



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

5. November 2024

Stellungnahme zur frühen Nutzenbewertung

des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Alectinib (NSCLC, ALK positiv)

veröffentlicht am 15. Oktober 2024

Vorgangsnummer 2024-07-15-D-1079

IQWiG Bericht Nr. 1868

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Alectinib (Alecensa®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Nebenwirkungen
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Klinische Bewertung des Nutzens
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Alectinib (Alecensa®) erfolgt zur adjuvanten Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit ALK+, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). Alectinib ist zugelassen zur adjuvanten Behandlung bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Tumoresektion. Der G-BA hat formal zwei Subgruppen gebildet und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu sehr unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
für adjuvante platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet	beobachtendes Abwarten	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-
für adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet	adjuvante Chemotherapie platinbasiert, + Vinorelbin platinbasiert, + Paclitaxel	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der ZVT ist unübersichtlich und entspricht nicht in allen Aspekten den Empfehlungen der Fachgesellschaften, der aktuell gültigen Stadieneinteilung und dem Stand der Versorgung.
 - Als hohes Rezidivrisiko klassifizieren wir Pat. in den resektablen Stadien IIA – IIIB. Dies schließt jetzt Pat. im Stadium pT2a (>4 cm) nach UICC8 ein. Die Subgruppenbildung für Pat. im Stadium IB ist obsolet. Der Begriff ‚im fortgeschrittenen Stadium‘ ist unpräzise.
 - In der adjuvanten, platinbasierten Therapie sind Vinorelbin und Pemetrexed äquieffektiv. Wegen der hohen Wirksamkeit von Pemetrexed beim ALK+ NSCLC in der fortgeschrittenen/metastasierten Situation wird Pemetrexed auch in der adjuvanten Situation in Kombination mit Cis- oder Carboplatin eingesetzt.
 - Taxane werden in der Versorgung für die adjuvante Chemotherapie nur selten eingesetzt, bei Paclitaxel wegen der Neurotoxizität, bei Docetaxel aufgrund der geringeren Wirksamkeit im Vergleich mit Pemetrexed. Die Aufnahme von Paclitaxel als ZVT bringt keinen Erkenntnisgewinn.
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten von ALINA, einer internationalen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie zur adjuvanten Therapie beim ALK+ NSCLC nach vollständiger Tumoresektion. Im Kontrollarm wurde vor allem Pemetrexed eingesetzt, gefolgt von Vinorelbin.
- Alectinib führte gegenüber platinbasierter Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der krankheitsfreien Überlebenszeit mit einer HR von 0,24.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war in beiden Studienarmen gleich. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten bei 5,5% im Alectinib- und 12,5% in der Kontrollarm auf.
- Die Lebensqualität im Gesamtstudienverlauf war in den beiden Studienarmen gleich. Während der adjuvanten Chemotherapie zeigte sich ein schlechterer mentaler Gesundheitszustand.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Alectinib in der Erstlinientherapie den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)).

Alectinib ist der neue Standard in der adjuvanten Therapie von Pat. mit ALK+ NSCLC nach vollständiger Resektion in kurativer Intention in den Stadien IIA-IIIB (UICC / TNM Version 8).

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Lungenkarzinome mit aktivierender EGFR-Mutation finden sich allerdings häufiger bei Nie- oder Wenigrauchern.

Die Behandlung des NSCLC erfolgt stadienabhängig [1, 2]. Basis der ersten Therapieentscheidung ist die klinische Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der lungenfunktionellen Reserve und Komorbiditäten. Nach einer Operation wird die weitere Therapie durch die Ergebnisse der pathologischen Untersuchungen und des Lymphknotenstatus bestimmt.

3. Stand des Wissens

Bei 4-5% aller Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder –inversion) mit Beteiligung des *ALK* Gens nachweisbar. Häufigster Translokationspartner ist *EML4*. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von ALK Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter, weiblichem Geschlecht und dem fehlenden Nachweis anderer, zielgerichtet therapierbarer Marker.

ALK translozierte NSCLC können eine thrombotische Diathese unklarer Ätiologie aufweisen, die frühzeitig erkannt und behandelt werden sollte. Die thrombotische Diathese wird vermutlich durch die effektive Therapie des NSCLC verbessert.

Zahlreiche randomisierte Studien wurden in den vergangenen 35 Jahren zur Verbesserung der Überlebensraten nach chirurgischer Resektion durchgeführt. Mit Bezug auf ALK+ NSCLC können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Adjuvante Chemotherapie führte in der Gesamtpopulation der Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom der Stadien II – III nach einer R0 Resektion zu einer signifikanten Steigerung der 5-Jahresüberlebensraten und kann auch im Stadium IB (UICC 7. Edition) mit zusätzlichen Risikofaktoren erwogen werden [3]. Nach Umsetzung der UICC 8. Edition in die Versorgung wird der Einsatz der adjuvanten Therapie im Stadium IB nur noch als Einzelfallentscheidung empfohlen.
- Allgemein ist der Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie nicht auf bestimmte Altersgruppen beschränkt. Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten für Pat. >75 Jahre vor.
- Die adjuvante Chemotherapie sollte 4 – 8 Wochen nach der Operation beginnen. Ein Vorteil ist nur belegt, wenn die Chemotherapie innerhalb von 60 Tagen nach der Operation begonnen wird.
- Die meisten Daten liegen für die Kombination von Cisplatin und Vinorelbin vor, gegeben über 4 Behandlungskurse [3]. Abhängig von Komorbidität, Nebenwirkungen und Zulassungsstatus können andere Cisplatin-haltige Kombinationen gewählt werden, z. B. mit Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin oder Pemetrexed [1, 2]. Aufgrund der hohen klinisch Effektivität von Pemetrexed in der metastasierten Situation, gestützt durch präklinische Daten, hat sich für die kleine Gruppe der Pat. mit ALK+ NSCLC eine Kombinationstherapie mit Pemetrexed + Platin in Deutschland etabliert und wird regelhaft eingesetzt.
- Der adjuvante Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren wird nicht regelhaft empfohlen. In einigen Studien zur (neo)adjuvanten Therapie beim NSCLC waren Pat. mit ALK+ NSCLC ausgeschlossen.

Alectinib ist ein kompetitiver und selektiver ALK-Inhibitor der zweiten Generation sowie ein Inhibitor von RET. Alectinib wird oral verabreicht. Daten zur Wirksamkeit in der adjuvanten Therapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Adjuvante Therapie mit Alectinib beim ALK+ NSCLC bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko

Studienname / Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
ALINA Wu, 2024 [4]	Stadium IB (≥4cm) - IIIA ALK positiv	Platinbasierte Chemotherapie	Alectinib	257	41,3 vs n.e. ^{5,7} 0,24 ⁶ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁷ 0,469 ⁵ n.s.

¹ N - Anzahl Pat.; ² KFÜ – krankheitsfreies Überleben, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁷ n. e. - nicht erreicht; ⁸ n.s. - nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Alectinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie bei Pat. mit NSCLC in den resektablen Stadien IIA-IIIIB (nach UICC8) und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Tumorresektion ist:

- für platinbasierte Therapie geeignet: adjuvante Chemotherapie, z. B. Cisplatin/Pemetrexed, alternativ Vinorelbin
- bei Kontraindikation gegen adjuvante Chemotherapie: abwartendes Verhalten und Nachsorge

4. 2. Studien

Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist ALINA, eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie. Eine Auflistung nach UICC8 zeigt diese Verteilung:

- IB 4,3%
- IIA 8,5%
- IIB 30,8%
- IIIA 50,8%
- IIIIB 5,4%

Eine Auflistung der adjuvanten Chemotherapie im Kontrollarm zeigt diese Verteilung:

- Pemetrexed 80,0%
- Vinorelbin 19,2%
- Gemcitabin 0,8%

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit / Krankheitsfreies Überleben

Die krankheitsfreie Überlebenszeit war der primäre Endpunkt von ALINA. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Zulassung am 26. Juni 2023 war die krankheitsfreie Überlebenszeit signifikant verlängert mit einer Hazard Ratio von 0,24. Die Rate an Hirnmetastasen lag bei 3,1% im Alectinib- vs 11,0% im Chemotherapie-Arm.

Die Anzahl an Todesfällen zum Datenschnitt war sehr niedrig. Zum Datenschnitt waren 6 Pat. verstorben.

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

4. 3. 2. 1. Nebenwirkungen

Die Daten zu den Nebenwirkungen entsprechen weitgehend denen aus den Studien zum Einsatz von Alectinib bei der metastasierten Erkrankung. Eine gute Übersicht gibt die Primärpublikation, siehe Tabelle 3:

Tabelle 3: Nebenwirkungen [4]

Table 2. Adverse Events Occurring in at Least 10% of Patients in Either Trial Group (Safety-Evaluable Population).*

Adverse Event	Alectinib (N = 128)		Chemotherapy (N = 120)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	126 (98.4)	38 (29.7)	112 (93.3)	37 (30.8)
Nausea	10 (7.8)	0	87 (72.5)	5 (4.2)
Creatine kinase increased	55 (43.0)	8 (6.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
Constipation	54 (42.2)	1 (0.8)	30 (25.0)	1 (0.8)
Aspartate aminotransferase increased	53 (41.4)	1 (0.8)	6 (5.0)	0
Alanine aminotransferase increased	43 (33.6)	2 (1.6)	11 (9.2)	0
Blood bilirubin increased	43 (33.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	0
Decreased appetite	7 (5.5)	0	35 (29.2)	1 (0.8)
Covid-19	37 (28.9)	0	1 (0.8)	0
Myalgia	36 (28.1)	1 (0.8)	2 (1.7)	0
Anemia	30 (23.4)	0	31 (25.8)	1 (0.8)
Vomiting	9 (7.0)	0	30 (25.0)	2 (1.7)
Alkaline phosphatase increased	32 (25.0)	0	4 (3.3)	0
White-cell count decreased	2 (1.6)	0	23 (19.2)	4 (3.3)
Neutrophil count decreased	3 (2.3)	0	21 (17.5)	12 (10.0)
Asthenia	14 (10.9)	0	19 (15.8)	3 (2.5)
Neutropenia	2 (1.6)	0	19 (15.8)	10 (8.3)
Creatinine increased	19 (14.8)	1 (0.8)	6 (5.0)	0
Cough	19 (14.8)	1 (0.8)	4 (3.3)	0
Fatigue	18 (14.1)	1 (0.8)	16 (13.3)	2 (1.7)
Rash	18 (14.1)	1 (0.8)	7 (5.8)	0
Malaise	6 (4.7)	0	16 (13.3)	0
Weight increased	17 (13.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Diarrhea	16 (12.5)	1 (0.8)	10 (8.3)	1 (0.8)
Headache	14 (10.9)	0	8 (6.7)	0
Dyspnea	13 (10.2)	1 (0.8)	3 (2.5)	0
Dysgeusia	13 (10.2)	0	3 (2.5)	0
Edema, peripheral	13 (10.2)	0	1 (0.8)	0

* The safety-evaluable population included patients who underwent randomization and received any amount of alectinib or chemotherapy. Adverse events are listed according to *Medical Dictionary for Regulatory Activities* preferred term. The median duration of treatment was 23.9 months in the alectinib group and 2.1 months in the chemotherapy group. No grade 5 events were observed. Multiple occurrences of the same adverse event in an individual patient are counted only once. Covid-19 denotes coronavirus disease 2019.

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war in den beiden Studienarmen gleich hoch. Häufiger im Alectinib-Arm traten eine CK-Erhöhung und Obstipation auf. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten bei 5,5% im Alectinib- und 12,5% im Chemotherapie-Arm auf.

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

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Fragebogens SF-36v2 erhoben. Hier zeigten sich im Gesamtstudienverlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird die Auswertung der Lebensqualität auf 12 Wochen, entsprechend der Dauer der adjuvanten Chemotherapie begrenzt. In diesem Zeitraum zeigt sich ein Vorteil zugunsten des mentalen Gesundheitszustandes für den Alectinib-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG fokussiert auf Verfahrensfragen. Vollständig fehlt die kritische Auseinandersetzung mit Paclitaxel als ZVT. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Pat.-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Alectinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [5].

ESMO-MCBS v1.1 Alectinib Erstlinientherapie: A

6. Kombinationstherapie

Alectinib wird in der adjuvanten Situation als Monotherapie, nicht in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln eingesetzt.

7. Diskussion

Die jetzt vorliegenden Daten sind beeindruckend. Eine Senkung des Rezidivrisikos um 76% im beobachteten Zeitraum wird in der adjuvanten Therapie solider Tumoren nur selten erreicht. Insbesondere auch die Daten der Senkung des ZNS-Rezidivrisikos sind mit 79% im beobachteten Zeitraum eindrucksvoll. Im Kontext dieser erneuten Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie aus einer Kombination platinbasierter Chemotherapie mit Paclitaxel entspricht nicht der Versorgung und nicht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Hauptgrund ist die erhöhte Neuropathie-Rate bei Einsatz von Paclitaxel. Diese lang anhaltende, manchmal irreversible Nebenwirkung hat insbesondere bei Therapien in kurativer Intention einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität. Soweit uns bekannt, ist Paclitaxel in der adjuvanten Therapie des NSCLC formal nicht zugelassen.

Sinnvoll wäre die Aufnahme von Pemetrexed, da dieser Antimetabolit eine gute Wirksamkeit beim nicht-plattenepithelialen NSCLC und insbesondere beim ALK+ NSCLC hat. In ALINA wurde Pemetrexed von den Behandlern bevorzugt. Allerdings liegt formal in Deutschland keine Zulassung in der adjuvanten Situation vor. Die Wirksamkeit von Pemetrexed entspricht der Wirksamkeit von Vinorelbin bei „all-comern“, d. h. ohne molekulare Differenzierung.

In einer randomisierten Phase-III-Studie bei 783 Pat. der Stadien II – IIIA zum Vergleich von platinbasierter Therapie mit Pemetrexed vs Vinorelbin zeigte sich auch in der Langzeitanalyse kein signifikanter

Unterschied zwischen den beiden Studienarmen in der Gesamtüberlebenszeit. [6]. Auch beim krankheitsfreien Überleben war der Unterschied zwischen den beiden Studienarm nicht signifikant unterschiedlich, allerdings mit einem Trend zu einer etwas höheren Überlebensrate bei Einsatz von Pemetrexed. Das ist relevant bei Bewertung des Kontrollarms in ALINA.

In der Zulassungstudie von Crizotinib (Erstgenerations-ALK-Inhibitor) waren die Vergleichstherapien Docetaxel und Pemetrexed, wobei Pemetrexed deutlich besser als Docetaxel wirkte. Prospektiv randomisierte Daten für den Einsatz von Vinorelbin vs. Pemetrexed beim ALK+ NSCLC in der Adjuvanz liegen allerdings nicht vor. Eine Japanische randomisierte Studie konnte die Vergleichbarkeit von Cisplatin und Pemetrexed gegenüber Cisplatin und Vinorelbin in der adjuvanten Therapie zeigen [6].

Klinische Stadien

Die Probleme der Auswirkungen von Änderungen in Klassifikationen wurde beim NSCLC in den letzten Jahren wiederholt thematisiert. Wir schlagen vor, die Bewertung auf Pat. in den resektablen Stadien IIA – IIIB (UICC / TNM Version 8) zu begrenzen, entsprechend den aktuellen Leitlinien.

Endpunkte – Gesamtüberlebenszeit

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Überlebensrate in beiden Studienarmen identisch, bei (erfreulich) niedriger Todesfallrate. Hier zeigt sich im Kontrollarm die hohe Wirksamkeit der zugelassenen ALK-Inhibitoren auch in der metastasierten Situation.

Endpunkte – Lebensqualität

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird die Auswertung der Lebensqualität auf 12 Wochen, entsprechend der Dauer der adjuvanten Chemotherapie begrenzt. Hier zeigt sich ein Vorteil zugunsten des mentalen Gesundheitszustandes

Probleme der Auswirkungen von Änderungen in Klassifikationen wurde beim NSCLC in den letzten Jahren wiederholt thematisiert. Wir schlagen vor, die Bewertung auf Pat. in den resektablen Stadien IIA – IIIB zu begrenzen, entsprechend den aktuellen Leitlinien.

Dauer der adjuvanten Therapie

Offen ist die Frage nach der optimalen Dauer einer adjuvanten Therapie mit Alectinib. Die Dauer der adjuvanten Therapie in ALINA betrug 2 Jahre.

Alectinib ist der neue Standard in der adjuvanten Therapie von Pat. mit ALK+ NSCLC nach vollständiger Resektion in kurativer Intention in den Stadien IIA-IIIB (UICC / TNM Version 8)

8. Literatur

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. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. J Thorac Oncol

5:220-228, 2010. PMID: [20027124](#)

4. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS et al.: Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: N Engl J Med 390_1265-1276, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2310532](#)
5. [ESMO-MCBS for Solid Tumours | ESMO](#)
6. Kenmotsu H, Yamamoto N, Misumi T et al.: Five-Year Overall Survival Analysis of the JIPANG Study: Pemetrexed or Vinorelbine Plus Cisplatin for Resected Stage II-III A Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 41:5242-5246, 2023. DOI: [10.1200/JCO.23.00179](#)

Stellungnehmer

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