



**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-062 Osimertinib

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

Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platin-basierter Chemotherapie [Erstlinientherapie, NSCLC, EGFR-Mutationen]

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“

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
- Pembrolizumab: Beschluss vom 19.09.2019
- Osimertinib: Beschlüsse vom 17.01.2019 und 15.09.2016
- Afatinib: Beschluss vom 15.11.2015

Richtlinien:

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:	
Osimertinib L01XE35 Tagrisso	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Osimertinib ist in Kombination mit Pemetrexed und platin-basierter Chemotherapie angezeigt zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.
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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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 [...].
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	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): 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 L01XC07 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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Afatinib L01XE13 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 L01XE47 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 L01XE03 Tarceva	<p><u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)</u></p> 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 L01XE02 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 L01XE35 Tagrisso	TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur: <ul style="list-style-type: none"> – 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). – Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC.
Ramucirumab L01FG02 Cyramza	<p><u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</u></p> 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-)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Mutationen.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-062 (Osimertinib_fortgeschr_1L)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 18. April 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 Cochrane Reviews	7
3.2 Systematische Reviews.....	10
3.3 Leitlinien.....	22
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	35
Referenzen	38

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 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

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.

Die Erstrecherche wurde am 03.06.2021 durchgeführt, die folgenden am 13.06.2022 und 17.11.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 3548 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. Basierend darauf, wurden insgesamt 12 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Greenhalgh J et al., 2021 [3].

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-naive 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

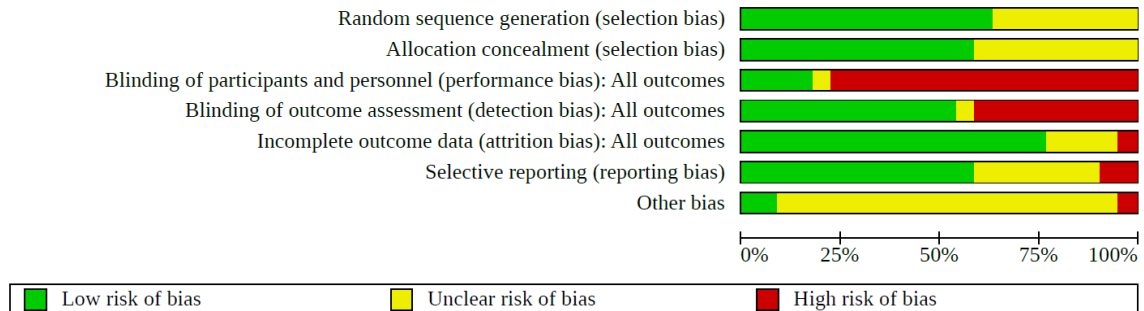
Charakteristika der Population/Studien:

- 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)
 - 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) $I^2=0\%$ 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.

3.2 Systematische Reviews

Zhao Y et al., 2019 [12].

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:

Table 1 | Baseline characteristics of studies included in the network meta-analysis of patients with advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutated non-small cell lung cancer

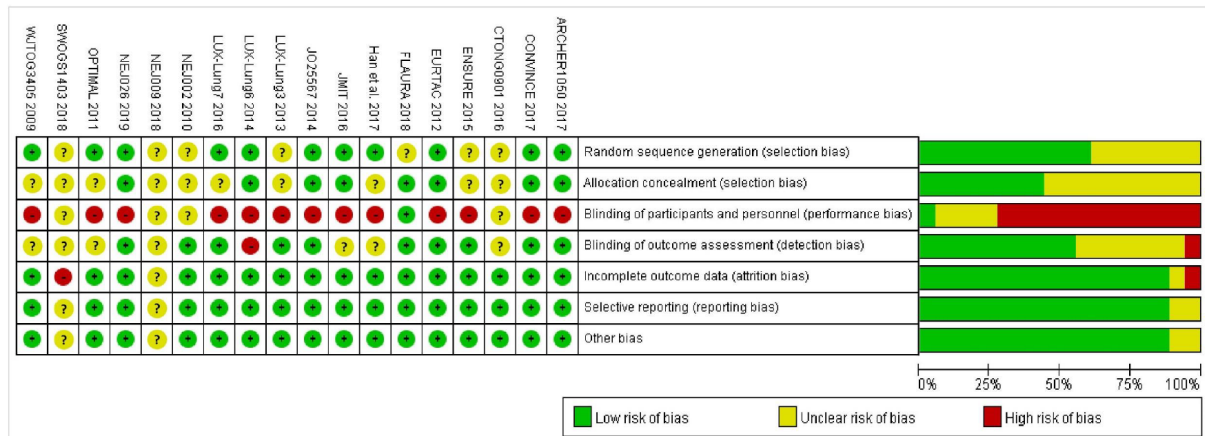
Study (phase, ethnicity)	Sample size (No); median age	Female (%)	EGFR mutation		Intervention arm	Control arm	Reported outcomes				
			Exon 19 deletion	Leu858Arg							
NEJ026 2019 ³⁵ (III, Asian)	114/114; 67/68	63.4/65.2	50/48	50/50	Erlotinib 150 mg once a day + bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks	Erlotinib 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	Osimeertinib 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	Osimeertinib 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	Daacomitinib 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.

Anmerkung:

NMA mit ähnlicher Fragestellung: Haeussler et al. 2022 [4]

Wu Q et al., 2021 [10].

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:

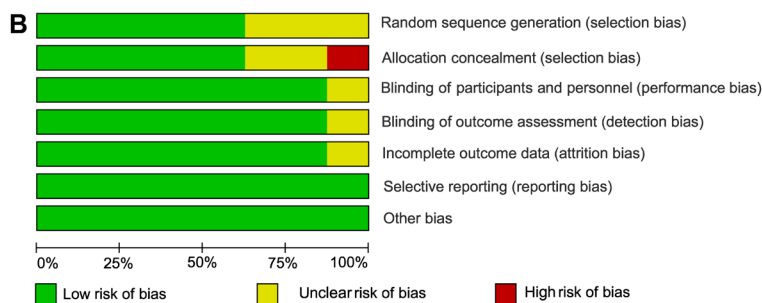
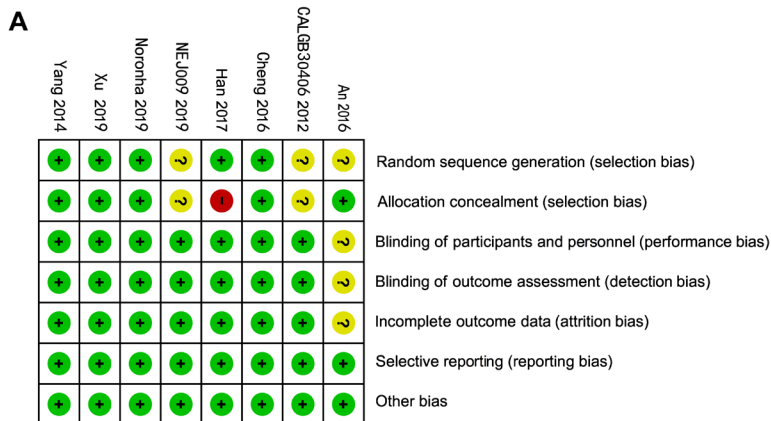
- exon 19 deletion and L858R point mutation accounted for 55.7% (751/1,349) and 40.9% (552/1,349)

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
						33	58	23	10	88	70%	14.1 m	31.3 m
Yang et al. (15)	2014	East Asia	III	Pemetrexed plus cisplatin +G	Sequential	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
						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
						65	62	40	23	NA	73.8%	10.9 m	36.8 m
Han et al. (17)	2017	China	II	Pemetrexed plus carboplatin +G	Intercalated	40	NA	21	19	100	82.5%	17.5 m	32.6 m
						41	NA	21	20	100	65.9%	11.9 m	25.8 m
NEJ009	2019	Japan	III	Pemetrexed plus carboplatin +G	Concurrent	170	64.8	93	69	98.8	84%	20.9 m	50.9 m
Noronha	2019	India	III	Pemetrexed plus carboplatin +G	Concurrent	172	64.0	95	67	98.8	67%	11.9 m	38.8 m
						174	54	107	60	98	75.3%	16.0 m	NR
Xu et al. (18)	2019	China	II	Pemetrexed plus carboplatin +I	Intercalated	176	56	109	60	97	62.5%	8.0 m	17.0 m
						90	58.6	51	38	100	77.8%	16.0 m	36.0 m
						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, I²=11%
- OS:
 - Kombinationstherapie ggü. Monotherapie überlegen: HR 0,70 (95%-CI 0,54;0,9), p=0,005, I²=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, I²=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.

Lv WW et al., 2019 [7].

Safety of combining vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis.

Fragestellung

to definite the incidence and the risk of grade ≥ 3 adverse events (AEs), serious and fatal AEs (SAEs and FAEs), with VEGFR-TKIs in advanced/metastatic NSCLC patients was performed.

Methodik

Population:

- advanced/metastatic NSCLC

Intervention/Komparator:

- either chemotherapy alone or in combination with VEGFR-TKIs

Endpunkte:

- incidence and relative risk of FAEs, included grade ≥ 3 AEs and SAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- published up to December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 RCTs of VEGFR-TKIs plus chemotherapy, involving 8461 advanced NSCLC patients

Charakteristika der Population:

Characteristics of included randomized controlled trials.

First author, year (ref)	Study design	Treatment line	Treatment arms	Number for analysis	Median age, y	Median PFS, mo	Median OS, mo
Heymach et al, 2007 ^[18]	Phase II	Second line	Vandetanib 100 mg+ docetaxel	42	61 (30–76)	4.7	13.1
			Vandetanib 300 mg+ docetaxel	44	60 (29–82)	4.2	7.9
Heymach et al, 2008 ^[19]	Phase II	First line	Placebo + docetaxel	41	58 (41–78)	4.0	13.4
			Vandetanib 300 mg+ carboplatin/ paclitaxel	56	60 (36–79)	6.0	10.2
			Placebo + carboplatin/paclitaxel	52	59 (42–83)	5.8	12.6
Goss et al, 2010 ^[20]	Phase II	First line	Cediranib 30 mg/day + paclitaxel/carboplatin	126	60 (36–77)	5.6	NM
Herbst et al, 2010 ^[21]	Phase II	Second line	Placebo + paclitaxel/carboplatin	123	58 (39–81)	5.0	
			Vandetanib 100 mg/day + docetaxel	689	59 (28–82)	4.0	10.6
Scagliotti et al, 2010 ^[22]	Phase III	First line	Placebo + docetaxel	690	59 (20–82)	3.2	10.0
			Sorafenib 400 mg twice a day + carboplatin/paclitaxel	463	62 (34–86)	4.6	10.7
de Boer et al, 2011 ^[23]	Phase III	Second line	Placebo + carboplatin/paclitaxel	459	63 (34–82)	5.4	10.6
			Vandetanib 100 mg/day + pemetrexed	260	60 (28–82)	4.4	10.5
Paz-Ares et al, 2012 ^[24]	Phase III	First line	Placebo + pemetrexed	273	60 (35–83)	3.0	9.2
			Sorafenib 400 mg twice a day + gemcitabine/cisplatin	385	59 (28–81)	6.0	12.4
Scagliotti et al, 2012 ^[25]	Phase III	First line	Placebo + gemcitabine/cisplatin	384	58 (22–77)	5.5	12.5
			Motesanib 125 mg/day + paclitaxel/carboplatin	533	60 (23–87)	5.6	13.0
Dy et al, 2013 ^[26]	Phase II	First line	Placebo + paclitaxel/carboplatin	539	60 (21–84)	5.4	11.0
			Cediranib 30 mg/day + gemcitabine/carboplatin	58	65 (46–81)	6.3	12
Scagliotti et al, 2013 ^[27]	Phase II	First line	Gemcitabine/carboplatin	29	64 (45–82)	4.5	9.9
			Pazopanib 800 mg/day + pemetrexed	61	62 (40–75)	6.2	NM
Belani et al, 2014 ^[28]	Phase II	First line	Cisplatin + pemetrexed	34	64 (36–74)	5.7	
			Axitinib 5 mg bid + pemetrexed/cisplatin	55	62 (30–77)	8.0	17.0
Gridelli et al, 2014 ^[29]	Phase II	First line	Pemetrexed/cisplatin	55	59 (42–76)	7.1	15.9
			Vandetanib 100 mg/day + gemcitabine	61	75 (70–82)	6.1	8.7
Laurie et al, 2014 ^[30]	Phase III	First line	Placebo + gemcitabine	63	75 (70–84)	5.6	10.2
			Cediranib 20 mg/day + paclitaxel/carboplatin	151	63 (23–85)	5.5	12.2
Novello et al, 2014 ^[31]	Phase III	First line	Placebo + carboplatin/paclitaxel	153	62 (36–77)	5.5	12.1
			Motesanib 125 mg/day + carboplatin/paclitaxel	181	62 (31–79)	4.9	11.1
Heist et al, 2014 ^[32]	Phase II	Second line	Placebo + carboplatin/paclitaxel	173	59.5 (32–81)	5.1	10.7
			Pemetrexed + sunitinib 37.5 mg daily	39	63 (38–84)	3.7	6.7
Reck et al, 2014 ^[33]	Phase III	Second line	Pemetrexed	42		4.9	10.5
			Nintedanib 200 mg twice daily + docetaxel	652	60 (53–67)	3.4 2.7	10.9
Ramalingam et al, 2015 ^[34]	Phase II	First line	Placebo + docetaxel	655	60 (54–66)		7.9
			Linifanib 7.5 mg + carboplatin/paclitaxel	42	61.5 (35–79)	8.3	11.4
Hanna et al, 2016 ^[35]	Phase III	Second-line	Linifanib 12.5 mg carboplatin/paclitaxel	47	60 (43–79)	7.3	13.0
			Placebo + carboplatin/paclitaxel	47	61 (44–79)	5.4	11.3
			Nintedanib 200 mg twice daily + pemetrexed	347	60 (21–84)	4.4	12.0
			Placebo + pemetrexed	357	59 (26–86)	3.6	12.7

NM=not mentioned, OS=overall survival, PFS=progression-free survival.

Qualität der Studien:

- The quality of the trial was generally good and the risk of bias was low. Of the studies enrolled, 7 trials were considered to be with an excellent quality without bias. The most common problem is that there is no expression of randomization process and allocation concealment (selection bias), and the lack of blinding in the studies by Bellani et al, Dy et al, Heist et al, and Scagliotti et al (performance bias and detection bias).

Studienergebnisse:

- The proportion of patients with grade ≥ 3 AEs was increased with the addition of VEGFR-TKIs (relative risk, 1.35; 95% confidence interval [CI] 1.19–1.52; incidence, 68.1% vs 50.1%; $P < .001$).
- The most common grade ≥ 3 AEs was neutropenia (24.9% vs 15.4%, $P < .001$). Addition of VEGFR-TKIs was also related to the increased risk of SAEs (relative risk, 1.34; 95% CI 1.14–1.56; incidence, 37.8% vs 27.9%; $P < .001$) and FAEs (relative risk, 2.16, 95% CI 1.47–3.19; incidence, 3.4% vs 1.8%).
- Subgroup analysis suggested there was no difference in the rates of SAEs and FAEs in the second-line settings.

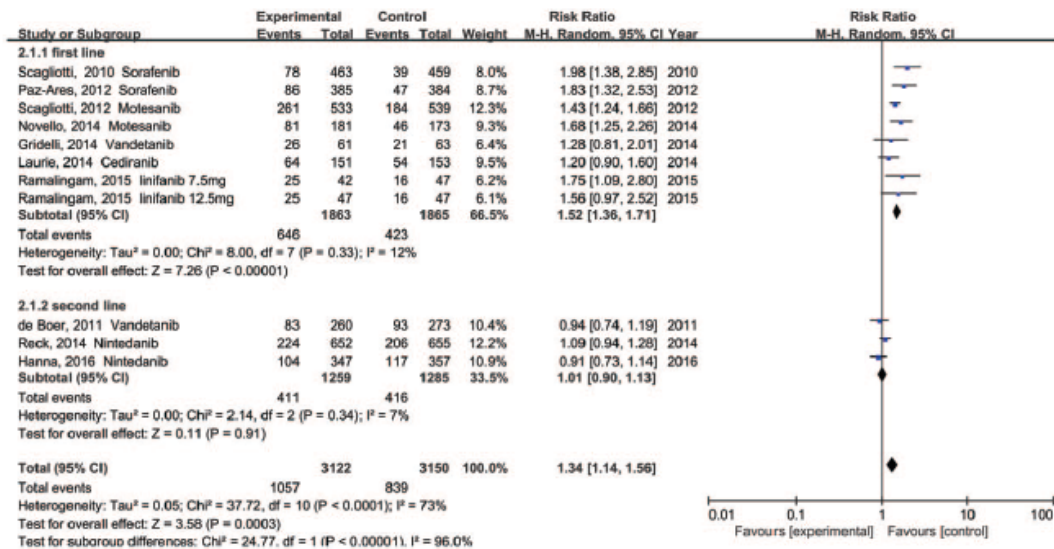


Figure 4. Forest plot and pooled risk ratio for serious adverse events.

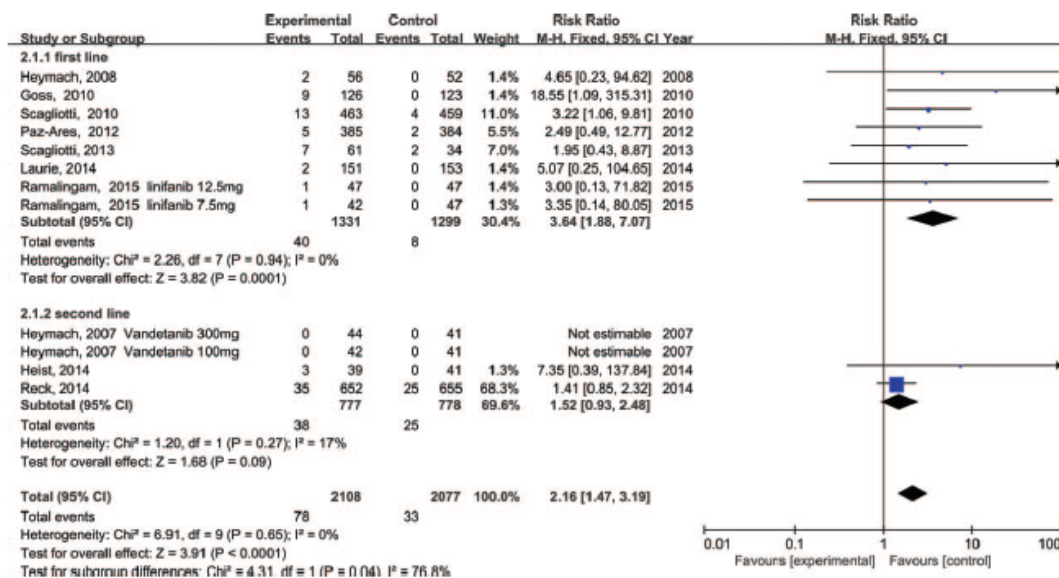


Figure 5. Forest plot and pooled risk ratio for fatal adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This is a comprehensive meta-analysis that specifically evaluated the grade ≥ 3 , serious and fatal toxicities of adding VEGFR-TKIs to chemotherapies in advanced NSCLC patients, and also the most reported specific grade ≥ 3 AEs. Our results show that the addition of VEGFR-TKIs to chemotherapies in NSCLC significantly increases grade ≥ 3 toxicity, SAEs, and FAEs compared with traditional chemotherapy alone, especially in the first treatment line. Monitoring AEs, especially haematologic AEs during VEGFR-TKIs therapy, is recommended.

Yi, L. et al., 2019 [11].

Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR-mutated advanced NSCLC: a meta-analysis.

Fragestellung

synthesized the results of different studies, including the overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), PFS, and AEs, to provide more objective data for the optimal clinical use of osimertinib.

Methodik

Population:

- histologically diagnosed with advanced NSCLC

Intervention:

- osimertinib

Komparator:

- siehe Ergebnisteil

Endpunkte:

- response rate, PFS, and toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, and the Cochrane Library on May 4, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) / Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 11 clinical trials (three RCTs, eight single-arm trials) involving 3,086 patients with advanced NSCLC (632 in the three RCTs, 2,454 in the eight single-arm trials)

Charakteristika der Population & Qualität der Studien:

- The eligible studies were published from 2015 to 2017, and the sample size of each study ranged from 60 to 1,217.
- The proportion of female patients varied from 62 to 69% in each study, apart from three studies for which this information was not available.
- In the two studies involving first-line treatment, patients with EGFR-TKIsensitizing mutations accounted for 98.5% (334/339).
- All patients in eight of the nine studies involving secondline treatment or beyond were EGFR T790M-positive. The 80 mg dose of osimertinib was used in 8 of 11 studies.

Table 1. Characteristics of the 11 trials included in the meta-analysis

Study (year)	Country	Trial design	Sub-category	EGFR mutant (%)	Treatment line	Age (years)	Sample size (female %)	Dosage and length of osimertinib	Quality assessment
Mok <i>et al.</i> (2017)	China, America, United Kingdom, Korea, Italy	RCT Phase III	AURA3	T790M (100%)	Second	20–90	279 (62%)	80 mg qd, to PD	Cochrane ROB tool: low risk
Soria <i>et al.</i> (2018)	America	RCT Phase III	FLAURA	Ex19del/L858R (100%) ¹	First	26–93	279 (64%)	80 mg qd, to PD	Cochrane ROB tool: low risk
Nie <i>et al.</i> (2017)	China	RCT Phase III	NR	T790M (100%)	Third	18–80	74 (NR)	80 mg qd, to PD	Cochrane ROB tool: medium risk
Janne <i>et al.</i> (2015)	America, China	Single-arm Phase I	AURA	T790M (NR)	≥Second	28–88	163 (NR)	20–240 mg qd, to PD	NOS: 7
Goss <i>et al.</i> (2016)	America	Single-arm Phase II	AURA2	T790M (100%)	≥Second	35–88	210 (69%)	80 mg qd, to PD	NOS: 8
Planchard <i>et al.</i> (2016)	France	NR	NR	T790M (100%)	≥Second	28–92	350 (67%)	NR	NOS: 6
Marinisi <i>et al.</i> (2017)	America	Single-arm Phase III b	ASTRIS	T790M (100%)	Second	27–92	1,217 (67%)	80 mg qd, to PD	NOS: 6
Ramalingam <i>et al.</i> (2018)	America	Single-arm Phase I	AURA	Ex19del/L858R (92%) ²	First	38–91	60 (64%)	80 or 160 mg qd, to PD	NOS: 7
Yang <i>et al.</i> (2017)	China	Single-arm Phase II (extension)	AURA	T790M (100%)	≥Second	37–89	201 (61%)	80 mg qd, to PD	NOS: 7
Zhou <i>et al.</i> (2017)	China	Single-arm Phase II	AURA17	T790M (100%)	≥Second	26–82	171 (69%)	80 mg qd, to PD	NOS: 5
Hochmair <i>et al.</i> (2017)	Austria	NR	NR	T790M (100%)	Second	NR	82 (NR)	80 mg qd, to PD	NOS: 4

Abbreviations: EGFR, epidermal growth factor receptor; Ex19del, exon 19 deletion; NOS, Newcastle–Ottawa Scale; NR, not reported; PD, progression disease; RCT, randomized controlled trial; ROB, risk of bias.

¹T790M (NR)

²T790M (8%).

Studienergebnisse:

- Tumor response
 - About 9 of the 11 studies provided data on second-line treatment or beyond, and the combined ORR on EGFR T790M-positive NSCLC patients treated with osimertinib was 58% (95% CI 46–71%), with obvious heterogeneity ($I^2 = 98\%$, $p < 0.00001$).
 - Nine studies included usable data on DCR, and the pooled DCR was 84% (95% CI 71–97%). The combined DCR of the first-line treatment group was 97% (95% CI 95–99%), ($I^2 = 0\%$, $p = 0.85$), while the pooled DCR for second-line treatment or beyond was 80% (95% CI 63–98%), ($I^2 = 99\%$, $p < 0.00001$).
 - The data on CR, PR, and SD were given by six studies. The pooled CR was 3% (95% CI 1–4%). Subgroup analysis showed that the pooled CR values of the first-line group and the second-line or beyond group were 3% (95% CI 1–4%) ($I^2 = 0\%$, $P = 0.74$) and 3% (95% CI 1–5%), ($I^2 = 79\%$, $P = 0.003$), respectively.
 - The pooled PR was 62% (95% CI 39–84%). Subgroup analysis showed that the pooled PR of the first-line group was 77% (95% CI 72–81%), ($I^2 = 0\%$, $p = 0.51$), while that of the second-line or beyond group was 55% (95% CI 27–84%), ($I^2 = 99\%$, $p < 0.00001$).
 - The pooled SD was 15% (95% CI 9–21%). Subgroup analysis showed that the pooled SD of the first-line group was 17% (95% CI 13–21%), ($I^2 = 0\%$, $p = 0.58$), while the pooled SD of the second-line or beyond group was 14% (95% CI 5–22%), ($I^2 = 94\%$, $p < 0.00001$).
- Progression-free survival
 - The pooled median PFS was 13.06 months (95% CI 10.19– 15.93 months). Subgroup analysis suggested that the pooled median PFS of patients with EGFR-TKI-sensitizing mutations treated with osimertinib was 19.17 months (95% CI 16.88– 21.45 months), ($I^2 = 0\%$, $p = 0.61$). The pooled median PFS of EGFR T790M-positive patients treated with osimertinib was 10.58 months (95% CI 9.20–11.97 months), ($I^2 = 57\%$, $p = 0.07$). The PFS-

6 and PFS-12 were analyzed separately based on the available data from five studies. The pooled PFS-6 was 71% (95% CI 60–82%).

- Subgroup analysis indicated that the pooled PFS-6 of the first-line group was 83% (95% CI 80–87%), with small heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $p = 0.97$). The combined PFS-6 of the second-line or beyond group was 63% (95% CI 58–69%), with significant heterogeneity ($I^2 = 55\%$, $p = 0.11$).
- The combined PFS-12 was 45% (95% CI 26–64%). The pooled PFS-12 of the second-line or beyond group was 32% (95% CI 17–47%), with significant heterogeneity ($I^2 = 95\%$, $p < 0.00001$).
- Toxicities
 - The highest-incidence AE among AEs of all grades was diarrhea, and the combined rate from a total of six studies (579/1,303) was 44% (95% CI 36–52%). The second was rash, and the pooled rate from a total of six studies (556/1,303) was 42% (95% CI 33–51%). Aggregated analysis based on AEs of grade \geq III indicated that the highest incidence was a prolonged QT interval on ECG, and the combined rate was 2% (95% CI 1–3%), with two studies included in the analysis (10/489). The second was neutropenia, and the combined rate was 2% (95% CI 1–3%), with two studies (9/489) included in the analysis. Furthermore, the pooled rate of diarrhea with grade \geq III was 1% (95% CI 0–1%). Five studies (12/1,132) provided data on rash with grade \geq III, and the pooled rate was 1% (95% CI 0–1%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of our study indicate that most patients with advanced NSCLC harboring T790M mutations after earlier-generation EGFR-TKI therapy would respond to osimertinib treatment or exhibit disease control. Osimertinib has impressive antitumor activity in treatment-naïve advanced NSCLC harboring EGFR-TKI-sensitizing mutations. Additionally, the incidences of AEs such as diarrhea and rash were lower than earlier-generation EGFR-TKIs, and there were no prominent serious AEs. Thus, osimertinib is a drug with favorable efficacy as well as tolerable AEs. Further clinical trials comparing firstline osimertinib treatment with the sequential use of earlier-generation EGFR-TKIs and osimertinib are warranted to update this meta-analysis and provide insight for optimizing the clinical use of osimertinib.

3.3 Leitlinien

Daly ME et al., 2022 [1].

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 [5,6].

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

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

Zielsetzung/Fragestellung

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungen durch evidenzbasierte und formal konsenterte Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Lungenkarzinoms
- Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung

Durch die Umsetzung dieser Ziele soll mittel- und langfristig die Mortalität der Patienten mit Lungenkarzinomen gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden

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/0), 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

Tabelle 27: Empfehlungen zur molekularen Testung

EK	Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen NSCLC im Stadium IV sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, BRAF V600 Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen, RET-Fusionen und NTRK1-3-Fusionen) eingeleitet werden.
----	---

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	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad B	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.	
Level of Evidence		
	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	

Referenzen:

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 Syst Rev. 2021;3:Cd010383

Mok T, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;361:947-957.

Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med. 2009;361:958-67.

Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, 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. 2011;29:2866-74.

- Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 2012;30:1122-8.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:121-8
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-8.
- 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*. 2013;31:3327-34
- Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TS, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31:3342-50.
- Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Papat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16:141-51.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang 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*. 2011;12:735-42.
- Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, Schuler M, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*. 2015;16:830-8.
- Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, 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*. 2016;17:577-89.
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382:41-50.
- Cho J, Lim S, An H, Kim K, Park K, Kang E, et al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol*. 2020;38(5):488-495. /
- Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci*. 2016;107(9):1179-86.
- Mok TS, Wu Y, Ahn M, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:629-640.
- Park K, Haura E, Leighl N, Mitchell P, Shu C, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(30):3391-3402.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [8].

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: 14 March 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)

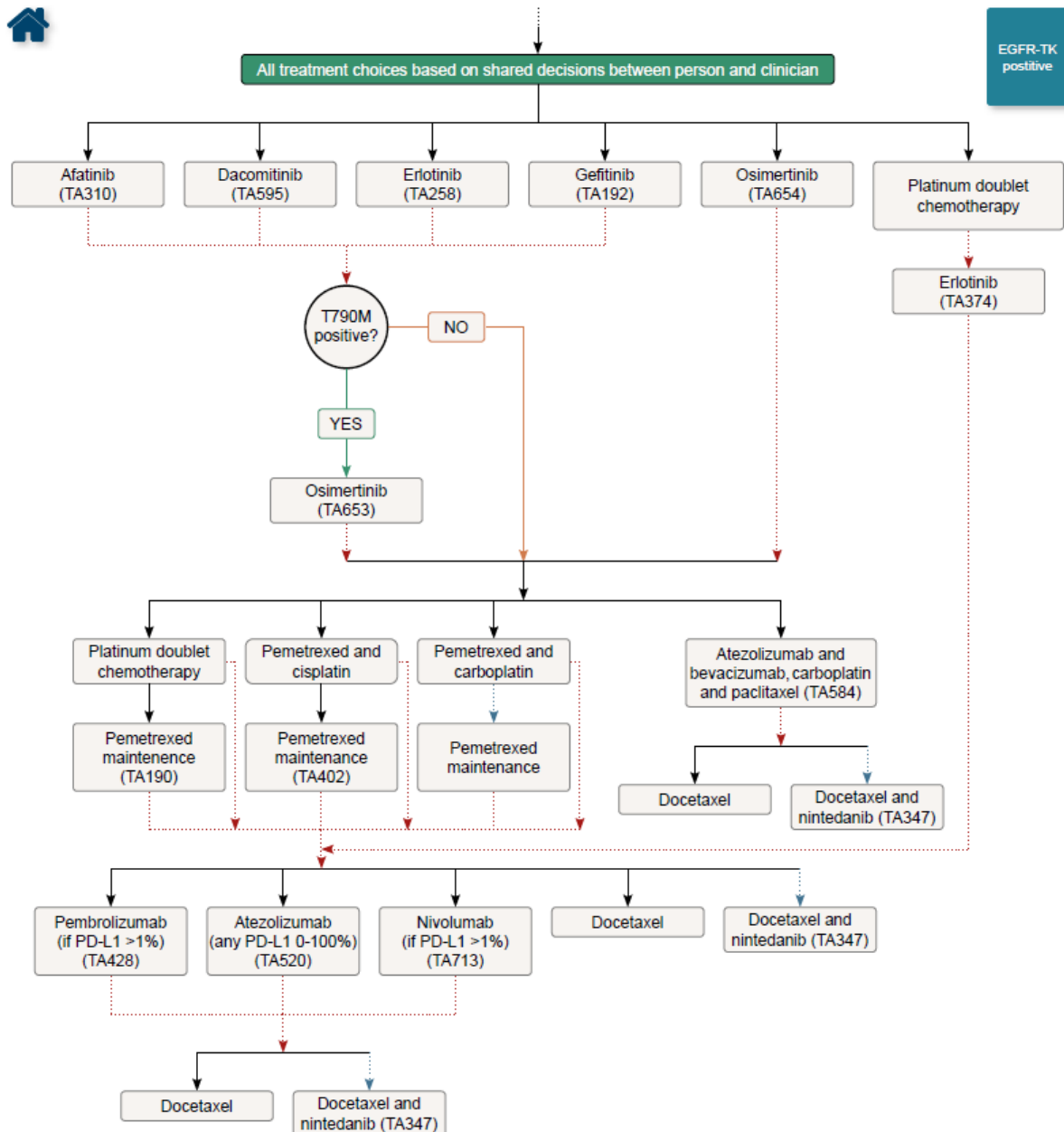
- March 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- September 2022: We added the NICE technology appraisal guidance on tepotinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways 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

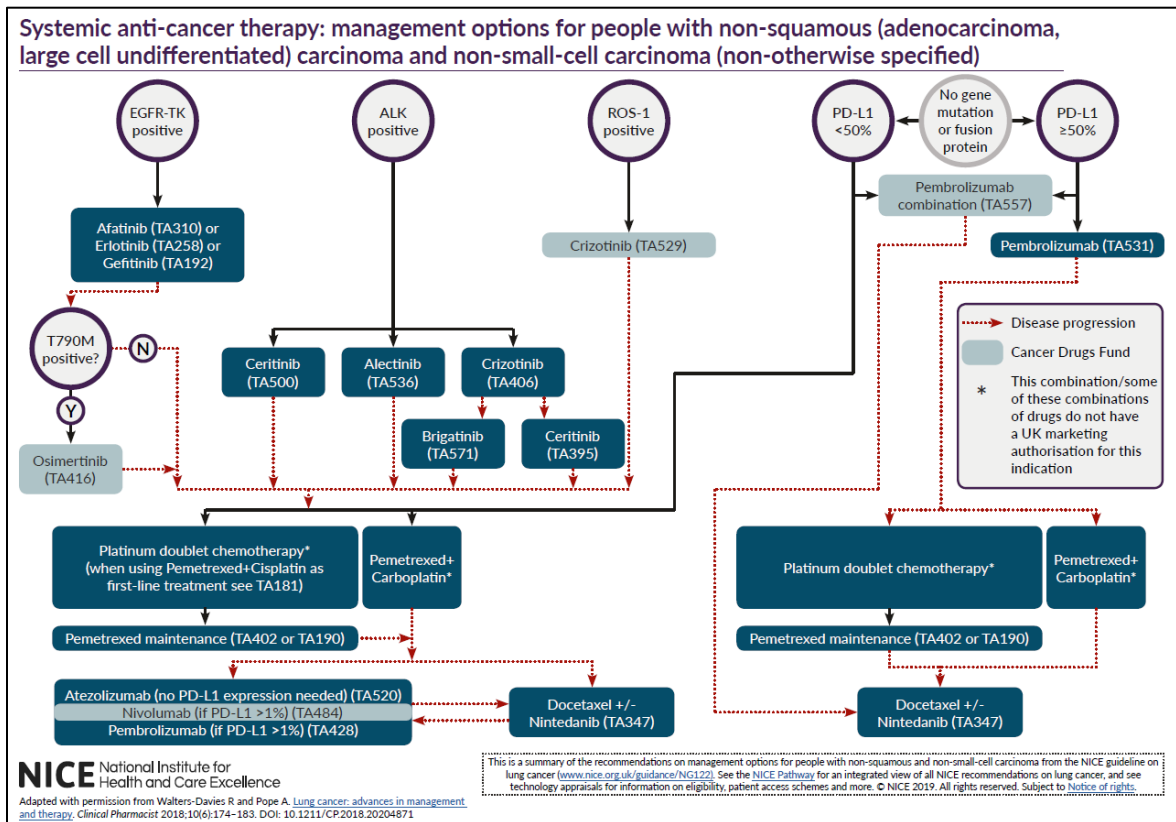
Non-Squamous non-small-cell lung cancer, stages IIIB and IV

EGFR-TK mutation

- 1.4.45 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) mutation:



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



Passiglia F et al., 2020 [9].

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.

Methodik

Grundlage 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 [2]

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 <i>T790M</i> 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

Table 2
Clinical Recommendations for the Treatment of non oncogene-addicted advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Moderate	For patients with EGFR/ALK wild-type, advanced NSCLC and PD-L1 TPS \geq 50 %, first-line therapy with Pembrolizumab should be considered as treatment of choice	Strong for
Low	For patients with advanced, non-squamous NSCLC who completed 4–6 cycles of first-line chemotherapy with platinum-pemetrexed and experienced partial response or stable disease, maintenance therapy with single agent pemetrexed until disease progression or unacceptable toxicities could be considered as a treatment option.	Conditional for
Moderate	For patients with advanced NSCLC who experienced disease progression after first-line chemotherapy, immunotherapy with nivolumab, or atezolizumab, or pembrolizumab (PD-L1 TPS \geq 1 %), should be considered as a treatment of choice	Strong for
Very low	For patients with advanced lung adenocarcinoma who experienced disease progression after first-line chemotherapy, the combination of nintedanib plus docetaxel could be considered as a treatment option.	Conditional for

Molecular testing:

EGFR activating mutations have been identified in about 10–15 % of Caucasian (Sharma et al., 2007; Rosell et al., 2009) NSCLC patients. Exon19 deletion (Del19) and point mutation in exon21 (L858R) account for 90 % of overall EGFR activating mutations, but there are several others “uncommon” mutations in exons 18 (G719C, G719S, G719A, V689 M, N700D, E709 K/Q, S720P), 20 (V765A, S768I, V769 L, T783A, T790M, and insertions), 21 (N826S, A839 T, K846R, L861Q, G863D) resulting in a constitutively activated EGFR signaling, thus predicting variable clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) (Sharma et al., 2007; Chang et al., 2019 Aug).

EGFR (exons 18–21) mutational testing on tissue specimens is currently recommended in newly diagnosed, advanced, non-squamous NSCLC, and in squamous cell carcinoma patients who were never and former light smokers (< 15 packs-years).

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.

Referenzen:

- Sharma, S.V., Bell, D.W., Settleman, J., Haber, D.A., 2007. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat. Rev. Cancer* 7 (3), 169–181.
- Rosell, R., Moran, T., Queralt, C., et al., 2009. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 361 (10), 958–967.
- Chang, L.C., Lim, C.K., Chang, L.Y., et al., 2019 Aug Aug. Non-small cell lung cancer harbouring non-resistant uncommon EGFR mutations: mutation patterns, effectiveness of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors and prognostic factors. *Eur. J. Cancer* 16 (119), 77–86.
- Yang, J.C., Sequist, L.V., Geater, S.L., et al., 2015. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* 16, 830–838.
- Wu, J.Y., Yu CJ, C.Y.C., et al., 2011. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on “uncommon” epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 17, 3812–3821.
- Yu HA1, A.M.E., Hellmann, M.D., et al., 2014. Poor response to erlotinib in patients with tumors containing baseline EGFR T790M mutations found by routine clinical molecular testing. *Ann. Oncol.* 25 (February 2), 423–428.
- Kuiper, J.L., Hashemi, S.M., Thunnissen, E., et al., 2016. Non-classic EGFR mutations in a cohort of Dutch EGFR-mutated NSCLC patients and outcomes following EGFR-TKI treatment. *Br. J. Cancer* 115 (12), 1504–1512 Dec 6.
- Klughammer, B., Brugger, W., Cappuzzo, F., et al., 2016. Examining treatment outcomes with erlotinib in patients with advanced non-small cell lung Cancer Whose tumors harbor uncommon EGFR mutations. *J. Thorac. Oncol.* 11 (4), 545–555 Apr.
- Chang, L.C., Lim, C.K., Chang, L.Y., et al., 2019. Non-small cell lung cancer harbouring non-resistant uncommon EGFR mutations: mutation patterns. effectiveness of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors and prognostic factors *Eur J Cancer.* 16 (119), 77–86.
- Fang, W., Huang, Y., Hong, S., et al., 2019. EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer* 19 (1), 595.
- Mok, T.S., Wu, Y.-L., Ahn, M.-J., et al., 2017. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-Positive lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 376, 629–640.
- Wu, Y.L., Ahn, M.J., Garassino, M.C., et al., 2018a. CNS efficacy of Osimertinib in patients with T790M-Positive advanced non-small-Cell lung Cancer: data from a randomized phase III trial (AURA3). *J. Clin. Oncol.* 36 (26), 2702–2709 Sep 10.
- Passiglia, F., Rizzo, S., Di Maio, M., et al., 2018. The diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for the detection of EGFR-T790M mutation in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 8 (1), 17270 Nov 19.
- Oxnard, G.R., Thress, K.S., Alden, R.S., et al., 2016. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 34 (28), 3375–3382 Oct 1.
- Sequist, L.V., Waltman, B.A., Dias-Santagata, D., et al., 2011. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci. Transl. Med.* 3, 75ra26. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002003>. 2011/03/25.
- Le, X., Puri, S., Negrao, M.V., et al., 2018. Landscape of EGFR-Dependent and –Independent resistance mechanisms to osimertinib and continuation therapy beyond progression in EGFR-Mutant NSCLC. *Clin. Cancer Res.* 24 (24), 6195–6203 Dec 15.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2022) am 17.11.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	[mh ^"Lung Neoplasms"]
3	{OR #1-#2}
4	(((((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung) OR pulmon*):ti,ab,kw
5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
6	#4 AND #5
7	nsclc*:ti,ab,kw
8	{OR #3, #6-#7}
9	#8 with Cochrane Library publication date from Nov 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[majr]
2	(((((non[tiab]) AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
3	((((((((((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 (#2 AND #3)
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR

#	Suchfrage
	surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND (evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
6	((#5) AND ("2017/11/01"[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])

Leitlinien in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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/drug therapy
3	Medical Oncology/methods/standards
4	(((non[tiab] AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab] AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
5	((((((((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]
6	lung[ti] AND #5
7	(#4 AND #5) OR #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(((#9) AND ("2017/11/01"[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]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.11.2022

- 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. **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.
2. **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(5_suppl):3-14.
3. **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>.
4. **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.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Leitlinienreport 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLm_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
7. **Lv WW, Zhang JJ, Zhou XL, Song Z, Wei CM.** Safety of combining vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(23):e15806.
8. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 14.03.2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 14.03.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.
9. **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.
10. **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.
11. **Yi L, Fan J, Qian R, Luo P, Zhang J.** Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR-mutated advanced NSCLC: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2019;145(1):284-294.
12. **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.

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-062

Verfasser	
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)	
Datum der Erstellung	10. Mai 2023

Indikation
<p>Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.</p> <p>Variation (fett hervorgehoben):</p> <p>Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.</p>
Fragen zur Vergleichstherapie
<p>Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?</p>
Zusammenfassung
<p>Der Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen orientiert sich an der spezifischen <i>EGFR</i>-Mutation. Empfohlen werden:</p> <p>Del19: Osimertinib oder Afatinib oder Dacomitinib</p> <p>L8585R: Osimertinib oder Dacomitinib oder anderer TKI</p>

Andere aktivierende Mutationen:

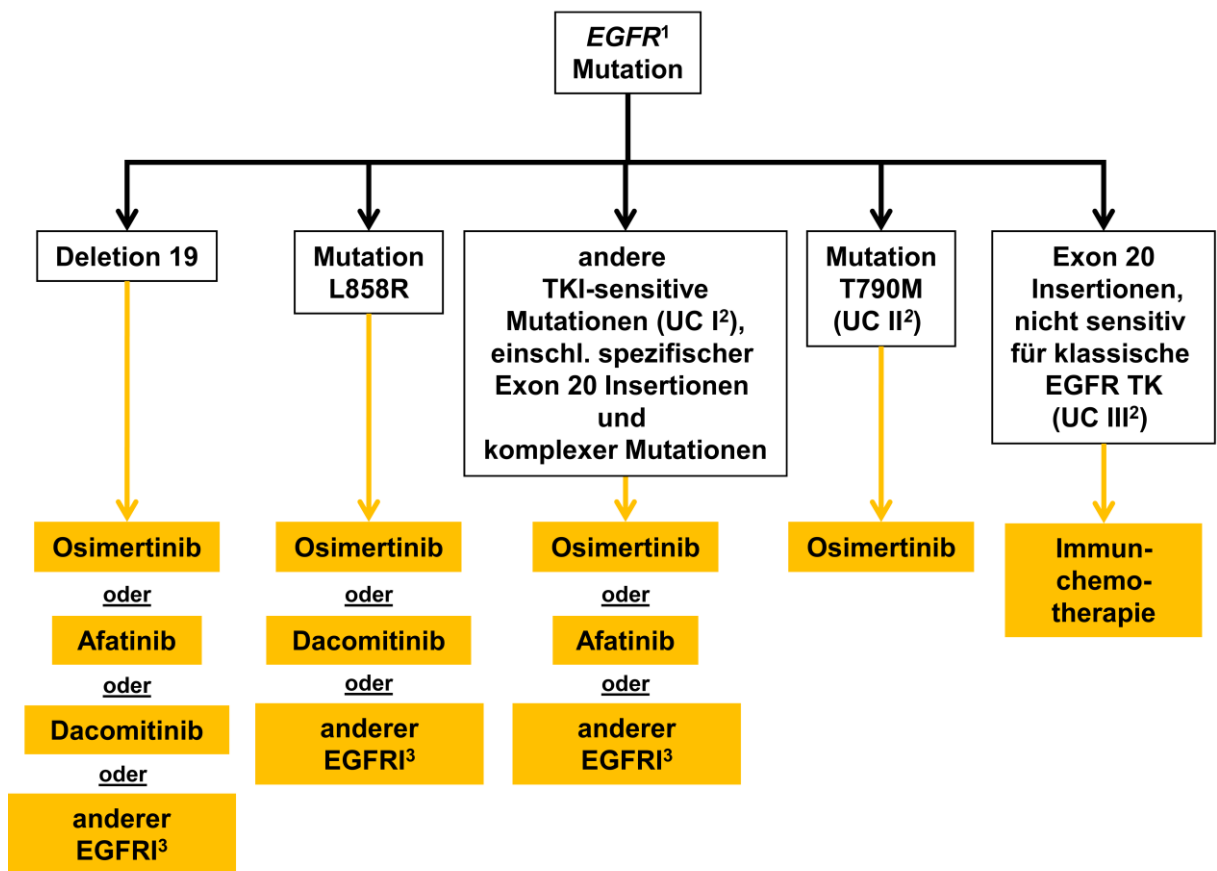
- TKI sensitiv: Osimertinib oder Afatinib
- TKI insensitiv: Immunchemotherapie

(Für beide 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 und haben sich trotz Leitlinienempfehlung 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]. 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 u.a. Ko-Mutationen ist bis jetzt in den Studien nicht systematisch untersucht. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in der Abbildung dargestellt:

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



Legende: ¹EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ²UC – uncommon mutations, UC I – EGFR TKI-sensitive Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, spezifische EGFR TKI-sensitive Exon 20-Insertionen, und Doppelmutationen mit typischen EGFR Mutationen oder TKI-sensitiven uncommon Mutationen ; UCII – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen; UC III – nicht EGFR TKI-sensitive Exon 20 Insertionen; ³EGFR-TKI – Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab bzw. Ramucirumab, Osimertinib;

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 [3].

Afatinib führte in der Zulassungsstudie gegenüber Platin-haltiger Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,55; Median 12 Monate) [4, 5]. 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) [6]. Gesamtüberlebenszeit und die Rate der Therapieabbrücker 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) [7]. 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 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 [3].

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) [7]. 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.

Andere aktivierende Mutationen

Bei Pat. mit anderen genetischen *EGFR*-Aberrationen, sogenannten Uncommon Mutations (UC), wird zwischen TKI-sensitiven und –resistenten Mutationen unterschieden. Diese haben einen Anteil von 30% der *EGFR*-Mutationen [8]. Da diese heterogen sind und häufig auch komplexe Aberrationen mit mehreren Mutationen vorliegen, sind Einzelfallentscheidungen in Bezug auf ihre aktivierende Funktion erforderlich [9]. Die Formulierung der EMA für die zugelassenen *EGFR* TKI ist „aktivierende *EGFR*-Mutationen“. Diese Einzelfallentscheidungen sollten in interdisziplinären molekularen Tumorboards getroffen werden. Eine retrospektive Auswertung des klinischen Ansprechens atypischer *EGFR*-Mutationen und die darauf basierende Klassifikation im Hinblick auf ihre TKI-Sensitivität findet sich hier [9].

TKI-sensitive, atypische EGFR -Mutationen (UC I)

Auch atypische *EGFR*-Mutationen können auf TKI ansprechen. Generell sprechen die UC1 Mutationen numerisch schlechter als die typischen *EGFR*-Mutationen an [9]. Daten randomisierter klinischer Studien liegen nicht vor.

Zu den TKI-sensitiven *EGFR*-Mutationen gehören:

- Komplexe Mutationen, die eine klassische (Exon19 Del oder *L858R*) *EGFR*-Mutation enthalten
- *G719X*, *L861Q* und *S768I* Mutation allein oder komplex mit atypischen *EGFR*-Mutationen
- Exon 19 Insertionsmutationen
- Spezifische Exon 20 Insertionsmutationen (z.B. *Y763_V764insFQEV*, *H773_V774ins*) [9]
- Spezifische, sehr seltene Punktmutationen [9]

Die meisten Daten für die Uncommon Mutations gibt es für Afatinib und Osimertinib [9-11]. In der EU sind „aktivierende“ Mutationen durch die Zulassung der beiden TKI abgedeckt.

T790M Mutation (UC II)

Die Mutation *T790M* in *EGFR* Exon 20 ist mittels gängiger Sequenzierverfahren nur bei 0-3% der Pat. mit *EGFR*-Mutationen vor einer Therapie mit *EGFR* TKI nachweisbar [9, 12], häufig in Kombination mit anderen *EGFR*-Mutationen. Bei Nachweis einer *T790M*-Mutation wird die Behandlung mit Osimertinib

empfohlen. Die Remissionsraten liegen bei 65-70%, das progressionsfreie Überleben bei 9-11 Monaten.

Exon 20 Insertionen (UC III)

Diese Gruppe wurde früher als „TKI-resistent“ bezeichnet, was sich aber nur auf die ersten, hier eingesetzten TKI bezog, die für klassische *EGFR*-Mutationen entwickelt wurden. Exon 20 Insertionen werden bei bis zu 12% aller Pat. mit *EGFR*-Mutationen gefunden. Das Kollektiv ist heterogen, bisher wurden über 60 verschiedene Mutationen nachgewiesen, bei einigen handelt es sich um interne Duplikationen. Die Ansprechraten auf TKI der ersten und zweiten Generation liegen in der Gesamtgruppe unter 15%, das mittlere progressionsfreie Überleben beträgt 2-3 Monate [13]. Eine Ausnahme ist u.a. die Mutation *EGFR*-A763_Y764insFQEA. Sie kommt mit einer Frequenz 5-6% der Exon 20 Insertionsmutationen vor und zeigt ein vergleichbares klinisches Ansprechen wie die klassischen TKI-sensitiven Mutationen.

Bei Pat. mit Exon 20-Insertionen ist außer den o.g. spezifischen, *EGFR*-TKI-sensitiven Mutationen der UC I Gruppe (s. 6. 1. 6. 2. 3. 3. 1.) die initiale Gabe von klassischen *EGFR*-TKI nicht indiziert, diese Patienten werden wie WT-Patienten mit Chemotherapie und ggf. Immuntherapie behandelt.

Weitere EGFR Mutationen (UC IV)

In die Gruppe der UC IV Mutationen fallen alle anderen seltenen *EGFR* Mutationen, insbesondere sehr seltene (ultrarare) Punktmutationen der Exone 18-21 des *EGFR*. In der Gesamtgruppe von sehr seltenen *EGFR* Mutationen zeigte eine retrospektive Analyse einen PFÜ- und ÜL-Vorteil von *EGFR*-TKI gegenüber Chemotherapie (n=82 Pat.) [9]. Aufgrund der Seltenheit kamen die Mehrheit der einzelnen Mutationen in dem untersuchten Kollektiv nur einmal vor, weswegen besonders für diese Gruppe die Entscheidungsfindung in molekularen Tumorboards getroffen werden sollte.

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. 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)
4. 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)
 5. 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)
 6. 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)
 7. 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)
 8. Robichaud JP, Le X, Vijayan RSK et al.: Structure-based classification predicts drug response in *EGFR*-mutant NSCLC. *Nature* 597:732-737, 2021. DOI: [10.1038/s41586-021-03898-1](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03898-1)
 9. Janning M, Süptitz J, Albers-Leischner C et al.: Treatment outcome of atypical *EGFR* mutations in the German National Network Genomic Medicine Lung Cancer (nNGM).*Ann Oncol* 33:602-615, 2022. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.02.225](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.02.225)
 10. Cho JH, Lim SH, An HJ et al.: Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon *EGFR* Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol* 38:488-495, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.00931](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00931)
 11. Yang JC, Sequist LV, Geater SL et al.: Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon *EGFR* mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 16:830-838, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00026-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00026-1)
 12. Ye L, Ardakani NM, Thomas C et al.: Detection of Low-level *EGFR* c.2369 C > T (p.Thr790Met) Resistance Mutation in Pre-treatment Non-small Cell Lung Carcinomas Harboring Activating *EGFR* Mutations and Correlation with Clinical Outcomes. *Pathol Oncol Res* 26:2371-2379, 2020. DOI: [10.1007/s12253-020-00833-z](https://doi.org/10.1007/s12253-020-00833-z)
 13. Russo A, Franchina T, Ricciardi G et al.: Heterogeneous responses to epidermal growth factor receptor (*EGFR*) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with uncommon *EGFR* mutations: new insights and future perspectives in this complex clinical scenario. *Int J Mol Sci* 220:pil:E1431, 2019. DOI: [10.3390/ijms20061431](https://doi.org/10.3390/ijms20061431)