

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin  
Tel.: 030 27876089-0  
Fax: 030 27876089-18  
info@dgho.de

5. November 2018

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

**Osimertinib (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie)**

veröffentlicht am 15. Oktober 2018

Vorgangsnummer 2018-07-15-D-369

**IQWiG Bericht Nr. 674**

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

## 1. Zusammenfassung

Mit Osimertinib (Tagrisso®) wird nach Afatinib das zweite neue Arzneimittel für die Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis aktivierender *EGFR* Mutationen bewertet. Zwei weitere *EGFR*-Tyrosinkinase-Inhibitoren (Erlotinib, Gefitinib) waren vor Installation des AMNOG-Prozesses zugelassen worden. Der G-BA hat alle bisher zugelassenen *EGFR*-Inhibitoren als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, 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	weitere Subgruppen / Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	Afatinib oder Erlotinib oder Gefitinib	beträchtlich	Hinweis	del19 oder Mutation L858R	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt
	andere aktivierende <i>EGFR</i> Mutationen			nicht belegt	-	

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie mit Afatinib, Erlotinib und Gefitinib entspricht den aktuellen Leitlinien. Der Verzicht auf eine Subgruppenbildung entspricht der Datenlage.
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten von FLAURA, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie mit 556 bisher unbehandelten NSCLC-Patienten mit aktivierenden *EGFR*-Mutationen, in der Osimertinib mit Erlotinib oder Gefitinib verglichen wurde.
- Osimertinib führt gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, nicht zur Erhöhung der Remissionsrate. Der Einfluss von Osimertinib auf die Gesamtüberlebenszeit wird durch Crossover (43%) vom Kontroll- in den Osimertinib-Arm möglicherweise unterschätzt.
- Die Nebenwirkungsrate ist unter Osimertinib niedriger als unter Erlotinib oder Gefitinib, auch die Rate schwerer Nebenwirkungen. Selten, aber Therapie-relevant, ist die Osimertinib-assoziierte, interstitielle Lungenerkrankung, die bei etwa 4% der Patienten auftritt. Veränderungen der QT-Zeit im EKG führen nicht zu kritischen, kardialen Komplikationen.
- Patienten mit anderen aktivierenden *EGFR*-Mutationen waren nicht in FLAURA aufgenommen. Daten vorheriger und neuer Studien zeigen auch bei anderen aktivierenden *EGFR*-Mutationen eine Wirksamkeit von Osimertinib. Für eine Bewertung des Zusatznutzens liegen keine Daten vor.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Osimertinib in der Erstlinientherapie den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Osimertinib ist der wirksamste und bestverträgliche der bisher zugelassenen *EGFR*-Inhibitoren.

## 2. Einleitung

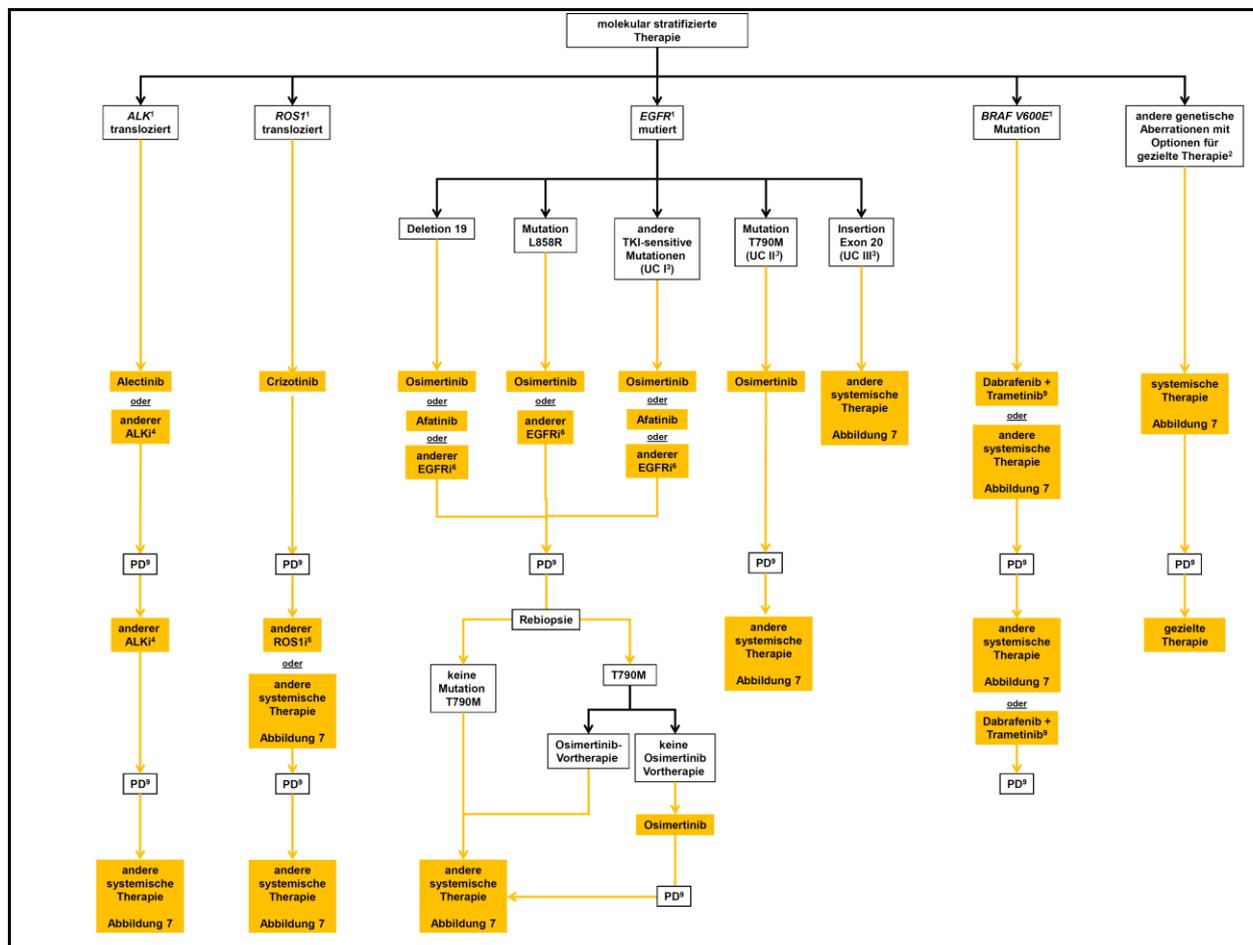
Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten 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 ist bei Patienten 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

Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische und immunhistochemische Diagnostik auf prädiktive Mutationen [2, 3]. Dabei wird zwischen einer molekular stratifizierten und einer nicht molekular stratifizierten Therapie unterschieden. Unsere aktuellen Empfehlungen für die molekular stratifizierte Therapie sind in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 1: Molekular stratifizierte Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in fortgeschrittenen Stadien**



Legende: <sup>1</sup>ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ROS1 – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; BRAFV600E – Punktmutation im BRAF-Gen; <sup>2</sup>andere genetische Aberrationen –

*BRAFV600E*; *c-MET Exon 14* skipping mutation; *NTRK* Fusionen; <sup>3</sup>UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UCII – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; <sup>4</sup>PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Progression Score (TPS); <sup>5</sup>ALKi – ALK-Inhibitor: Alectinib, Ceritinib, Crizotinib; <sup>6</sup>ROSi – ROS1-Inhibitor: Ceritinib, Crizotinib, Cabozantinib (nicht in dieser Indikation zugelassen); <sup>7</sup>EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib; <sup>8</sup>Dabrafenib/Trametinib kann in der Erst- oder der Zweitlinientherapie eingesetzt werden; <sup>9</sup>CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung

Bei 12-15% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden aktivierende Mutationen/Deletionen im *EGFR*-Gen nachgewiesen. Bei etwa der Hälfte dieser Aberrationen handelt es sich um Deletionen in Exon 19, bei etwa 40-45% um die Mutation L858R in Exon 21. Die restlichen Aberrationen sind heterogen [2, 3]. Für die Therapie von Patienten mit aktivierenden *EGFR*-Mutationen stehen Daten von Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten Generation (Erlotinib ± Bevacizumab, Gefitinib), der zweiten Generation (Afatinib, Dacomitinib) und der dritten Generation (Osimertinib) zur Verfügung. TKI sind wirksamer als platinhaltige Chemotherapie und mit weniger Nebenwirkungen belastet. Entscheidend für die Wirksamkeit sind der TKI selbst und die Art der Mutation. Die Remissionsraten liegen zwischen 50-80%, das mediane progressionsfreie Überleben zwischen 8 und 19 Monaten. Registerdaten zeigen zunehmend, dass Patienten mit *EGFR*-Mutation unter *EGFR*-TKI Therapie länger leben als unter Chemotherapie. In einer Auswertung des Netzwerks Genomische Medizin betrug das mediane Überleben unter Therapie mit *EGFR*-TKI 31,5 Monate gegenüber 9,6 Monaten unter Chemotherapie (HR 0,169) [2]. Daten zu den gezielten *EGFR*-Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

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

Studienname / Erstautor / Jahr	Region	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Cross-over <sup>2</sup>	RR <sup>3</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>5</sup> )	ÜLZ <sup>6</sup> (HR <sup>5</sup> )
Mok, 2009 [4] Fukuoka, 2011 [5]	Asien	Carboplatin Paclitaxel	Gefitinib	261	64	47,3 vs 71,2 p = 0,0001	6,3 vs 9,5 p < 0,001	n.s.
Maemondo, 2010 [6]	Japan	Carboplatin Paclitaxel	Gefitinib	230	95	30,7 vs 73,7 p < 0,001	5,4 vs 10,8 p < 0,001	n.s.
Mitsudomi, 2010 [7]	Japan	Cisplatin Docetaxel	Gefitinib	177	59	32,2 vs 62,1 p < 0,001	6,3 vs 9,2 p < 0,001	n.s.
Zhou, 2011 [8]	China	Carboplatin Gemcitabin	Erlotinib	165	68	36 vs 83 p < 0,0001	4,6 vs 13,1 0,16 p < 0,0001	n.s.
Rosell, 2012 [9]	Europa	Cisplatin / Docetaxel, Gemcitabin	Erlotinib	174	76	10,5 vs 55,7	5,2 vs 9,7 0,37 p < 0,0001	n.s.
Sequist, 2013 [10]	weltweit	Cisplatin Pemetrexed	Afatinib	345	70 <sup>10</sup>	23 vs 56 <sup>7</sup> p = 0,001	6,9 vs 11,1 0,58 <sup>8</sup>	23,5 vs 23,1 0,93

							<b>p = 0,004</b>	<b>n. s.<sup>9</sup></b>
<b>Wu, 2013 [11]</b>	<b>China</b>	<b>Cisplatin Gemcitabin</b>	<b>Afatinib</b>	<b>364</b>	<b>50<sup>10</sup></b>	<b>23 vs 67</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>5,6 vs 11,0</b> <b>0,28</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>28,2 vs 28,2</b> <b>0,88</b> <b>n. s.</b>
<b>Soria, 2018 [12]</b>	<b>weltweit Del19, L858R</b>	<b>Erlotinib / Gefitinib</b>	<b>Osimertinib</b>	<b>556</b>	<b>50<sup>11</sup></b>	<b>76 vs 80</b> <b>n.s.</b>	<b>10,2 vs 18,9</b> <b>0,46</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>64,7 vs 73,7<sup>12</sup></b> <b>0,63</b> <b>p = 0,006</b>
<b>Mok, 2018 [13]</b>	<b>weltweit Del19, L858R</b>	<b>Gefitinib</b>	<b>Dacomitinib</b>	<b>552</b>	<b>11<sup>11</sup></b>		<b>23,2 vs 32,5</b> <b>0,707</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>n.e. vs 34,1</b> <b>n. s.</b>

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> Switch – im Protokoll vorgesehener Behandlungswechsel vom Kontroll- in den TKI-Arm, in %; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit; <sup>6</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>7</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>8</sup> **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; <sup>9</sup> n. s. - nicht signifikant; <sup>10</sup> Behandlung mit TKI, nicht begrenzt auf Afatinib; <sup>11</sup> Wechsel vom Kontroll-Arm in den Arm mit dem neuen TKI; <sup>12</sup> Überlebensrate nach 24 Monaten;

Neuere Studien deuten auf eine mögliche, weitere Verbesserung der Prognose durch Kombination von TKI mit anderen Formen der Systemtherapie hin. Die Kombination von Erlotinib mit Bevacizumab führt einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. In der japanischen Studie NEJ009 verlängerte die Kombination von Gefitinib mit Chemotherapie (Carboplatin + Pemetrexed) gegenüber der alleinigen Chemotherapie die Gesamtüberlebenszeit.

#### 4. Dossier und Bewertung von Osimertinib

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Erstlinientherapie von Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen sind die bisher zugelassenen TKI der ersten und zweiten Generation, d. h. Afatinib, Erlotinib und Gefitinib (in alphabetischer Reihenfolge).

##### 4. 2. Studien

Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie FLAURA. Kontrollarm in FLAURA war Erlotinib (34% der Patienten) oder Gefitinib (66%) der Patienten.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12]. Cross-over zu Osimertinib war erlaubt bei Progress mit Nachweis einer T790M-Mutation. 55 (43%) der rezidierten Patienten im Kontrollarm erhielten Osimertinib im späteren Therapieverlauf, davon 48 entsprechend dem im Protokoll vorgesehenen Cross-over.

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Zum Zeitpunkt der Auswertung für das Dossier war der Median der Gesamtüberlebenszeit in

beiden Armen nicht erreicht. Der Hazard Ratio liegt bei 0,63 ( $p = 0,006$ ). Die Überlebensrate im Osimertinib-Arm lag nach 12 Monaten absolut um 6,6%, nach 24 Monaten absolut um 9% oberhalb des Kontroll-Arms.

Die Daten zum Einfluss von Osimertinib auf die Überlebenszeit werden möglicherweise unterschätzt aufgrund von Cross-over aus dem Kontrollarm in den Osimertinib-Arm.

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

Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC.

##### 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag der Median des progressionsfreien Überlebens unter Osimertinib bei 18,9 Monaten versus 10,2 Monaten unter Erlotinib/Gefitinib (HR 0,46). Ebenfalls deutlich verlängert ist die Zeit bis zur nächsten Therapie (**23,5** vs **13,8%**, HR 0,50;  $p < 0,001$ ).

##### 4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsraten sind in beiden Studienarmen hoch (**80** vs **76%**). Die Unterschiede sind nicht signifikant.

##### 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in der Zulassungsstudie bei 34% der Patienten unter Osimertinib versus 45% unter Erlotinib oder Gefitinib auf. Nebenwirkungen, die unter Osimertinib seltener auftraten, waren vor allem Hautauschlag (Rash) und Akne (**58** vs **78%**). Häufiger im Osimertinib- als im Kontrollarm traten Veränderungen der QT-Zeit auf (**10** vs **5%**). Die EKG-Veränderungen führten nicht zu klinisch relevanten kardialen Komplikationen, z. B. Torsades de pointes. Eine interstitielle Lungenerkrankung trat bei 4% der Patienten im Osimertinib-Arm auf, die Veränderungen waren reversibel.

Die Rate Therapie-assoziiertes Todesfälle lag mit 2% im Osimertinib- unter der Rate von 4% im Kontrollarm.

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

Symptomatik und Lebensqualität wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasst. Bei Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib, in den übrigen Parametern einschl. der Tumor-assoziierten Parameter (Husten, Dyspnoe, thorakale Schmerzen, Hämoptyse) fanden sich keine Unterschiede.

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist ausführlich, wirkt aber unvollständig. Es fehlen konkrete Vorschläge zur Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Basis der Instituts-eigenen Methodik. Im Bericht werden die Unterschiede von Osimertinib im Vergleich mit den Erlotinib-behandelten Patienten in Frage gestellt, weil die in der Fachinformation empfohlenen Abstände der Einnahme von Erlotinib zur Nahrungsaufnahme nicht im Studienprotokoll fixiert waren. Patienten werden regelhaft auf diese mögliche Interaktion hingewiesen.

Da nur erfahrene Zentren an der FLAURA-Studie beteiligt waren, ist von einer korrekten Information der Patienten auszugehen. Eine Rücksprache mit Lungenkarzinom-erfahrenen Zentren in Deutschland oder Vertretern spezifischer Selbsthilfegruppen hätte diesen Punkt leicht klären können. Da die gleichzeitige Nahrungsaufnahme zu einer erhöhten Exposition von Erlotinib führen kann, wird der Effekt von Osimertinib gegenüber den TKI nicht negativ beeinflusst.

Der Bericht wurde mit einem medizinischen Experten, aber ohne Beteiligung von Patienten erstellt.

## 5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-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 nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [14, 15].

ESMO-MCBS v1.1 Osimertinib Erstlinientherapie: 4

## 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Osimertinib ist der wirksamste, bisher zugelassene EGFR-Inhibitor. Dieser Effekt war bereits in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit T790M-Mutation erkennbar und zeigt sich jetzt auch in der Erstlinientherapie bei Patienten mit del19 oder L858R-Mutation. Das Studiendesign entspricht unseren Forderungen nach Head-to-Head-Vergleichen, wenn mehrere neue Arzneimittel in derselben Indikation zugelassen sind. Die Auswahl des Kontrollarms mit Erlotinib oder Gefitinib ist akzeptabel. Ideal wäre ein Vergleich auch mit Afatinib gewesen. Afatinib hatte im Vergleich zu Chemotherapie einen besonders großen Vorteil bei Patienten mit del19 gezeigt [16].

Osimertinib führt in der Zulassungsstudie gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,63. Dieser Einfluss von Osimertinib auf die Gesamtüberlebenszeit ist besonders bemerkenswert, da er bisher bei den neuen TKI für das NSCLC selten in dieser Form nachweisbar war. Wesentliche Ursache für den fehlenden Nachweis eines Überlebensvorteils war die Postprogressionstherapie (Cross-over, Switching), in der TKI bei über 50% der Patienten eingesetzt wurden. In dieser Zulassungsstudie zu Osimertinib erhielten 43% der Patienten des Kontrollarms Osimertinib bei Progress, trotzdem war der Überlebensvorteil signifikant.

Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war das progressionsfreie Überlebenszeit. Die Verlängerung zugunsten von Osimertinib mit einem Hazard Ratio von 0,47 ist beeindruckend. Passend dazu kam es zu einer Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie. Die Rezidivtherapie nach Progress unter Osimertinib kann ein anderer TKI sein. In einer Analyse der pharmazeutischen Unternehmers zeigt sich, dass auch das progressionsfreie Überleben nach dem ersten Progress (PFS2) im Osimertinib-Arm signifikant verlängert ist. Leider fehlen hier detaillierte und vollständige Daten zur Art der Therapie im Progress.

Die Nebenwirkungsrate ist unter Osimertinib geringer als unter Erlotinib oder Gefitinib, insbesondere die Rate schwerer Nebenwirkungen. Die intensiv beobachtete Veränderung der QT-Zeit unter Osimertinib führte klinisch nicht zu kritischen Komplikationen. Beachtet werden unter Osimertinib muss die interstielle Lungenerkrankung. Bei dieser Nebenwirkung muss Osimertinib abgesetzt werden, Steroide beschleunigen die Rückbildung. Einzelberichte zeigen, dass eine Osimertinib-Reexposition möglich ist.

Nicht eingeschlossen in FLAURA wurden Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als Deletion 19 und Mutation L858R. Diese Gruppe ist sehr heterogen. Die EMA hat entschieden, die Erstlinienzulassung nicht auf Patienten mit Deletion 19 und Mutation L858R zu begrenzen. Wir unterstützen diese Entscheidung [2]. Osimertinib hat eine hohe Wirksamkeit bei Patienten mit der Mutation T790M

[17]. In einer Phase-II-Studie mit koreanischen Patienten wurde bei Uncommon mutations der Gruppe I mit Osimertinib Remissionsraten von bis zu 50% erzielt [18]. Osimertinib-sensitiv waren die Mutationen L861Q, G719 und S768I. Daten zu weiteren Mutationen stehen aus.

## 6. 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 2018. <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. Mok TS et al.: Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 361:947-957, 2009. PMID: 19692680
5. Fukuoka M et al.: Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non–small-cell lung cancer in Asia (IPASS). J Clin Oncol 29:2866-2874, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2010.33.4235](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.4235)
6. Maemondo M et al.: Gefitinib or chemotherapy for non–small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 362:2380-2388, 2010. PMID: 20573926
7. Mitsudomi T et al.: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 11:121-128,2010. DOI:[10.1016/S1470-2045\(09\)70364-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70364-X)
8. Zhou C et al.: Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 12:735-742, 2011. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70184-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70184-X)
9. Rosell R et al.: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 13: 239–246, 2012. DOI:[10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X)
10. Sequist SV 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)
11. Wu Y et al.: Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol published online Jan15, 2014. DOI:[10.1016/S1470-2045\(13\)70604-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70604-1)
12. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al.: Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 378:113-125, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1713137](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137)
13. Mok TS, Cheng Y, Zhou X et al.: Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. J Clin Oncol 36:2244-2250, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2018.78.7994](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.7994)
14. 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)
15. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
  16. Afatinib beim lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen, TKI-naïve Patienten. <https://www.onkopedia.com/de/drug-assessment/guidelines/afatinib-giotrif-r-lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc-fortgeschritten-egfr-mutiert/@view/html/index.html>
  17. Ahn MJ, Cho JH, Sun JM et al.: An open-label, multicenter, phase II single arm trial of osimertinib in non-small cell lung cancer patients with uncommon EGFR mutation (KCSG-LU15-09). *ASCO Annual Meeting, Abstract 9050, 2018.* [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.9050](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9050)
  18. Osimertinib beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR-Mutation T790M <https://www.onkopedia.com/de/drug-assessment/guidelines/osimertinib-tagrisso-r-lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc-fortgeschritten-egfr-t790m-mutation/@view/html/index.html>

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt), Prof. Dr. Jürgen Wolf (Universitätsklinikum Köln, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn) und Prof. Dr. N. I. Cherny (Shaare Zedek Medical Center, Department of Medical Oncology, Jerusalem, Israel) erarbeitet..*

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana  
Löffner  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand