

FLAURA2 – posun v 1. linii léčby pokročilého *EGFR*-mutovaného nemalobuněčného karcinomu plic

FLAURA2 – a step forward in first-line treatment of advanced *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer

Podhorec J., Poprach A.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

Souhrn

Východiska: Aktivující mutace *EGFR* (epidermal growth factor receptor) představují jednu z nejvýznamnějších terapeuticky ovlivnitelných aberací u pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). Osimertinib se stal standardem 1. linie léčby díky své účinnosti, příznivému bezpečnostnímu profilu a aktivitě v centrálním nervovém systému. Přesto u většiny nemocných v průběhu léčby dochází k progresi onemocnění, a proto zůstává významnou klinickou potřebou hledání strategií, které dále prodlouží kontrolu nádoru a oddálí vznik rezistence. Studie FLAURA2 hodnotila osimertinib v kombinaci s platinovým derivátem a pemetrexedem u dosud neléčených pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým *EGFR*-mutovaným neskvamózním NSCLC. Kombinovaná léčba ve srovnání s monoterapií osimertinibem prokázala významné prodloužení přežití bez progresce a ve finální analýze také statisticky významné prodloužení celkového přežití, s mediánem 47,5 měsíce oproti 37,6 měsíce (HR pro úmrtí 0,77; 95% CI 0,61–0,96; $p = 0,02$). **Cíl:** Cílem tohoto přehledového článku je shrnout studii FLAURA2 a její hlavní klinicky relevantní výsledky u pacientů s pokročilým *EGFR*-mutovaným NSCLC léčených v 1. linii. Text popisuje design studie, charakteristiky hodnocené populace a léčebná ramena a zaměřuje se na výsledky účinnosti kombinace osimertinibu s platinovým derivátem a pemetrexedem ve srovnání s monoterapií osimertinibem, zejména z hlediska přežití bez progresce, celkového přežití a intrakraniální účinnosti. Součástí přehledu je také shrnutí bezpečnostního profilu kombinační léčby a hlavních závěrů publikovaných analýz studie.

Klíčová slova

nemalobuněčný karcinom plic – osimertinib – kombinovaná farmakoterapie – receptor epidermálního růstového faktoru (*EGFR*) – FLAURA2

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Ján Podhorec

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: jan.podhorec@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 6. 7. 2026

Přijato/Accepted: 5. 8. 2026

doi: 10.48095/ccko2026325

Summary

Background: Activating mutations in epidermal growth factor receptor (*EGFR*) represent one of the most important therapeutically targetable alterations in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Osimertinib has become a first-line standard of care due to its efficacy, favorable safety profile, and activity in the central nervous system. Nevertheless, most patients eventually experience disease progression during treatment, and searching for strategies that further prolong disease control and delay the emergence of resistance remains an important clinical need. The FLAURA2 study evaluated the combination of osimertinib with platinum-based chemotherapy and pemetrexed in previously untreated patients with locally advanced or metastatic *EGFR*-mutated non-squamous NSCLC. Compared with osimertinib monotherapy, combination treatment demonstrated a significant prolongation of progression-free survival, and in the final analysis, also a statistically significant improvement in overall survival, with a median of 47.5 months vs. 37.6 months (HR for death 0.77; 95% CI 0.61–0.96; $P = 0.02$). **Aim:** The aim of this review article is to summarize the FLAURA2 study and its main clinically relevant results in patients with advanced *EGFR*-mutated NSCLC treated in the first-line setting. The text describes the study design, characteristics of the study population, and treatment arms, focusing on the efficacy outcomes of osimertinib combined with platinum-pemetrexed chemotherapy compared with osimertinib monotherapy, particularly in terms of progression-free survival, overall survival, and intracranial efficacy. The review also includes a summary of the safety profile of the combination treatment and the main conclusions of the published analyses of the study.

Key words

carcinoma – non-small-cell lung cancer – osimertinib – drug therapy – combination – epidermal growth factor receptor (*EGFR*) – FLAURA2

Úvod

Osimertinib je ireverzibilní inhibitor tyrozinkinázy (TKI) *EGFR* (epidermal growth factor receptor) třetí generace. Selektivně inhibuje jak aktivační mutace *EGFR* (zejména delece v exonu 19 a mutace L858R), tak mutaci *T790M* zprostředkující rezistenci. Vykazuje rovněž aktivitu v centrálním nervovém systému (CNS) [1]. Ve studii FLAURA vedl osimertinib ve srovnání s *EGFR*-TKI první generace (gefitinibem nebo erlotinibem) k významnému prodloužení přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) s HR (hazard ratio) pro progresi nebo úmrtí 0,46. Finální analýza následně potvrdila i benefit v OS – medián činil 38,6 měsíce (osimertinib) oproti 31,8 měsíce (komparátorový *EGFR*-TKI), při HR pro úmrtí 0,80; $p = 0,046$. Po 3 letech pokračovalo v léčbě 28 % pacientů léčených osimertinibem oproti 9 % pacientů v kontrolním rameni. Bezpečnostní profil osimertinibu zůstal příznivý. Osimertinib se tak stal preferovaným standardem 1. linie léčby pokročilého *EGFR*-mutovaného nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC). Navzdory jeho účinnosti však přetrvávala potřeba dalšího prodloužení kontroly onemocnění [2,3]. V tomto kontextu vznikaly strategie intenzifikace 1. linie, vč. kombinace *EGFR*-TKI s chemoterapií.

Randomizovaná studie fáze III FLAURA2 hodnotila účinnost a bezpečnost osimertinibu s platinovým derivátem a pemetrexedem. Již předchozí studie

s gefitinibem naznačily, že přidání karboplatiny a pemetrexedu k *EGFR*-TKI může u pacientů s pokročilým NSCLC s mutací *EGFR* léčebné výsledky zlepšit, zejména prodloužit PFS [4–6]. Samotná kombinace osimertinibu s platinovým derivátem a pemetrexedem byla poprvé hodnocena ve studii fáze II OPAL. Tato jednoramenná studie u 67 dosud neléčených pacientů s *EGFR*-mutovaným pokročilým neskvamózním NSCLC prokázala vysokou četnost objektivních odpovědí a dlouhé PFS, při akceptovatelné toxicitě. Při absenci kontrolního ramene však OPAL neurčila relativní přínos kombinace oproti osimertinibu [7,8].

FLAURA2

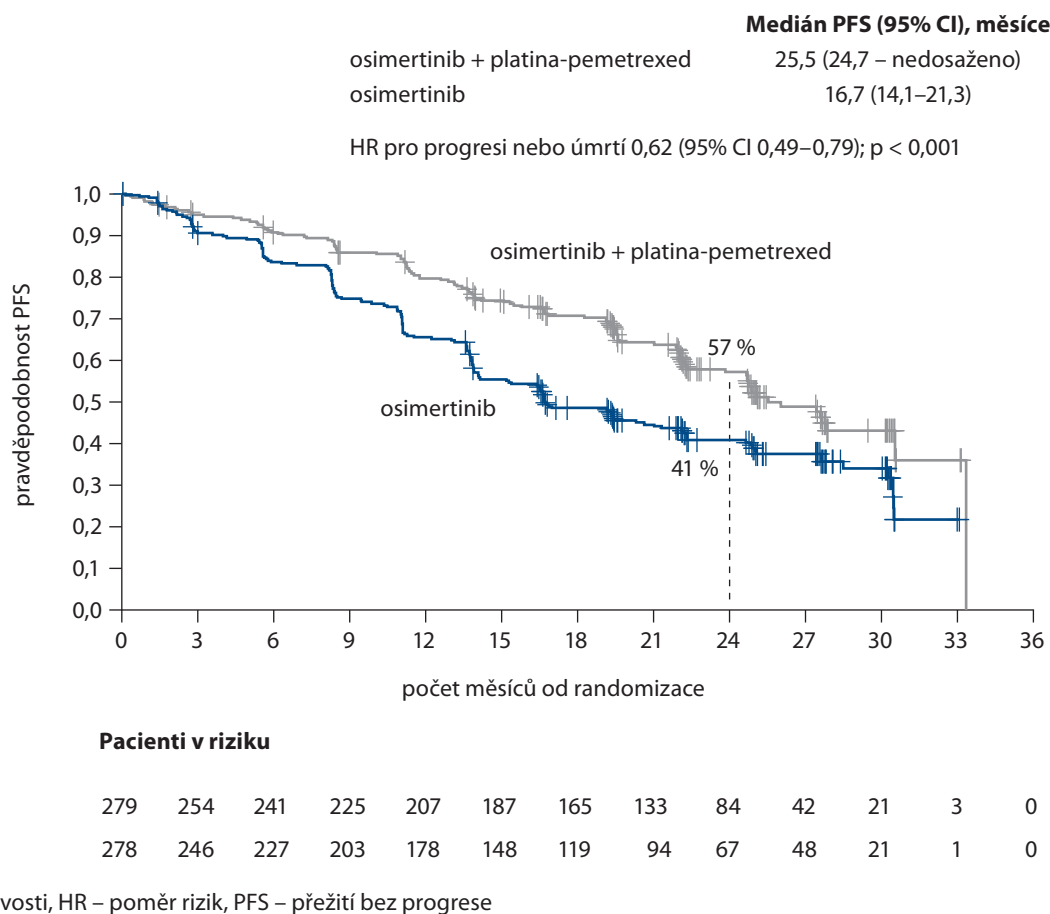
Design

Studie FLAURA2 (NCT04035486) hodnotila účinnost a bezpečnost osimertinibu v kombinaci s platinovým derivátem (cisplatinou nebo karboplatinou) a pemetrexedem ve srovnání s monoterapií osimertinibem. Úvodní bezpečnostní část potvrdila, že kombinovaná léčba nepřináší neočekávanou toxicitu a její bezpečnostní profil odpovídá známým nežádoucím účinkům jednotlivých složek [9]. Kombinace byla následně hodnocena v randomizované fázi studie. Zařazení byli pacienti s lokálně pokročilým nebo metastatickým neskvamózním NSCLC s mutací *EGFR* (delece v exonu 19 nebo mutace L858R, samostatně nebo v kombinaci s dalšími mutacemi), kteří dosud nebyli léčeni systémovou

terapií pro pokročilé onemocnění a měli výkonnostní stav dle Světové zdravotnické organizace (World Health Organization – WHO) 0–1. Pacienti se stabilními metastázami CNS mohli být zařazeni. Randomizace probíhala v poměru 1 : 1 a byla stratifikována podle rasy/etnicity, performance status dle WHO a metody testování mutace *EGFR*.

Kombinační režim zahrnoval osimertinib 80 mg 1× denně a čtyři 21denní cykly pemetrexedu s cisplatinou nebo karboplatinou, následované udržovací léčbou osimertinibem s pemetrexedem. V kontrolním rameni byl podáván osimertinib v dávce 80 mg 1× denně. Léčba pokračovala do progresu onemocnění, nepříjemné toxicity nebo splnění jiného kritéria pro ukončení; při přetrvávajícím klinickém benefitu bylo umožněno pokračování i po progresi. Zobrazovací hodnocení probíhalo pravidelně dle protokolu; vyšetření mozku bylo provedeno u všech pacientů při screeningu a v době progresu a u pacientů se vstupními mozgovými metastázami také při každém pravidelném hodnocení nádoru.

V období od června 2020 do prosince 2021 bylo randomizováno 557 pacientů, 279 do experimentálního a 278 do kontrolního ramene. Vstupní charakteristiky byly mezi rameny vyvážené; 41 % pacientů mělo při zařazení metastázy CNS a 53 % extratorakální metastatické postižení. Primárním cílem studie bylo investigátorem hodnocené PFS dle RECIST 1.1. Sekundární cíle zahrnovaly OS, ORR,



Obr. 1. Přežití bez progresse podle hodnocení investigátora (kompletní analyzovaná populace).

délku trvání odpovědi, četnost kontroly onemocnění, hloubku odpovědi a druhé PFS (PFS2); samostatně byla hodnocena také bezpečnost. Konzistence výsledků PFS byla ověřena zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením. Účinnost byla analyzována u všech randomizovaných pacientů, bezpečnost u pacientů, kteří dostali alespoň jednu dávku studijní léčby. Celkové přežití (overall survival – OS) bylo v rámci předem specifikovaného hierarchického testování formálně testováno až po průkazu statisticky významného benefitu v PFS [10].

Primární analýza

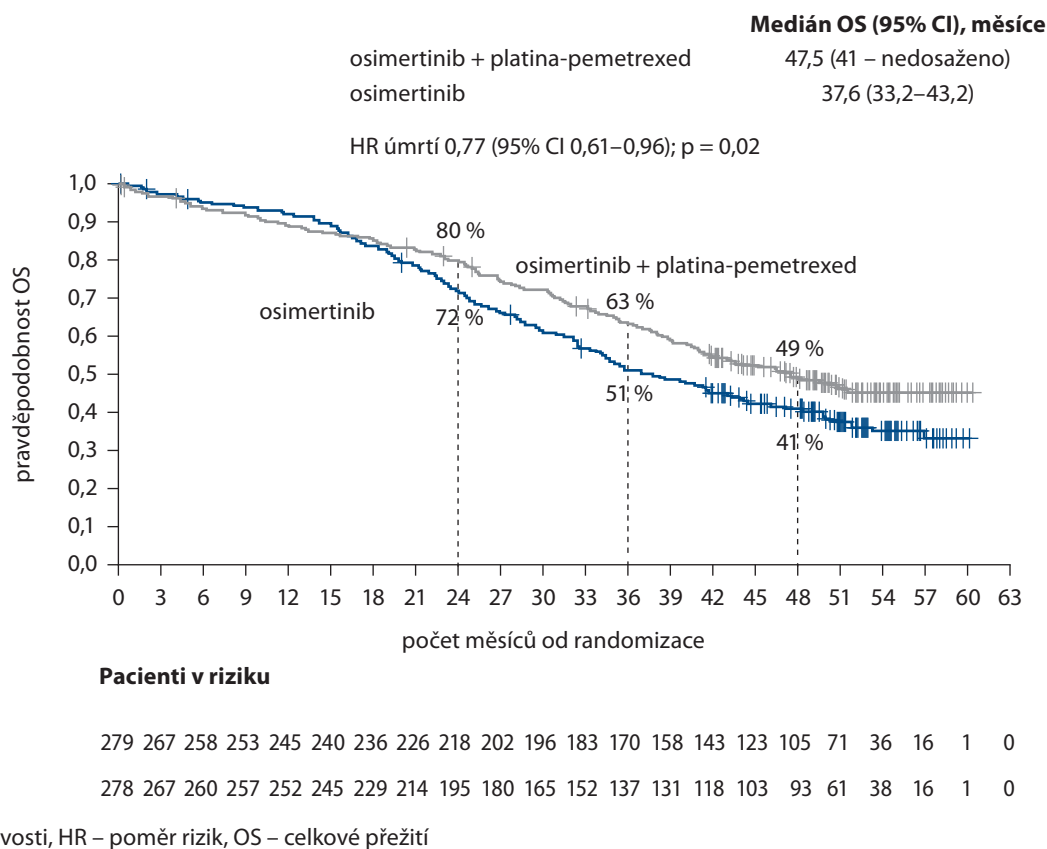
Primární analýza studie FLAURA2 byla publikována v listopadu 2023. Datový cut-off pro primární analýzu byl 3. 4. 2023. Při mediánu sledování PFS 19,5 měsíce v kombinačním rameni a 16,5 měsíce v rameni s monoterapií

došlo k progresi onemocnění nebo k úmrtí u 43 %, resp. 60 % pacientů. Kombinace vedla k významnému prodloužení investigátorem hodnoceného PFS oproti monoterapii osimertinibem, s mediánem 25,5 vs. 16,7 měsíce, HR 0,62; 95% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 0,49–0,79; $p < 0,001$. Ve 24 měsících bylo bez progresse a na živu 57 % pacientů v kombinačním rameni oproti 41 % v rameni s monoterapií. Křivky PFS se oddělily časně ve prospěch kombinované léčby a tento rozdíl přetrvával během dalšího sledování (obr. 1). Konzistentní výsledek byl pozorován také při zaslepeném nezávislém centrálním hodnocení.

Podskupinová analýza ukázala obecně konzistentní směr účinku ve prospěch kombinace napříč předem definovanými podskupinami, vč. obou hlavních typů aktivační mutace EGFR. U pacientů

s delecí v exonu 19 činil medián PFS 27,9 vs. 19,4 měsíce, u pacientů s mutací L858R 24,7 vs. 13,9 měsíce. Výrazný přínos byl patrný zejména u pacientů s výchozími metastázami CNS, kde medián PFS dosáhl 24,9 vs. 13,8 měsíce, při HR 0,47; 95% CI 0,33–0,66. U pacientů bez vstupního postižení CNS byl rozdíl numericky menší, s mediánem PFS 27,6 vs. 21,0 měsíce a HR 0,75; 95% CI 0,55–1,03. Tyto podskupinové výsledky je však vhodné interpretovat opatrně, protože CI nebyly upraveny pro multiplicitu.

Dle hodnocení investigátora dosáhla objektivní odpověď 83 % v kombinačním rameni a 76 % při monoterapii osimertinibem. Medián trvání odpovědi byl delší při kombinované léčbě, a to 24,0 vs. 15,3 měsíce. Kontrola onemocnění byla vysoká v obou ramenech, 95 vs. 94 %. Kombinační léčba vedla rovněž



Obr. 2. Celkové přežití (kompletní analyzovaná populace).

k prodloužení PFS2, s HR 0,70; 95% CI 0,52–0,93 [10].

Finální analýza

Tato zásadní aktualizace byla provedena ve stejné randomizované populaci studie FLAURA2. OS bylo definováno jako doba od randomizace do úmrtí z jakékoli příčiny a stav přežití byl sledován každých 12 týdnů, analyzováno bylo stratifikovaným log-rank testem. Finální analýza byla plánována při přibližně 60% zralosti dat a statistická významnost byla stanovena jako dvoustranné $p < 0,04953$. Podskupinové analýzy OS byly exploratorní a datum uzávěrky dat bylo 12. 6. 2025. Dále byly hodnoceny také parametry související s následnou léčbou, vč. času do první následné terapie nebo úmrtí, PFS2 a času do druhé následné terapie nebo úmrtí. Bezpečnostní hodnocení zahrnovalo nežádoucí účinky vzniklé od první dávky studijní léčby do 28 dnů po jejím ukončení a před zahájením další protinádorové léčby.

Při finální analýze se zralostí dat 57 % vedla kombinace osimertinibu s chemoterapií ke statisticky významnému prodloužení OS. K datu uzávěrky zemřelo 144 pacientů (52 %) v kombinačním rameni a 171 pacientů (62 %) v rameni s monoterapií. Medián OS činil 47,5 měsíce při léčbě osimertinibem s platinou a pemetrexedem oproti 37,6 měsíce při monoterapii osimertinibem, při HR pro úmrtí 0,77; 95% CI 0,61–0,96; $p = 0,02$. Medián sledování OS u všech pacientů činil 42,6 měsíce v kombinačním rameni a 35,7 měsíce v rameni s monoterapií; u cenzorovaných pacientů byl medián sledování přibližně 51 měsíců v obou ramenech.

Kaplanovy-Meierovy křivky OS se v úvodu překrývaly, s časným překřížením, a oddělení ve prospěch kombinace bylo patrné přibližně od 16. měsíce a přetrvávalo až do uzávěrky dat. Formální testování nepřineslo významný důkaz porušení předpokladu proporcionality rizik. Třileté OS činilo 63 %

v kombinačním rameni oproti 51 % při monoterapii (obr. 2) [11].

OS u prognosticky nepříznivých podskupin

Exploratorní analýza hodnotila finální data OS studie FLAURA2 v předem definovaných podskupinách. Vycházela ze stejného datového cut-off jako plánovaná finální analýza OS a zahrnovala mimo jiné přítomnost CNS metastáz a typ aktivační mutace *EGFR*.

Exploratorní analýzy ukázaly konzistentní trend ve prospěch kombinace osimertinibu s chemoterapií napříč hodnocenými podskupinami. Přínos byl pozorován jak u pacientů s CNS metastázami na začátku léčby (medián OS 40,9 měsíce vs. 29,7 měsíce; HR 0,72; 95% CI 0,52–0,99), tak u pacientů bez vstupního CNS postižení (medián OS nebyl v kombinačním rameni dosažen) oproti 43,9 měsíce při monoterapii (HR 0,77; 95% CI 0,57–1,05). Podobný trend byl patrný také u nemocných s mutací

L858R, kde medián OS dosáhl 38,1 oproti 32,4 měsíce (HR 0,76; 95% CI 0,55–1,07), i u pacientů s delecí v exonu 19, u nichž medián v kombinačním rameni nebyl dosažen oproti 43,0 měsíce při monoterapii (HR 0,76; 95% CI 0,56–1,02).

Interpretace těchto závěrů musí být opatrná [11]. Jde o exploratorní podskupinové hodnocení, přičemž CI nebyly korigovány na multiplicitu a výsledky proto nelze považovat za definitivní důkaz léčebného efektu v jednotlivých podskupinách.

Účinek v CNS

Vzhledem k častému výskytu CNS metastáz u pacientů s EGFR-mutovaným NSCLC představuje intrakraniální účinnost důležitý parametr hodnocení léčby [12]. Předem plánovaná exploratorní analýza studie FLAURA2 hodnotila CNS účinnost kombinace osimertinibu s chemoterapií oproti osimertinibu podle výchozího stavu CNS metastáz. Ty byly posuzovány zaslepeným nezávislým centrálním neuroradiologickým hodnocením podle modifikovaných RECIST 1.1. Analýza byla provedena k datu uzávěrky primární analýzy PFS.

Do úplného hodnocení CNS (CNS full analysis set – cFAS) bylo zařazeno 118 pacientů v kombinačním rameni a 104 pacientů v rameni s monoterapií, kteří měli alespoň jednu měřitelnou nebo neměřitelnou CNS lézi. Užší populace hodnotitelná pro CNS odpověď (CNS evaluable-for-response set – cEFR) zahrnovala pacienty s alespoň jednou měřitelnou cílovou CNS lézí, tedy 40 vs. 38 pacientů. Analýza v cFAS byla předem specifikovaná, zatímco hodnocení v cEFR mělo *post hoc* charakter; uváděné hodnoty p proto byly nominální.

Při mediánu sledování CNS PFS 20,1 měsíce v kombinačním rameni a 13,9 měsíce při monoterapii byla zralost dat nízká – 27 %. V populaci cFAS vedla kombinace k numerickému snížení rizika CNS progresse nebo úmrtí, s HR 0,58; 95% CI 0,33–1,01; $p = 0,0548$. Medián CNS PFS činil 30,2 měsíce při kombinované léčbě oproti 27,6 měsíce při monoterapii. Výraznější efekt byl pozorován v populaci cEFR (HR 0,40; 95% CI 0,19–0,84). U pacientů bez výchozích CNS metastáz byl rovněž pozorován

numerický trend k nižšímu riziku CNS progresse nebo úmrtí při kombinované léčbě. CNS ORR byla vysoká v obou ramenech. Rozdíl se projevil zejména ve vyšším podílu kompletních CNS odpovědí. Výsledky podporují CNS aktivitu kombinace osimertinibu s chemoterapií, zejména u pacientů s výchozím CNS postižením [13].

Toxicita

Bezpečnost byla v primární i finální analýze studie FLAURA2 hodnocena v populaci zahrnující 551 pacientů, kteří obdrželi alespoň jednu dávku studijní léčby.

V primární analýze byla kombinovaná léčba spojena s očekávaně vyšší toxicitou. Nežádoucí účinky stupně ≥ 3 byly hlášeny u 64 %, resp. u 27 % pacientů. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 38 % oproti 19 % pacientů. Vyšší toxicita byla dána především přidáním chemoterapie a odpovídala jejímu známému bezpečnostnímu profilu. Hematologická toxicita jako skupinový termín byla zaznamenána u 71 % pacientů léčených kombinací oproti 24 % při monoterapii. Častější byly gastrointestinální nežádoucí účinky. Intersticiální plicní nemoc nebo pneumonitida se vyskytly podobně často v obou ramenech (3 vs. 4 %). Ukončení léčby osimertinibem pro nežádoucí účinky bylo hlášeno u 11 % oproti 6 % pacientů. Nežádoucí účinky vedoucí k úmrtí (hodnoceny jako možné kauzálně související se studijní léčbou) byly v primární analýze zaznamenány u pěti pacientů (2 %) vs. u jednoho pacienta (< 1 %) [10].

Finální analýza OS při delším sledování neukázala nové bezpečnostní signály. Toxicita zůstala konzistentní. Nežádoucí účinky stupně ≥ 3 byly hlášeny u 70 % pacientů v kombinačním rameni oproti 34 % při monoterapii; závažné nežádoucí účinky u 46 % oproti 27 %. Nežádoucí účinky vedoucí k úmrtí byly popsány u 8 % oproti 4 %, přičemž za možná kauzálně související s léčbou byly považovány u 2 % oproti 1 %. Ukončení jakékoliv složky léčby pro nežádoucí účinky bylo častější při kombinaci, zejména u pemetrexedu. Ukončení osimertinibu bylo relativně méně časté, 12 % oproti 7 %. Většina závažné toxicity kombinace souvisela s myelosupresí.

Výskyt nežádoucích účinků byl nejvyšší během indukční fáze léčby [11].

Diskuze

Studie FLAURA2 představuje jeden z klíčových přístupů v intenzifikaci 1. linie léčby pokročilého EGFR-mutovaného NSCLC. Vycházela z potřeby překonat limity samotné EGFR-TKI monoterapie zejména tam, kde je žádoucí hlubší a delší úvodní kontrola onemocnění. Primární analýza prokázala prodloužení PFS při kombinaci osimertinibu s platinou a pemetrexedem oproti osimertinibu; finální analýza následně potvrdila také prodloužení OS.

Důležitý je kontext následné léčby. Řada pacientů léčených monoterapií osimertinibem po progresi obdržela platinovou chemoterapii, přesto bylo OS v tomto rameni kratší než při podání kombinace již v 1. linii. Výsledky podporují koncept, že u vybraných pacientů může být výhodné maximalizovat protinádorový efekt již na začátku léčby.

Jako nejvhodnější kandidáti pro kombinovanou léčbu se jeví pacienti s vyšším rizikem časně progresse nebo klinického zhoršení. Může jít o nemocné s vyšší nádorovou náloží, rychlou dynamikou onemocnění, symptomatickým či jinak rizikovým průběhem, vstupním CNS postižením nebo jaterními či kostními metastázami. Exploratorní analýzy FLAURA2 ukázaly konzistentní směr účinku ve prospěch kombinace napříč několika nepříznivými prognostickými charakteristikami. Jejich výsledky je však vhodné chápat především jako podporu konzistence benefitu pozorovaného v celé populaci studie.

Vyšší účinnost byla spojena s vyšší toxicitou odpovídající přidané chemoterapii. U křehkých pacientů, nemocných s komorbiditami, nízkou nádorovou náloží, pomalejší dynamikou onemocnění nebo vysokým rizikem toxicity může zůstat monoterapie osimertinibem racionální a šetrnější volbou. Rozhodování by proto mělo být individualizované.

Výsledky FLAURA2 je nutné zasadit do širšího kontextu intenzifikačních strategií 1. linie EGFR-mutovaného pokročilého NSCLC. Odlišný koncept představuje kombinace EGFR/MET bispecifické protilátky amivantamabu

s EGFR-TKI lazertinibem ve studii MARI-POSA. Tento režim má vlastní data účinnosti oproti osimertinibu. Bezpečnostní profil a praktické aspekty podávání se liší [14,15]. Přímé srovnání s režimem FLAURA2 není k dispozici. V praxi tak nepůjde o volbu jednoho univerzálního režimu pro všechny pacienty, ale o personalizované rozhodnutí podle biologie onemocnění, rizika progresu, rozsahu postižení, CNS nálezu, stavu pacienta, očekávané toxicity a dostupnosti jednotlivých možností.

Praktickou otázkou zůstává také léčebná sekvence po progresi. Podání platiny a pemetrexedu v 1. linii nemusí nutně vylučovat opětovné použití chemoterapie po progresi, zejména pokud po indukční fázi následuje delší období udržovací léčby bez platinového derivátu. Dostupné údaje k této otázce však mají převážně exploratorní a deskriptivní charakter. Budoucí volba 2. linie se navíc bude měnit s nástupem terapeutických možností, vč. amivantamabu s chemoterapií, TROP2 ADC a dalších.

Závěr

FLAURA2 posouvá léčbu pokročilého EGFR-mutovaného NSCLC od sekvenční strategie k časné intenzifikaci 1. linie s cílem maximalizovat protinádorový efekt již na začátku léčby, což se promítlo do významného prodloužení PFS i OS. Tento režim představuje významnou možnost 1. linie u pacientů, u nichž

je žádoucí hlubší a delší úvodní kontrola onemocnění, a může být obzvláště vhodný u nemocných s vyšším rizikem časně progresu, CNS postižením nebo dalšími nepříznivými prognostickými charakteristikami. Vyšší účinnost je však spojena s vyšší toxicitou, zejména hematologickou a gastrointestinální, odpovídající přidání chemoterapie. Volba režimu by proto měla být individualizovaná. V klinické praxi je vhodné zvážit rozsah a dynamiku onemocnění, přítomnost CNS metastáz, výkonnostní stav, komorbiditu, očekávanou toleranci léčby a preference pacienta.

Literatura

1. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC et al. CNS response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(33): 3290–3297. doi: 10.1200/JCO.2018.78.3118.
2. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382(1): 41–50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662.
3. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 113–125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
4. Noronha V, Patil VM, Joshi A et al. Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in EGFR-mutated lung cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(2): 124–136. doi: 10.1200/JCO.19.01154.
5. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S et al. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study. *J Clin Oncol* 2020; 38(2): 115–123. doi: 10.1200/JCO.19.01488.
6. Miyauchi E, Morita S, Nakamura A et al. Updated analysis of NEJ009: gefitinib-alone versus gefitinib plus

chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *J Clin Oncol* 2022; 40(31): 3587–3592. doi: 10.1200/JCO.21.02911.

7. Saito R, Sugawara S, Ko R et al. Phase 2 study of osimertinib in combination with platinum and pemetrexed in patients with previously untreated EGFR-mutated advanced non-squamous non-small cell lung cancer: the OPAL study. *Eur J Cancer* 2023; 185: 83–93. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.023.

8. Nakamura A, Saito R, Ko R et al. A phase II study of osimertinib in combination with platinum plus pemetrexed in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer: the OPAL study (NEJ032C/LOGIK1801). *J Clin Oncol* 2022; 40 (16 Suppl): 9097. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9097.

9. Planchard D, Feng PH, Karaseva N et al. Osimertinib plus platinum-pemetrexed in newly diagnosed epidermal growth factor receptor mutation-positive advanced/metastatic non-small-cell lung cancer: safety run-in results from the FLAURA2 study. *ESMO Open* 2021; 6(5): 100271. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100271.

10. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y et al. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2023; 389(21): 1935–1948. doi: 10.1056/NEJMoa2306434.

11. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K et al. Survival with osimertinib plus chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2026; 394(1): 27–38. doi: 10.1056/NEJMoa2510308.

12. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer* 2015; 88(1): 108–111. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.01.020.

13. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K et al. CNS efficacy of osimertinib with or without chemotherapy in epidermal growth factor receptor-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2024; 42(7): 808–820. doi: 10.1200/JCO.23.02219.

14. Cho BC, Lu S, Felip E et al. Amivantamab plus lazertinib in previously untreated EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2024; 391(16): 1486–1498. doi: 10.1056/NEJMoa2403614.

15. Yang JC, Lu S, Hayashi H et al. Overall survival with amivantamab-lazertinib in EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2025; 393(17): 1681–1693. doi: 10.1056/NEJMoa2503001.