

Az első vonalban alkalmazott afatinib versus kemoterápia hatásossága EGFR-mutáció-pozitív tüdő-adenokarcinómában

Sárosi Veronika, Balikó Zoltán

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. Belklinika, Pulmonológia, Pécs

Az előrehaladott NSCLC-ben (*non-small cell lung carcinoma*, nem-kissejtes tüdőrák) szenvedő betegek kezelése az utóbbi időben az onkogén mutációk jelenlétén vagy hiányán alapuló algoritmus szerint megváltozott. Ma már egyetértés van abban, hogy funkciónyerő EGFR-génmutáció esetén a leghatékonyabb kezdeti terápia EGFR-tirozinkináz-inhibitor (TKI; gefitinib, erlotinib, afatinib) alkalmazása. Az afatinib az első generációs TKI-któl eltérően egy új, irreverzibilis ErbB-blokkoló szer, mely szelektíven és potensen blokkolja az ErbB-család receptoraiból jövő szignálokat. Az afatinib törzskönyve egy nagy, randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálaton, a LUX-Lung 3-on alapult, a kontrollkaron a beteget a legjobbnak tartott kemoterápiás protokollal, a pemetrexed/cisplatin kombinációval kezelték. A gyakori mutációk tekintetében az afatinibvel kezelt PFS (*progression-free survival*, progressziómentes túlélés) értéke, ami a vizsgálat elsődleges végpontja volt, 13,6 hónap, ugyanez a kontrollkaron 6,9 hónap volt. Az OS (*overall survival*, teljes túlélés) 31,6 vs. 28,2 hónap volt. A vizsgálatot követte a LUX-Lung 6 vizsgálat, melyben az afatinibet ázsiai betegeken hasonlították össze hagyományos kemoterápiával (gemcitabin/cisplatin) EGFR-mutáció-pozitív NSCLC esetekben. Ebben a vizsgálatban is beigazolódott az afatinib előnye, az elsődleges végpont, a PFS az afatinibvel kezelt gyakori mutációkat hordozó betegek esetében a független testület megítélése szerint 11,0 vs. 5,6 hónap, az OS 23,6 vs. 23,5 hónap volt. Mindkét vizsgálatban az afatinib- és a kontrollkar hasonló OS értékeit a cross-over kezelés magyarázta. Az OS további elemzésekor azonban az EGFR exon 19 del mutációs esetekben az afatinib- és a kontrollkar között szignifikáns eltérés (LUX-Lung 3: 33,3 vs. 21,1 hónap, LUX-Lung 6: 31,4 vs. 18,4 hónap) volt. Magyar Onkológia 58:325–329, 2014

Kulcsszavak: NSCLC, EGFR-mutáció, afatinib, LUX-Lung 3, LUX-Lung 6

Therapy of patients with advanced NSCLC has lately changed due to the algorithm based on the presence or absence of oncogenic mutations. There is an agreement nowadays that in the presence of activating EGFR mutations, the administration of EGFR TKI (gefitinib, erlotinib, afatinib) is the most efficacious initial treatment. Unlike the first-generation TKIs, afatinib is a new, irreversible ErbB blocker, selectively and effectively blocking signals from the ErbB family receptors. Afatinib's marketing authorization is based on a large, randomized, phase III clinical trial, LUX-Lung 3, where patients in the control arm were treated with the best available chemotherapy (pemetrexed/cisplatin combination). Primary endpoint was progression-free survival (PFS). Patients with common EGFR mutations showed a PFS of 13.6 months when treated with afatinib, while treatment in the control arm resulted in a PFS of 6.9 months. Overall survival (OS) was 31.6 and 28.2 months, respectively. LUX-Lung 3 has been followed by the LUX-Lung 6 trial, comparing afatinib treatment to traditional chemotherapy (gemcitabine/cisplatin) in Asian patients with NSCLC harboring EGFR mutations. This clinical trial has also proved benefit of afatinib: PFS was 11.0 months in the afatinib arm and 5.6 months in the control arm by independent reviewer, while OS was 23.6 months and 23.5 months, respectively. Similarity of the OS values in both trials is explained by the cross-over treatment. When further analyzing OS data, a statistically significant difference between the afatinib and the control arm was seen in the EGFR exon 19 del subgroup (LUX-Lung 3: 33.3 vs. 21.1 months, LUX-Lung 6: 31.4 vs. 18.4 months, respectively).

Sárosi V, Balikó Z. Efficacy of first-line afatinib versus chemotherapy in EGFR mutation positive pulmonary adenocarcinoma. Hungarian Oncology 58:325–329, 2014

Keywords: NSCLC, EGFR mutation, afatinib, LUX-Lung 3, LUX-Lung 6

Levelezési cím: Dr. Sárosi Veronika, PTE ÁOK I. Belklinika, Pulmonológia,
7623 Pécs, Rákózi út 2. Telefon: 06-72/533-133, fax: 06-72/511-250, e-mail: sarosi.veronika@gmail.com

Közlésre érkezett: 2014. szeptember 3. • Elfogadva: 2014. október 17.

BEVEZETÉS

Az előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegek kezelése az utóbbi időben az onkogén mutációk jelenlétén vagy hiányán alapuló algoritmus szerint megváltozott. Onkogén mutációk nukleotidszubsztitúciót, -inszerciót, -deléciót, kromoszóma-átrendeződést vagy -duplikációt értünk, melyek hatékonyan gátolhatók specifikus molekulárisan célzott ágenssel. Ma már egyetértés van abban, hogy funkcionyerő EGFR-génmutáció esetén a leghatékonyabb kezdeti terápia epidermális növekedési faktor receptor tirozinkináz-gátló (EGFR-TKI; gefitinib, erlotinib, afatinib) alkalmazása. Az onkogén mutáció verifikálását követően a legkorábbi időpontban javasolt ezeknek a gyógyszereknek az adása, melyek a kemoterápiát jelentősen meghaladó, drámai és prolongált terápiás választ eredményeznek. A kedvező terápiás válasz rendszerint egy évig vagy egy évnél tovább is eltart (1).

Az afatinib az első generációs TKI-ktől eltérően egy új, irreverzibilis ErbB-blokkoló szer, mely szelektíven és potensen blokkolja az ErbB család receptoraiból jövő szignálokat (EGFR, HER2 [ErbB2] és ErbB4) és transzfoszforilálja az ErbB3-at. Az erlotinibtől és a gefitinibtől eltérően kovalensen kötődik az ErbB receptorhálózathoz és irreverzibilisen és kompletten meggátolja a jelátvitelt, ami tartós és széles spektrumú antimitogén aktivitást eredményez. Preklinikai vizsgálatokban az afatinib magas potenciált igazolt, az EGFR-re nézve az 50%-os gátló koncentrációja 0,5 nmol/l volt. Ugyanez gefitinib esetében 0,1 μmol/l, erlotinib esetében 2 nmol/l. Az afatinib ugyancsak kifejezettebb rákelenes hatást mutatott mind EGFR tirozinkináz-gátlásra érzékeny, mind a gátlásra rezisztens NSCLC sejtvonalakon és xenograft modelleken (2).

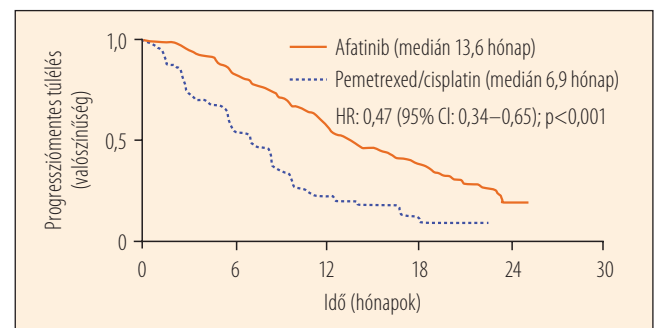
LUX-LUNG 3 VIZSGÁLAT

Az afatinib törzskönyve egy nagy, randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálaton, a LUX-Lung 3-on alapult, amely idáig a legnagyobb volumenű klinikai vizsgálat EGFR-mutációval járó NSCLC-ben, és az egyetlen, amely az EGFR-TKI kezelést a legjobbnak tartott kemoterápiás protokollal, a pemetrexed/cisplatin kombinációval hasonlította össze (3).

Az afatinib hatásosságát és biztonságosságát vizsgáló multicentrikus, nyílt tanulmányba 345 EGFR-mutációpozitív, lokálisan előrehaladott vagy áttétes, az AJCC (American Joint Committee on Cancer) 6. verzió alapján III.B (pleurális folyadékkal) vagy IV. stádiumú NSCLC-ben szenvedő beteget soroltak be véletlenszerűen. A 29 különböző EGFR-mutáció polimeráz-láncreakcióval (PCR) történő vizsgálatát központilag végezték (Therascreen EGFR 29; Qiagen, Manchester, Egyesült Királyság). 25 ország 133 centrumában 2009. augusztus és 2011. február között 1269

beteget szűrtek, közülük 345 beteg felelt meg a vizsgálati kritériumoknak. A betegek 65%-a nő volt, az átlagéletkor 61 év, a kiindulási ECOG státus 0 (39%) vagy 1 (61%), a betegek 26%-a europid, 72%-a ázsiai volt. Az EGFR-mutációk döntő többsége szokványos, 49%-ban exon 19 deléció, 40%-ban L858R pontmutáció volt. Az egyes terápiás csoportokba 2:1 arányban besorolt betegek vagy naponta egyszer 40 mg afatinibet kaptak, vagy 6 cikluson át pemetrexed/cisplatin (21 napos ciklus első napján 75 mg/m² cisplatin, 500 mg/m² pemetrexed) kezelésben részesültek. Az afatinib csoportba randomizált betegeknél, amennyiben az első ciklus 21 napja során a kezdeti adagra mellékhatás nem jelentkezett, engedélyezték a dózis emelését 50 mg/nap-ra. A kezelés a vizsgáló által meghatározott progresszióig tartott. Súlyos, az NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Toxicology Criteria for Adverse Events) 3. verziója szerint grade 3 vagy néhány esetben elhúzódó grade 2 afatinib-mellékhatás esetén az adagot 10 mg-onként egészen 20 mg/nap-ig engedélyezték csökkenteni. A daganatot az első 48 héten 6 hetente, majd ezt követően 12 hetente CT-vel vagy MRI-vel kontrollálták. A betegek által jelzett tüneteket az EORTC QLQ-C30 és az EORTC QLQ-LC13 kérdőívvel mérték. Az elsődleges végpont a vizsgáló által meghatározott progressziómentes túlélés (PFS) volt. A másodlagos végpontok az objektív válaszadás, a betegségkontroll és ezek tartama, a teljes túlélés, a betegek által jelzett tünetek, a biztonságosság, a nemkívánatos események és az afatinib farmakokinetikája voltak. A kezelés hatékonyságát és a biztonságosságot független testület ítélte meg. Az elsődleges elemzés idején a medián követési idő 16,4 hónap volt. A független értékelés szerint az elsődleges végpont, a PFS afatinib esetén 11,1 hónap, a pemetrexed/cisplatin csoportban 6,9 hónap volt. A gyakori mutációk tekintetében az afatinibbel kezelték PFS értéke 13,6 hónap, a kontrollcsoporté 6,9 hónap volt, a különbség szignifikánsnak ($P < 0,001$) bizonyult (1. ábra). Szignifikánsan nagyobb volt a válaszadás aránya az afatinibbel kezel-

1. ábra. Független testület megítélése szerint a progressziómentes túlélés a LUX-Lung 3 klinikai vizsgálatban a gyakori mutációk esetében



teknél (56% vs. 23%), a válasz átlagos időtartama 11,5 vs. 5,5 hónap, a betegségkontroll átlagos tartama 13,6 vs. 8,1 hónap volt. Progresszió esetén az elsődlegesen afatinibbel kezelték 62%-ban részesültek kemoterápiában, a kemoterápiával kezdők 65%-ban kaptak a későbbiekben afatinibet. Afatinib mellett a PFS-ben mutatkozó előnyt a betegséggel kapcsolatos tünetek javulása kísérte, és hosszabb volt az állapotromlásig eltelt idő. Az afatinib esetében szignifikánsan jobbak voltak az általános életminőségre, a globális egészségi állapotra és a kognitív teljesítményre vonatkozó adatok. Az életminőséget feldolgozó közlemény alapján az afatinib minden doménben jobbnak bizonyult a kemoterápiánál (4). A LUX-Lung 3 vizsgálatban – mint az EGFR-mutáció esetén más EGFR-TKI-t kemoterápiával összehasonlító vizsgálatokban (5–10) – az afatinib hatásosabb volt a kemoterápiánál a válaszadás, a progressziómentes túlélés és a tolerálhatóság tekintetében.

LUX-LUNG 6 VIZSGÁLAT

A LUX-Lung 6 vizsgálatban az afatinibet ázsiai betegeken hasonlították össze hagyományos kemoterápiával EGFR-mutáció-pozitív esetekben (11). A vizsgálat Kína, Thaiföld és Dél-Korea 36 centrumában zajlott, melybe az AJCC III.B (pleurális folyadékkal) és IV. klinikai stádiumú, ECOG 0 vagy 1 stádiumú, a RECIST 1.1 verzió szerint mérhető lézióval és megfelelő szervi funkcióval rendelkező, korábban nem kezelt tüdő-adenokarcinómában szenvedő betegeket vontak be. A szűréskor a tumornak EGFR-mutáció-pozitívnak kellett lennie, az EGFR-mutációs vizsgálatok központi laboratóriumban validált teszttel (Therascreen EGFR 29; Qiagen, Manchester, UK) történtek. Ezzel a módszerrel 29-féle mutációt tudtak meghatározni, beleértve a szokványos mutációkat (Leu858Arg, exon 19 deléciók).

Az alkalmasnak bizonyult betegeket afatinib vagy gemcitabin/cisplatin kezelésre 2:1 arányban az EGFR-mutációs státust figyelembe véve randomizálták. A klinikusok és a betegek előtt nem volt rejtve a konkrét kezelési mód, a tumorválaszt központilag kiértékelők azonban nem ismerték a betegek terápiás besorolását. A betegek vagy per os afatinib (40 mg/nap) vagy iv. gemcitabin (1. és 8. napon 1000 mg/m²) plusz cisplatin (75 mg/m² az 1. napon) kezelésben részesültek 3 hetes ciklusokban. A nemkívánatos események súlyosságát az NCI-CTCAE 3.0 verziója szerint állapították meg. A napi 40 mg afatinibet szedő betegeknél megengedett volt a második ciklustól az adag 50 mg/napra emelése a grade 1-nél nem súlyosabb bőr- vagy egyéb toxicitási eltérés esetén. Amennyiben bárkinél grade 3 vagy nagyobb mértékű, a kezeléssel összefüggő nemkívánatos mellékhatás vagy elhúzódó (>48 óra) hasmenés, vagy grade 2 hányinger, hányás 7 napon át, ill. grade 2 vagy nagyobb

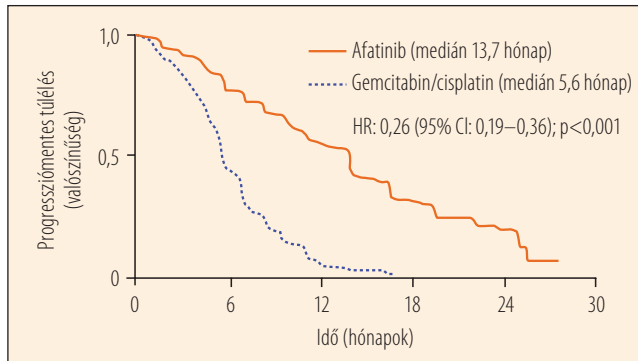
mértékű vesefunkció-romlás lépett fel, az afatinibet 14 napig megvonták, amíg a toxicitás grade 1 vagy az alá csökkent. Ezt követően vissza lehetett adni az afatinibet 10 mg-onként akár napi 20 mg-ig csökkentve. A gemcitabin/cisplatin ágon a betegek hat ciklus kezelést kaptak, amennyiben időközben nem észlelték a betegség progresszióját, vagy elviselhetetlen mellékhatások nem léptek fel. A kemoterápia nemkívánatos eseményei esetén vagy növelték a kezelések közötti szünet idejét, vagy csökkentették a gyógyszerek adagját (nem hematológiai toxicitás esetén 50%-kal, hematológiai toxikus hatás esetén 75%-kal). A daganatot az első 48 hét során 6 hetente, majd további 12 hetente CT-vel vagy MRI-vel követték, addig, amíg objektív progressziót nem észleltek. Klinikai indokkal csontizotóp- és koponya-MR-vizsgálatok is sor kerültek. A betegek életminőségét EORTC életminőség-kérdőívvel (QLQ-C30) és tüdőrák-specifikus QLQ-LC13 modullal követték.

Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés volt, melyet a randomizációtól a progresszióig vagy a bármely okból történő halálozásig mértek. Másodlagos végpontok a független testület által meghatározott CR-t vagy PR-t mutató betegek aránya, a betegségkontrollt elért betegek aránya, valamint a teljes túlélés voltak. További másodlagos végpontok a terápiás válasz és a betegségkontroll időtartama, a betegek által jelzett tüneti változások és az afatinib biztonságossága és farmakokinetikája voltak.

2010. április 27. és 2011. november 16. között 910 beteg szűrtek. 364 EGFR-mutáció-pozitív beteg közül 242 került az afatinib-, 122 beteg pedig a kemoterápiás ágra. Az összes beteg közül 352 kapott legalább egyszer vizsgálati gyógyszert. A két csoport indulási demográfiai jellemzői azonosak voltak, kivéve a betegek teljesítőképességét: a kemoterápiás csoportban nagyobb volt az ECOG 0 státusú betegek aránya. Az adatok elsődleges kiértékelésének határideje 2012. október 29. volt. Ebben az időpontban a 364 beteg közül 57 (15,7%) szedte még a vizsgálati gyógyszert, valamennyien az afatinibcsoportba tartoztak. Az átlagos követési idő 16,6 hónap volt, az átlagos kezelési idő az afatinibcsoportban 398 nap volt. Az EGFR-mutációk túlnyomórészt exon 19 deléció és L858R voltak.

A független értékelők meghatározása alapján a medián progressziómentes túlélés a szokványos EGFR-mutációk esetén az afatinibcsoportban 11,0 hónap, a kemoterápiás csoportban 5,6 hónap volt. A vizsgálok saját értékelése szerint a medián progressziómentes túlélés 13,7 hónap vs. 5,6 hónap volt (2. ábra). Mindkét esetben a különbség szignifikáns volt az afatinibkezelés javára (p<0,0001). A progressziómentes túlélés nem különbözött a teljes populáció és a gyakori mutációt mutató esetek között. Az afatinibcsoportban szignifikánsan magasabb volt a válaszadási arány (66,9% vs. 23%). A válasz medián tartama afatinib esetében 9,7 hónap,

2. ábra. Vizsgálók megítélése szerint a progressziómentes túlélés a LUX-Lung 6 klinikai vizsgálatban az összes randomizált betegre vonatkozóan



kemoterápia esetében 4,3 hónap volt. A betegségkontroll is szignifikánsan meghaladta a kemoterápia eredményét. Progresszió esetén az afatinibcsoportban a további kezelés 54,6%-ban gemcitabin/cisplatin, a kemoterápiás csoportban 48,8%-ban afatinib volt. Az életminőségi mutatók (köhögés, dyspnoe, fájdalom) tekintetében is jobban teljesített az afatinib. Afatinib mellett grade 3 vagy nagyobb súlyosságú nemkívánatos mellékhatás 36%-ban jelentkezett, melyek túlnyomórészt hasmenés, rash vagy akne és stomatitis vagy mucositis voltak. A kemoterápiás csoportban a nemkívánatos események gyakorisága 60,2% volt, elsősorban hányinger, hányás, neutro- és leukopenia formájában. A kezeléssel kapcsolatos súlyos nemkívánatos mellékhatás az afatinibcsoportban 6,3%-ban (leggyakrabban rash, akne 1,3%-ban és hasmenés 0,8%-ban), a gemcitabin/cisplatin csoportban 8%-ban (leggyakrabban thrombocytopenia 1,8%-ban) fordult elő. Mellékhatás miatt az afatinibkaron kiütés miatt a betegek 0%-a, hasmenés miatt 2,1%-a, míg a kemoterápiás karon hányás miatt 14,2%-a, hányinger miatt 9,7%-a, neutropenia miatt 8,8%-a és leukopenia miatt 7,1%-a hagyta abba a kezelést.

A LUX-Lung 6 vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az afatinib a gemcitabin/cisplatin-kezelt esetekkel szemben szignifikánsan növelte a progressziómentes túlélést az EGFR-mutáció-pozitív tüdő-adenokarcinómában szenvedő betegeknél. A másodlagos végpontokban (objektív válaszadás, betegségkontroll és a betegek által jelzett tünetek) is az afatinib előnye bizonyosodott be. Mindez az előny még jelentősebb, ha figyelembe vesszük az afatinibvel kezelt betegek magasabb ECOG performanz státusát. A teljes túlélésben a két csoport között nem volt különbség, ami nem meglepő, hiszen a kezelési karok között ún. cross-overre volt lehetőség. Az ázsiai populációs vizsgálat eredményei hasonlóak a LUX-Lung 3 vizsgálat eredményeihez. A PFS-ben a HR-ben (hazard ratio, kocká-

zati arány) megjelenő különbséget (a gemcitabin/cisplatin komparátor esetében 0,26, pemetrexed/cisplatin esetében 0,47) a pemetrexed/cisplatinnak a gemcitabin/cisplatinnál nagyobb hatékonysága magyarázza. A LUX-Lung 6-ban az afatinib mellett jelentkező gasztrointesztinális és dermatológiai mellékhatások szupportív terápiával vagy a gyógyszer átmeneti elhagyásával, majd csökkent adagban való visszaadásával jól kezelhetők voltak. A mellékhatások a LUX-Lung 3 vizsgálatával szemben ritkábban fordultak elő, melyet a klinikusoknak a mellékhatások tekintetében meglévő nagyobb gyakorlatával magyaráztak. A szerzők a LUX-Lung 3 vizsgálatához hasonlóan a vizsgálat erejeként hangsúlyozzák, hogy az EGFR-mutációs vizsgálatok központi laboratóriumban történtek, és a képzett vizsgálatok kiértékelése is központi volt. A 2014-es ASCO-n mind a LUX-Lung 3, mind a LUX-Lung 6 vizsgálat OS (teljes túlélési) adatait közölték (12). A LUX-Lung 3 vizsgálatban a gyakori mutációk esetén az OS 31,6 vs. 28,2 hónap, a LUX-Lung 6 vizsgálatban 23,6 vs. 23,5 hónap volt. Az EGFR-TKI és a kemoterápiás csoportok között lényegében megegyező OS értékek a korábbi EGFR-TKI-val történt vizsgálatokhoz hasonlóan közel egyenlők voltak, amit a progrediáló betegek „cross-over” kezelése magyaráz. Amikor azonban a szokványos EGFR-mutációkra külön vizsgálták az OS értékeket, meglepő módon az exon 19 del alcsoportban az OS értékek a két vizsgálati csoportban jelentősen eltértek az afatinib javára (LUX-Lung 3 OS: 33,3 vs. 21,1 hónap, HR: 0,54, p=0,0015; LUX-Lung 6 OS: 31,4 vs. 18,4 hónap, HR: 0,64, p=0,0229). Ugyanakkor az L858R EGFR-mutációt mutató csoportban nem volt különbség az OS-ben az afatinibbel és a komparátor szerrel kezelt között. A szerzők arra a megállapításra jutottak, hogy az első vonalbeli afatinibnek kellene az elsődleges kezelésnek lennie az EGFR del19 mutációt hordozó betegeknél, az EGFR L858R mutációt hordozó betegek esetében pedig hasznos kezelési lehetőségnek kell maradnia.

MEGBESZÉLÉS

A tüdődaganatok onkogén alapú terápiájának időszakában jelenleg minden adenokarcinóma esetén indokolt elvégezni a diagnózis felállításának időpontjában a daganat onkogének szerinti feltérképezését ahhoz, hogy a beteg számára optimális kezelést indíthassunk. Fontos a vizsgálatok sorrendje is, K-RAS vad típus esetén kerül sor az EGFR-mutáció vizsgálatára, és amennyiben az EGFR is vad típusú, úgy az ALK gén átrendeződésére irányuló vizsgálatok is elvégzendők.

Az EGFR leggyakoribb funkciónyerő mutációi (az exon 19 delációja és az exon 21 L858R pontmutációja) esetében törekedni kell arra, hogy az első vonalbeli kezelés EGFR-

TKI legyen. Tekintettel az EGFR-TKI-kezelés során előbb-utóbb kialakuló szerzett rezisztenciára, melyért legtöbbször a T790M mutáció felelős, az erre való nagyobb hatása miatt megfontolandó az afatinib előnyben részesítése (13). Addig azonban, amíg a különböző EGFR-TKI-k fej-fej melletti összehasonlításáról nincs adatunk (a LUX-Lung 7 vizsgálatba, melyben az afatinibet a gefitinibbel hasonlítják össze, a beválogatás már lezárult), bármelyik EGFR-TKI előtérbe állítása csak teoretikus alapokon nyugszik.

Afatinibterápia megkezdése idején hívjuk fel a beteg figyelmét a szokásos EGFR-TKI-mellékhatásokra, a bőr és a bőrfüggelékek elváltozásaira, valamint a hasmenésre, hogy időben indított kezeléssel megelőzzük a CTCAE grade ≥ 3 súlyosságú nemkívánatos események kialakulását. Szükség szerint a gyógyszer átmeneti elhagyására, majd tartós dóziscsökkentésre is sor kerülhet – az eddigi vizsgálatokban az afatinib napi 20 mg adagban is hatásosnak bizonyult.

IRODALOM

1. West H, Oxnard GR, Doebele RC. Acquired resistance to targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer: new strategies and new agents. ASCO Educational Book, 2013, e272–278
2. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* 27:4702–4711, 2008
3. Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 31:3327–3334, 2013
4. Yang JCH, Hirsh V, Schuler M, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 31:3342–3350, 2013
5. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361:947–957, 2009
6. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11:121–128, 2010
7. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362:2380–2388, 2010
8. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus standard chemotherapy for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 12:735–742, 2011
9. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicenter, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:239–246, 2012
10. Haaland B, San Tan P, de Castro G, Lopes G. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol* 9:805–811, 2014
11. Wu YL, Zhou C, Hu CP. et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:213–222, 2014
12. Yang JCH, Sequist LV, Schuler MH, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del 19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): Pooled analysis of two large open-label phase III studies (Lux Lung 3 [LL3] and Lux Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT). *J Clin Oncol* 32(5s): abstr. 8004, 2014
13. Bowles DW, Weickhardt A, Jimeno A. Afatinib for the treatment of patients with EGFR-positive non-small cell lung cancer. *Drugs Today* 49:523–535, 2013