



DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. November 2024

Stellungnahme zur frühen Nutzenbewertung

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

Osimertinib (NSCLC mit EGFR-Mutationen, Erstlinie, Kombinationstherapie)

veröffentlicht am 1. November 2024

Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1082

IQWiG Bericht Nr. 1874

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Osimertinib (Tagrisso®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Ansprechrare
 4. 3. 2. 2. Nebenwirkungen
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Osimertinib (Tagrisso®) in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren *EGFR*-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, ist ein weiteres Verfahren in dieser Indikation. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Afatinib bei Pat. mit <u>del19</u> oder Osimertinib	beträchtlich	Hinweis	geringer	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wirkt etwas erratisch. Empfohlen werden, in Übereinstimmung mit den Zulassungen:
 - Del19: Osimertinib oder Afatinib oder Dacomitinib
 - L858R: Osimertinib oder Dacomitinib oder anderer TKI

Der präferierte Standard für diese ‚Common Mutations‘ ist Osimertinib wegen des Überlebensvorteils gegenüber Erst-Generations-TKI und der besseren Verträglichkeit gegenüber Zweit-Generations-TKI.

- Basis der erneuten Nutzenbewertung ist FLAURA-2, eine internationale, randomisierte Phase-III-Studie zur Therapie von NSCLC-Pat. mit Nachweis der *EGFR*-Mutationen *del19* und *L858R* und fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.
- In FLAURA-2 führte die Kombination von Osimertinib mit Chemotherapie gegenüber Osimertinib zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,62; $p < 0,0001$). Auch in der Gesamtüberlebenszeit zeigte sich ein Unterschied, er erreichte aber nicht das präspezifizierte Signifikanzniveau (HR 0,75; $p = 0,028$). In der Subgruppe von Pat. mit ZNS Metastasierung war der Unterschied in der progressionsfreien Überlebenszeit am deutlichsten (HR 0,47).
- Die Rate unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war in der Kombination mit 64 vs 27% mehr als doppelt so hoch als in der Kontrolle.
- Die stärkeren Nebenwirkungen in der Kombination zeigten sich auch in den Analysen zur Lebensqualität: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und finanzielle Schwierigkeiten.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält die Kombinationstherapie den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). Allerdings wurden in dieser Bewertung auf der Basis der Primärpublikation die im Dossier präsentierten Daten zur Gesamtüberlebenszeit nicht berücksichtigt.

Die Kombination von Osimertinib mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie verbessert das progressionsfreie Überleben, ist aber auch mit einer Erhöhung der Rate schwerer Nebenwirkungen belastet. Die Kombination ist vor allem bei Pat. mit ZNS Metastasen indiziert.

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 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

EGFR Mutationen werden in Deutschland bei 10-15% der Pat. mit NSCLC nachgefunden. Für die Therapie 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. Entscheidend für die Wirksamkeit sind der TKI selbst und die Art der Mutation [3]. TKI sind wirksamer als Platin-basierte Chemotherapie und mit weniger Nebenwirkungen belastet.

Exon 19 Deletionen und L858R-Mutationen stellen die häufigsten, aktivierenden EGFR Aberrationen dar und werden als ‚Common Mutations‘ bezeichnet. In den relevanten Zulassungsstudien wurden Pat. mit diesen beiden Mutationen zusammengefasst, obwohl es Unterschiede zwischen diesen beiden Populationen gibt. Pat. mit *del19* haben die längste Remissionsdauer und die längste Überlebenszeit. L858R Mutationen in Exon 21 sind die zweithäufigste, aktivierende EGFR Aberration. Die den Therapieempfehlungen zugrundeliegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden (alphabetische Reihenfolge der Wirkstoffe):

- Die Wirksamkeit von Afatinib wurde in den Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 untersucht. In LUX-Lung 3 führte Afatinib gegenüber Platin-basierter Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,47; p=0,001) [4]. In LUX-Lung 7 führte Afatinib gegenüber Gefitinib zur Steigerung der Remissionsraten von 56 auf 70% und zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,73; p=0.0073) [5], nicht der ÜLZ.
- In der randomisierten Studie ARCHER 1050 bei Pat. mit *del19* oder L858R führte Dacomitinib in der Erstlinientherapie gegenüber Gefitinib zur Verlängerung der PFÜt (HR 0,59; p<0,001) und der ÜLZ (HR 0,76; p=0,044) [6]. Daten zum direkten Vergleich von Dacomitinib gegenüber Osimertinib oder Afatinib liegen nicht vor.
- In der randomisierten FLAURA-Studie führte Osimertinib in der Erstlinientherapie gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,46; p<0,001) und der ÜLZ (HR 0,80; p = 0,046). Der Überlebensvorteil für Pat. mit *del19* war besonders ausgeprägt mit HR 0,68. Auch war der relative Unterschied zugunsten von Osimertinib in der kaukasischen Population höher als in der asiatischen Population [7].

Zwei prospektiv randomisierte Studien aus Indien und Japan hatten bereits den Stellenwert der Kombinationstherapie von EGFR TKI der ersten Generation mit Chemotherapie geprüft, und kamen zu einem statistisch signifikanten PFS und Überlebensvorteil. Diese Daten führten nicht zur Zulassung in Deutschland, auch vor der Hintergrund der fraglichen Übertragbarkeit der Daten in das deutsche Gesundheitssystem.

Auch NSCLC mit EGFR ‚Common Mutations‘ sind chemosensibel. Das ist die Rationale für die Kombination von Osimertinib mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie. Daten zur randomisierten Studie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Randomisierte Studie zur Kombination von Osimertinib mit Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen / metastasierten NSCLC mit EGFR Common Mutations

Studie / Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁵)	ÜLZ ⁴ (HR ⁵)
FLAURA 2 Planchard, 2023 [8]	lokal fortgeschritten, metastasiert <i>del19</i> oder <i>L858R</i>	Osimertinib	Osimertinib + Chemotherapie	557	75,5 vs 83,2 ⁶	16,7 vs 25,5 0,62 ⁶ p < 0,0001	36,7 vs n.e. ⁸ 0,75 p = 0,028

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

4. Dossier und Bewertung von Osimertinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Geeignete Vergleiche für die Erstlinientherapie von Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC Stadien IB-III A (IB-III B(N2) UICC8) mit Nachweis von Common Mutations sind:

- Del19: Osimertinib oder Afatinib oder Dacomitinib
- L858R: Osimertinib oder Dacomitinib oder anderer TKI

In der Versorgung ist ein Vergleich gegenüber Osimertinib sinnvoll. Osimertinib ist als Standardtherapie bei common EGFR Mutationen in Deutschland etabliert.

Die Wahl der Chemotherapie auf Platin-Basis in Kombination mit Pemetrexed ist angemessen. Pemetrexed wird empfohlen bei nicht-plattenepithelalem NSCLC, diese Histologie war Einschlusskriterium von FLAURA-2.

4. 2. Studien

Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist FLAURA-2, eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie. Die Auswertung im Dossier beruht auf dem präspezifizierten Datenschnitt vom 3. 4. 2023 und einem von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitt vom 8. 1. 2024. Der Anteil von Pat. mit metastasierter Erkrankung lag bei 96%, der Anteil von Pat. mit ZNS-Metastasen bei 41%.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8], die Daten zum Gesamtüberleben waren dort nicht enthalten.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC. Sie war einer der sekundären Endpunkte von FLAURA-2. In der Auswertung für das Dossier fand sich eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zugunsten der Kombination von Osimertinib mit Chemotherapie (HR 0,75; p=0,028). Das für diesen Analysezeitpunkt präspezifizierte Signifikanzniveau wurde nicht erreicht.

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

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Ansprechrate

Das progressionsfreie Überleben war primärer Studienendpunkt. Die Chemotherapie führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung mit einer HR von 0,62 ($p < 0,0001$, Median 8,8 Monate). Die Ansprechrate wurde durch die Chemotherapie von 76 auf 83% gesteigert. Die Rate kompletter Remissionen lag bei (<)1% [8].

4. 3. 2. 2. Nebenwirkungen

Die Daten zu den Nebenwirkungen sind übersichtlich in der Primärpublikation zusammengefasst, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [8]

Event	Osimeritinib + Platinum–Pemetrexed (N = 276)					Osimeritinib Monotherapy (N = 275)				
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemia	128 (46)	30 (11)	43 (16)	55 (20)	0	22 (8)	15 (5)	6 (2)	1 (<1)	0
Diarrhea	120 (43)	83 (30)	29 (11)	8 (3)	0	112 (41)	89 (32)	22 (8)	1 (<1)	0
Nausea	119 (43)	81 (29)	34 (12)	4 (1)	0	28 (10)	22 (8)	6 (2)	0	0
Decreased appetite	85 (31)	49 (18)	28 (10)	8 (3)	0	26 (9)	18 (7)	6 (2)	2 (1)	0
Constipation	81 (29)	60 (22)	20 (7)	1 (<1)	0	28 (10)	23 (8)	5 (2)	0	0
Rash	77 (28)	55 (20)	21 (8)	1 (<1)	0	57 (21)	46 (17)	11 (4)	0	0
Fatigue	76 (28)	45 (16)	23 (8)	8 (3)	0	26 (9)	24 (9)	1 (<1)	1 (<1)	0
Vomiting	73 (26)	50 (18)	20 (7)	3 (1)	0	17 (6)	13 (5)	4 (1)	0	0
Stomatitis	68 (25)	40 (14)	27 (10)	1 (<1)	0	50 (18)	32 (12)	17 (6)	1 (<1)	0
Neutropenia	68 (25)	4 (1)	27 (10)	30 (11)	7 (3)	9 (3)	3 (1)	4 (1)	2 (1)	0
Paronychia	65 (24)	28 (10)	35 (13)	2 (1)	0	73 (27)	37 (13)	35 (13)	1 (<1)	0
Neutrophil count decrease	62 (22)	5 (2)	26 (9)	25 (9)	6 (2)	16 (6)	6 (2)	8 (3)	2 (1)	0
Covid-19†	57 (21)	23 (8)	31 (11)	2 (1)	0	39 (14)	18 (7)	21 (8)	0	0
ALT increase	56 (20)	36 (13)	16 (6)	4 (1)	0	21 (8)	17 (6)	3 (1)	1 (<1)	0
Platelet count decrease	51 (18)	19 (7)	11 (4)	18 (7)	3 (1)	19 (7)	18 (7)	1 (<1)	0	0
Thrombocytopenia	51 (18)	19 (7)	13 (5)	16 (6)	3 (1)	12 (4)	6 (2)	3 (1)	3 (1)	0
Dry skin	50 (18)	43 (16)	7 (3)	0	0	66 (24)	62 (23)	4 (1)	0	0
AST increase	48 (17)	42 (15)	5 (2)	1 (<1)	0	13 (5)	12 (4)	0	1 (<1)	0
Blood creatinine increase	46 (17)	33 (12)	13 (5)	0	0	12 (4)	10 (4)	2 (1)	0	0
White-cell count decrease	44 (16)	7 (3)	28 (10)	8 (3)	1 (<1)	18 (7)	9 (3)	8 (3)	1 (<1)	0
Peripheral edema	42 (15)	33 (12)	9 (3)	0	0	12 (4)	9 (3)	3 (1)	0	0

* Safety analyses included all the patients who received at least one dose of trial treatment (safety analysis set), according to the treatment received. Each patient has been represented only with the maximum reported Common Terminology Criteria for Adverse Events grade for each preferred term. Listed are adverse events from any cause according to preferred term that were reported in at least 15% of patients in either group. Adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 28 days after the discontinuation of treatment but before the start of a subsequent anticancer therapy are reported. ALT denotes alanine aminotransferase, and AST aspartate aminotransferase.

† One patient in the group that received osimeritinib plus platinum–pemetrexed died from coronavirus disease 2019 (Covid-19).

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag im Chemotherapie-Arm mit 64% signifikant höher als in der Kontrolle mit 27%. Die Anzahl Therapie-assoziiertes Todesfälle lag bei 5 im Chemotherapie- und bei 1 im Kontrollarm. Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren ebenfalls höher im Chemotherapiearm mit 11 vs 5%.

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

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13, PGIS sowie des EQ-5D VAS erhoben. Hier zeigten sich in den Symptomskalen Unterschiede zuungunsten des Chemotherapie-Arms bei Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und finanziellen Schwierigkeiten.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist ausführlich. Ein Schwerpunkt der Diskussion ist die Folgetherapie, die von den Methodikern als nicht adäquat bewertet wird. Hintergrund ist, dass ein Teil der Pat. im Kontrolltermin über den Progress hinaus mit Osimertinib behandelt wurde. Das entspricht der Versorgungsrealität. Viele Pat. sind trotz bildgebendem Progress weiterhin klinisch asymptomatisch. Da die Umstellung auf eine Chemo- oder Immunchemotherapie mit mehr und mit stärkeren Nebenwirkungen belastet ist, kann die Einleitung dieser Folgetherapie bis zum Auftreten eines klinischen Progresses verzögert werden.

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 Osimertinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9].

ESMO-MCBS v1.1 Osimertinib Erstlinientherapie: 3

In dieser Bewertung auf der Basis der Primärpublikation wurden die im Dossier präsentierten Daten zur Gesamtüberlebenszeit noch nicht berücksichtigt.

6. Kombinationstherapie

Osimertinib wird in dieser Studie als Kombination mit Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed eingesetzt, nicht mit anderen, neuen, antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln.

7. Diskussion

Die Rationale der Studie FLAURA-2 ist nachvollziehbar. Die Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Pemetrexed ist bei Pat. mit *EGFR* Common Mutations wirksam. Entsprechend ist es naheliegend, sie in Kombination zu Osimertinib zu evaluieren.

Wirksamkeit

Die Kombination von Osimertinib mit Chemotherapie steigert die Remissionsrate und verlängert die Zeit bis zum Progress. Die weit überwiegende Zahl der Remissionen war partiell. Das primäre Studienziel wurde durch die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht.

In der Subgruppen-Analyse war der Unterschied zugunsten des Chemotherapie-Arms am deutlichsten bei Pat. mit ZNS-Metastasen (HR 0,47).

Im Datenschnitt vom Januar 2024 zeigte sich auch ein Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zugunsten des Chemotherapie-Arms. Dennoch erscheinen diese Daten noch unreif. Die mediane Nachbeobachtungszeit von 31 Monaten ist noch nicht ausreichend für eine abschließende Bewertung.

Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag im Chemotherapie-Arm mehr als doppelt so hoch als in der Kontrolle. Das Spektrum entsprach den Nebenwirkungen der eingesetzten Zytostatika.

Diese Nebenwirkungen sind belastend und schränken die Lebensqualität der Pat. ein. Die Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers, dass „Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und finanzielle Schwierigkeiten ... nicht klinisch relevant“ sind, ist nicht nachzuvollziehen.

Die Kombination von Osimertinib mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie verlängert die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit. Angesichts der höheren Nebenwirkungsrate durch die Chemotherapie sehen wir die Indikation für die Kombination vor allem bei Pat. mit ZNS-Metastasen.

7. Literatur

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2024. <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. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J et al.: Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 34:339-357, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.12.009](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009)
4. Sequist LV, Yang J C-H, Ymamoto N 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, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2012.44.2806](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806)
5. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K et al.: Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. Ann Oncol 28:270-277, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdw611](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw611)
6. Mok TS, Cheng Y, Zhou X et al.: Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. J Clin Oncol 36:2244-2250, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2018.78.799](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.799)
7. 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)
8. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y et al.: Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 389:1935-1948, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2306434](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306434)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD 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), Klinik und Poliklinik, Essen), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt), Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) und Prof. Dr. Jürgen Wolf (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn) erarbeitet.