Die bisherige Therapiestruktur ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapiestruktur für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) [2]



* klinische Stadien;

** individuelle Konzepte bei den Stadien IIIA cT3N1 und T4N0/1 in Abhängigkeit von den benachbarten, infiltrierten Strukturen (z. B. Wirbelkörper, Mediastinum, große Gefäße)

*** siehe Lungenkarzinom [Zulassung](#); Zulassung in der Schweiz unabhängig vom PD-L1 Status

Zahlreiche randomisierte Studien wurden in den vergangenen 35 Jahren zur Verbesserung der Überlebensraten nach vollständiger Tumorresektion durchgeführt. Einschlusskriterien, Zusammensetzung der Kollektive, Therapieschemata und Nachbeobachtungszeiten variieren [4-6]. Aus den Ergebnissen der einzelnen Studien, aus Metaanalysen und aus Subgruppenanalysen können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie führt zu einer signifikanten Steigerung der 5-Jahresüberlebensraten bei Patient*innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom der Stadien II – III nach einer R0 Resektion. Die adjuvante Chemotherapie im ehemaligen Stadium IB (UICC7) mit Tumoren >4 cm ist eine fakultative Empfehlung
- Der Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht auf bestimmte Altersgruppen beschränkt. Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten für Patient*innen >75 Jahre vor.
- Die adjuvante Chemotherapie sollte 4–8 Wochen nach der Operation beginnen. Ein Nutzen ergibt sich auch für einen späteren Beginn bis zu 4 Monate postoperativ, wenn bspw. aufgrund notwendiger Rekonvaleszenz nicht früher begonnen werden kann.
- Die adjuvante Chemotherapie sollte aus einer Cisplatin-haltigen Kombination bestehen. Der Wert von Carboplatin ist nur in einer Studie bei Patient*innen im Stadium IB (Tumore >4 cm) belegt.
- Die meisten Daten liegen für die Kombination von Cisplatin und Vinorelbin vor, gegeben über 4 Behandlungskurse. Abhängig von Komorbidität, Nebenwirkungen und Zulassungsstatus können andere Cisplatin-haltige Kombinationen gewählt werden, z. B. mit Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin oder Pemetrexed.
- Die Kombination der Chemotherapie mit einem Anti-Angiogenese-Inhibitor führt nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit bzw. einer Erhöhung der Überlebensrate.
- Daten zum Wert von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Systemtherapie liegen mit Ausnahme von Durvalumab bei der Radiochemotherapie und Atezolizumab nach adjuvanter postoperativer Chemotherapie bisher nicht vor. Der Wert einer konsolidierenden Durvalumab-Therapie (Pacific) und der adjuvanten Atezolizumab-Therapie (Impower 010) ist für Patient*innen mit Treibermutationen nicht belegt.

Die Empfehlungen für die adjuvante, systemische Therapie nach vollständiger Tumorresektion gelten für die gesamte Gruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome, ohne Differenzierung nach Histologie. Bei mediastinalem Lymphknotenbefall kann die zusätzliche Strahlentherapie das Risiko eines Lokalrezidivs senken. Auf der Basis der Lung Art Studie wurde der Stellenwert der adjuvanten Strahlentherapie in Frage gestellt, die Studie ist aber noch nicht voll publiziert. In der Versorgungsrealität erhalten nur etwa 50 bis 60% der Patient*innen nach einer R0 Resektion eine adjuvante Chemotherapie, in den DKG-zertifizierten Lungenkrebszentren erhalten nur 35% der Patient*innen eine adjuvante, Cisplatin-haltige Chemotherapie. Gründe hierzu sind vielschichtig und beziehen sich im Wesentlichen auf die Komorbiditäten, insbesondere auch nach der Lungenresektion.

Der Wert einer adjuvanten Systemtherapie mit molekular-zielgerichteten bzw. immunologisch aktiven bzw. antiangiogenen Arzneimitteln war bisher nicht gesichert. Studien aus dem asiatischen Raum und Metaanalysen geben Hinweise auf eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens durch den Einsatz von TKI der ersten Generation (Gefitinib, Erlotinib) in der adjuvanten Situation [7]. Allerdings führte die adjuvante Therapie bisher nicht zu einer Erhöhung der langfristigen Überlebensrate über 2 Jahre hinaus. Die größte prospektiv randomisierte Studie, die in der Indikation durchgeführt wurde (CTONG 1104 im Stadium II und IIA) zeigte einen Vorteil im krankheitsfreien Überleben (HR 0,67), aber im Langzeit-Follow-up keinen Überlebensvorteil nach 5 Jahren (HR 0,92) [8]. Eine zweite Studie der Japaner (IMPACT WJOG6410L), die Gefitinib (1. Generations-TKI) vs. Cisplatin und Vinorelbin bei 232 Patient*innen nach Resektion verglich, konnte mit einer medianen Nachbeobachtung von 70,1 Monaten

keinen DFS oder OS Vorteil nachweisen. Die Rate an Patient*innen, die bei Progress im Chemotherapie-Arm eine TKI Therapie erhielten, betrug 93% (58/62).

Osimertinib ist ein oraler EGFR TKI der dritten Generation. Zuerst wurde er zugelassen wegen seiner hohen Wirksamkeit bei Patient*innen mit einer Mutation T790M, dann auch für die Erstlinientherapie fortgeschrittener Tumore mit anderen *EGFR*-Mutationen. Jetzt wurden die Daten der ADAURA-Studie zum Einsatz von Osimertinib in der adjuvanten Therapie publiziert, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren bei Patient*innen mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der Erstlinientherapie

Studienname / Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
Wu, 2021 [9]	Stadium IB-III A <i>del19</i> oder <i>L858R</i>	Placebo	Osimertinib	682	27,5 vs n.e. ^{5,7} 0,20 ⁶ p < 0,0001	48,2 vs n.e. ⁷ 0,48 ⁵ p = 0,0553
	Stadium II-III A	Placebo	Osimertinib	470		n.e. vs n.e. 0,40 ⁵ p = 0,0244

¹ N - Anzahl Patient*innen; ² PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁷ n. e. - nicht erreicht;

Auf der Basis der vorliegenden Daten wurde Osimertinib im Jahr 2020 von der U. S. Food and Drug Administration (FDA) und im 2021 für die Europäische Union (EU) in dieser Indikation zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Osimertinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patient*innen mit NSCLC Stadien IB-III A nach radikaler Tumorektomie und mit Nachweis typischer, aktivierender *EGFR*-Mutationen ist:

- nach adjuvante Chemotherapie, danach abwartendes Verhalten und Nachsorge
- bei Kontraindikation gegen adjuvante Chemotherapie: abwartendes Verhalten und Nachsorge

4. 2. Studien

Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist ADAURA, eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie. Besondere Charakteristika der Patient*innen sind:

- | | | | |
|---|-------------------------|-------|-------|
| - | Stadium | IB | 31,7% |
| | | IIA | 25,8% |
| | | IIB | 8,1% |
| | | III A | 34,5% |
| - | Adjuvante Chemotherapie | ja | 60% |

nein 40%

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit / Krankheitsfreies Überleben

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC. Zum Zeitpunkt der Auswertung war die Gesamtüberlebenszeit im Osimertinib-Arm signifikant bei Patient*innen im Stadium II-IIIa verlängert, nicht in der Gesamtpopulation mit Einschluss der Patient*innen im Stadium IB. Insgesamt sind die Überlebensraten nicht reif.

Die krankheitsfreie Überlebenszeit war der primäre Endpunkt von ADAURA. Hier zeigte sich in der Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Verlängerung von Osimertinib gegenüber Placebo. Der Effekt war mit einer Reduktion von 88% für das Risiko des Auftretens eines Rezidivs im Stadium IIIa sehr hoch, ebenso im Stadium II mit 0,17.

Ein sehr deutlicher Unterschied zugunsten von Osimertinib fand sich bei den ZNS-Rezidiven (HR 0,18) [9].

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik in einer bereits potentiell kurativen Situation ein wichtiger Endpunkt bei Patient*innen mit NSCLC, allerdings werden Nebenwirkungen in der kurativen Situation anders gewichtet als in der palliativen Situation.

4. 3. 2. 1. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in der Zulassungsstudie bei 20% der Patient*innen unter Osimertinib versus 13% unter Placebo auf. Nebenwirkungen aller Schweregrade, die unter Osimertinib häufiger auftraten, waren vor allem Diarrhoe (46%), Paronychie (25%), Xerodermie (23%), Pruritus (19%), Husten (18%) und Stomatitis (18%). Bei 10 Patient*innen (3%) wurde eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) dokumentiert. Hierbei handelte es sich überwiegend um asiatische Patient*innen, die ein höheres Risiko als kaukasische Patient*innen für eine ILD aufweisen.

Der Abbau von Osimertinib erfolgt hauptsächlich über die Enzyme CYP3A4 und CYP3A5. Die gleichzeitige Behandlung mit Osimertinib und Induktoren von CYP3A4 kann die systemische Verfügbarkeit von Osimertinib und somit die Wirksamkeit beeinflussen, <https://www.onkopedia.com/de/drug-assessment/guidelines/osimertinib-tagrisso-r/@@guideline/html/index.html>.

4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Fragebogens SF-36 erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist ausführlich. Der Bewertungsvorschlag bei Patient*innen nach adjuvanter Chemotherapie bzw. bei Patient*innen ohne Chemotherapie aufgrund von Kontraindikationen ist inhaltlich weitgehend nachvollziehbar.

Der Bericht wurde mit einem medizinischen Experten, aber ohne Beteiligung von Patient*innen erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient*innen-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Osimertinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [10, 11].

ESMO-MCBS v1.1 Osimertinib Erstlinientherapie: A

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Der Wert einer adjuvanten Systemtherapie mit molekular-zielgerichteten bzw. immunologisch aktiven bzw. antiangiogenen Arzneimitteln war bisher nicht gesichert. In der metastasierten Situation stehen für Patient*innen mit aktivierenden *EGFR*-Mutationen TKI der ersten Generation (Erlotinib, Gefitinib), der zweiten Generation (Afatinib, Dacomitinib) und der dritten Generation (Osimertinib) zur Verfügung [1-4]. TKI sind wirksamer als platinhaltige Chemotherapie und mit weniger Nebenwirkungen belastet. Entscheidend für die Wirksamkeit sind der TKI selbst und die Art der Mutation.

Osimertinib ist der wirksamste TKI bei Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC und Nachweis TKI-sensitiver *EGFR*-Mutationen. Jetzt wurden die Daten der ADAURA-Studie publiziert und für Zulassung bzw. Nutzenbewertung vorgelegt. Bei NSCLC-Patient*innen mit den *EGFR*-Mutationen *del19* oder *L858R* im Stadium II – IIIA führt die adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre zu einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens. Offene Fragen sind:

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war das krankheitsfreie Überleben. Hier zeigte sich ein sehr deutlicher Vorteil zugunsten des Osimertinib-Arms. Die Gesamtüberlebenszeit war „nur“ bei den Stadien II-IIIa signifikant verlängert, allerdings ist hier die Problematik der zwischenzeitlich durchgeführten Änderung der Stadiumskriterien zu berücksichtigen. Auch sind längere Nachbeobachtungszeiten wahrscheinlich erforderlich. Hier ist anzuführen, dass die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach potentiell kurativer Operation eine klare Stadienabhängigkeit aufweist.

Von hoher klinischer Relevanz ist der positive Einfluss auf das Auftreten der ZNS-Metastasen, da diese mit besonders belastender Symptomatik für die Patient*innen assoziiert sind.

Therapiedauer

Die Therapiedauer war auf 3 Jahre festgelegt. Die Kaplan-Meier-Kurven suggerieren, dass der Effekt von Osimertinib sich vor allem in den ersten 24 Monaten manifestiert. Eine Reduktion der Therapiedauer würde die Compliance erhöhen und das Risiko von Langzeitnebenwirkungen reduzieren.

Wirksamkeit bei anderen *EGFR*-Mutationen

Die Zulassungsstudie war auf die Mutationen *del19* und *L858R* begrenzt. Die EMA hat entschieden, auch die Erstlinienzulassung auf Patient*innen mit *del19* und Mutation *L858R* zu begrenzen. Wir unterstützen diese Entscheidung nicht. Uns erscheint ein Analogieschluss zum Einsatz von Osimertinib auch bei Patient*innen mit anderen, sensitiven Mutationen gerechtfertigt. Hierzu gehören:

- G719X Mutation

- L861Q Mutation
- S768I Mutation
- A763_Y764insFQEA Mutation
- Exon19 Insertionen
- Exon 18 Insertionen und Deletionen (indels)

Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie ist wirksam, aber aufgrund der vor allem mit Cisplatin assoziierten Nebenwirkungen nicht bei allen Patient*innen einsetzbar. Die Subgruppen-Analyse zeigen einen signifikanten Einfluss von Osimertinib sowohl bei Patient*innen mit und ohne vorherige adjuvante Chemotherapie. Erforderlich sind jetzt Daten weiterer randomisierter Studien, auch bei Patient*innen mit anderen, aktivierenden *EGFR*-Mutationen.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2021. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
4. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Lancet 375:1267-1277, 2010. PMID: 20338627
5. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. J Thorac Oncol 5:220-228, 2010. PMID: 20027124
6. Burdett S, Stewart L, Rydzewska L: Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007, Issue 3. DOI: [10.1002/14651858.CD006157.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006157.pub2)
7. Cheng H, Li XJ, Wang XJ et al.: A meta-analysis of adjuvant EGFR-TKIs for patients with resected non-small cell lung cancer. Lung Cancer 137:7-13, 2019. DOI: [10.1016/j.lungcan.2019.08.002](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.08.002)
8. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM et al.: Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-III A (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 19:139-148,2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30729-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30729-5)
9. Wu YL, Tsuboi M, He J et al.: Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 383:1711-1723, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2027071](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071)
10. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
11. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Dr. Nikolaj Frost (Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Prof. Dr. Christian Grohé (Klinik für Pneumologie, Evangelische Lungenklinik, Berlin), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet..