

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

22. April 2016

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V

Crizotinib

veröffentlicht am 1. April 2016

Vorgangsnummer 2016-01-01-D-205

IQWiG Bericht Nr. 378

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Crizotinib (Xalkori®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Der Bericht zu Crizotinib ist bereits die dritte Nutzenbewertung eines onkologischen Arzneimittels für Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Nach der vorhergehenden Zulassung für die Zweitlinientherapie wurde Crizotinib jetzt zugelassen für die Therapie von bisher nicht systemisch behandelten Patienten. Der G-BA hat zwei Subgruppen nach dem Allgemeinzustand der Patienten gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Als zweckmäßige

Geschäftsführender Vorsitzender **Vorsitzender** **Mitglied im Vorstand** **Mitglied im Vorstand**
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer Prof. Dr. med. Michael Hallek Prof. Dr. med. Diana Lüftner Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

Vergleichstherapie hat der G-BA für Patienten im ECOG Status 0/1 eine platinhaltige Therapie in Kombination mit einem sogenannten Drittgenerationszytostatikum festgelegt, für Patienten im ECOG Status 2 alternativ zur platinbasierten Kombinationstherapie eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt für die Patienten in gutem Allgemeinzustand die Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens für die Gesamtpopulation und einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten ≥ 65 Jahre. Für Patienten im ECOG Status 2 werden keine Angaben gemacht, auch nicht zum Ausmaß eines möglichen Zusatznutzens. Das IQWiG hat aus formalen Gründen nur einen kurzen Bericht ohne detaillierte, endpunktbezogene Analysen erstellt.

Crizotinib ist ein hochwirksames Medikament bei Patienten mit nicht-kleinzelligem, ALK-positivem Lungenkarzinom. Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien entspricht den Empfehlungen aktueller Leitlinien und der klinischen Realität in Deutschland.
- Basis der Zulassung ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Crizotinib und einer Chemotherapie, bestehend aus Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin.
- Die Remissionsrate unter Crizotinib liegt bei 75%. Eine derart hohe Remissionsrate wurde bisher durch keine systemische Therapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erreicht.
- Crizotinib führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Chemotherapie. Zwischen den beiden platinbasierten Patientenpopulationen im Chemotherapiearm fanden sich keine Unterschiede.
- Die Überlebenszeit ist in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich, allerdings fand bei 70,2% der Patienten im Chemotherapie-Arm ein Switching zu Crizotinib statt. Der pharmazeutische Unternehmer berechnet einen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit zugunsten von Crizotinib für Patienten ≥ 65 Jahre. Eine solche Unterscheidung entspricht nicht der klinischen Realität, in der nicht das kalendarische sondern das biologische Alter relevant für Therapieentscheidungen ist. Das Design der Zulassungsstudie war nicht dazu geeignet, Unterschiede in sekundären Endpunkten für Subgruppen nachzuweisen. Es fehlen auch detaillierte Angaben zur Postprogressionstherapie in den verschiedenen Altersgruppen.
- Crizotinib führt zur Verbesserung der Lebensqualität, sowohl in den allgemeinen Parametern als auch in den Lungenkarzinom-spezifischen Belastungen. Allerdings ist die Darstellung der Erfassung der Lebensqualität im Dossier nicht vollständig.
- Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren unter Crizotinib selten. Einzige Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Crizotinib- als im Chemotherapiearm auftrat, war eine Erhöhung der Transaminasen.
- Zur Bewertung eines Zusatznutzens bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand liegen keine ausreichenden Daten vor.

Aufgrund der hohen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit ist Crizotinib die Therapie der Wahl für Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweihäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren [1]. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Die Prognose der Patienten wird vom Stadium, dem Genotyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt.

Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem relevanten Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Für die große Mehrzahl von Patien-

ten im Stadium IIIB/IV hat die Therapie einen palliativen Anspruch mit den Zielen der Linderung von Symptomen und einer Verlängerung der Überlebenszeit. Prädiktive Parameter sind Histologie und genetische Aberrationen. Zur Behandlung stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren, Kinase-Inhibitoren, Immunonkologika und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung. Trotz der Fortschritte der letzten 10 Jahre ist die krebsspezifische Mortalität des Lungenkarzinoms mit über 80% weiterhin sehr hoch.

Über viele Jahre wurde die medikamentöse Tumorthherapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. Die präzisere Diagnostik auf der Basis histologischer und genetischer Marker hat die Therapiealgorithmen grundlegend geändert. Die aktuelle Leitlinie der DGHO trägt diesem Wissensstand Rechnung, siehe Abbildung 1 [2], in guter Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen [3].

Für ALK-positive Lungenkarzinome wird für die Erstlinientherapie jetzt Crizotinib empfohlen, gefolgt von Ceritinib in der Zweit- und platinhaltiger Chemotherapie in der Drittlinientherapie.

3. Stand des Wissens

Bei 4-5% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder –inversion) mit Beteiligung des *ALK* Gens nachweisbar [4]. 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 und dem fehlenden Nachweis von aktivierenden EGFR Mutationen.

Als erster, spezifischer ALK-Inhibitor wurde Crizotinib Ende 2012 für die Zweitlinientherapie von der EMA zugelassen [5, 6]. Inzwischen stehen weltweit bereits zwei spezifische ALK-Inhibitoren der zweiten Generation zur Verfügung: Ceritinib und Alectinib. Ceritinib wurde im April 2014 von der FDA und im Mai 2015 von der EMA zugelassen. Alectinib ist in Japan zugelassen, in Deutschland besteht derzeit ein Compassionate Use Programm. Ergebnisse klinischer Studien zu gezielten ALK-Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Gezielte Inhibitoren bei Patienten mit ALK+ NSCLC

Erstautor / Jahr	Risiko-gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Shaw, 2013 [5]	Zweitlinie	Docetaxel oder Pemetrexed	Crizotinib	347	20 vs 65 ⁸ p < 0,0001	3,0 vs 7,7 0,49 ¹⁰ p < 0,0001	22,8 vs 20,3 1,02 n. s. ⁹
Solomon, 2014 [7]	Erstlinie	Pemetrexed/ Cisplatin oder Pemetrexed/ Carboplatin	Crizotinib	343	45 vs 74 p < 0,0001	7,0 vs 10,9 0,454 p < 0,0001	n. s.
Shaw, 2014	Zweitlinie,		Ceritinib	80	56	6,9	

[8]	nach Crizotinib						
Shaw, 2016 [10]	Zweitlinie, nach Crizotinib		Alectinib	87	48	8,9	

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet, PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; ⁷ Therapie: Cer - Ceritinib, Cis - Cisplatin, Cri - Crizotinib, Doc - Docetaxel, Pem - Pemetrexed; ⁸ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁹ n. s. - nicht signifikant; ¹⁰ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ¹¹ n.e. - Median nicht erreicht; ¹² mut+ - nicht mutiert, mut- - mutiert;

Auf der Basis der zweiten, randomisierten Phase-III-Studie wurde Crizotinib im August 2014 von FDA und im November 2015 von der EMA zur Erstlinientherapie von Patienten mit ALK+ NSCLC zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Crizotinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung des G-BA entspricht dem Stand des Wissens, den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien und der Behandlungsrealität in Deutschland. Eine zusätzliche Alternative bei Patienten im ECOG Status 2 ist Best Supportive Care.

Eine kritische Frage ist die Äquieffektivität der Platinderivate Cisplatin und Carboplatin in den Kombinationstherapien. Carboplatin führte in einer großen Metaanalyse von 2006 zu einer signifikant niedrigeren Remissionsrate gegenüber Cisplatin (24 vs 30%), aber zu keinem Unterschied im Gesamtüberleben [10]. Diese Analyse schloss allerdings Pemetrexed nicht ein, außerdem existiert keine separate Analyse von molekularen Subgruppen für diese Fragestellung. Die Äquieffektivität von Cisplatin und Carboplatin in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberlebenszeit wird in einer neueren Cochrane Analyse von 2013 bestätigt [11]. Die Wahl des jeweiligen Platinderivates richtet sich heute vor allem an der zu erwartenden Toxizität. Sie begrenzt sich nicht auf Neuro- und Nephrotoxizität bei Cisplatin, sondern berücksichtigt auch weitere belastende Nebenwirkungen wie höheres Risiko für Übelkeit und Erbrechen (Cisplatin), Ototoxizität (Cisplatin) und Hämatotoxizität (Carboplatin). Die Entscheidung wird gemeinsam von Arzt und Patient getroffen.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist PROFILE 1014, eine internationale, randomisierte, offene, multi-zentrische Phase-III-Studie bei 343 Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die bisher keine systemische Therapie erhalten hatten. Switching vom Kontroll- in den Crizotinib-Arm bei Krankheitsprogress war im Protokoll vorgesehen. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. In beiden Studienarmen war die mediane Gesamtüberlebenszeit zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 6 Monaten lag im

Crizotinib-Arm mit 83,5% etwas höher als mit 78,6% im Chemotherapiearm. Nach einem Jahr waren die Überlebensraten mit 68,6% im Crizotinib-Arm und 65,3% im Chemotherapiearm gleich.

Der Verlauf der Überlebenskurven lässt erkennen, dass die Gesamtüberlebenszeit der Patienten in beiden Studienarmen erfreulich lang ist. Im Dossier und in der Publikation wird angegeben, dass 70,2% der Patienten bei Progress von Chemotherapie zu Crizotinib wechselten (Switching). Angesichts der hohen Wirksamkeit von Crizotinib beeinflusst dieses, aus ethischer Sicht und aus Sicht der europäischen Zulassung sinnvolle Switching die Differenz zwischen den beiden Studienarmen. Die Zahl der Patienten, die von Crizotinib zu Chemotherapie wechselten, ist dem Dossier nicht zu entnehmen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinen Berechnungen eine Effektmodifikation für den Faktor Alter (<65 Jahre vs ≥65 Jahre) festgestellt, $p=0,025$. Dabei findet sich bei den jüngeren Patienten kein Unterschied zwischen den Therapiearmen, bei den älteren Patienten ist der Unterschied signifikant zugunsten von Crizotinib (HR 0,31; $p=0,014$). Der Unterschied ist interessant, wegen fehlender Vollständigkeit der Daten zur Postprogressionstherapie aber schwer zu interpretieren. In Leitlinien wird für Patienten unter bzw. über 65 Jahren keine unterschiedliche Therapie empfohlen. Entscheidend ist bei den Patienten nicht das kalendarische, sondern das biologische Alter. Methodisch ist anzumerken, dass die Zulassungsstudie nicht darauf angelegt war, Unterschiede in einzelnen Altersgruppen nachzuweisen. Der vom pharmazeutischen Unternehmer festgestellte „Beleg“ wird durch den p-Wert von 0,025 begründet. Diese Schwelle ist zwar in der Methodik des IQWiG festgelegt, in sich aber nicht validiert und auch nicht allgemein akzeptiert.

Angesichts des in Deutschland bereits zugelassenen, weiteren ALK-Inhibitors Ceritinib und weiterer Kandidaten für die Zweit- und Drittlinientherapie wird die Erfassung des Endpunktes Gesamtüberlebenszeit zunehmend schwierig.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Das mediane, progressionsfreie Überleben war mit 10,9 Monaten im Crizotinib-Arm versus 7,0 Monaten im Kontrollarm statistisch signifikant (HR 0,45; $p<0,001$) und klinisch relevant verlängert.

Etwa 54% der Patienten im Kontrollarm erhielten eine Cisplatin-haltige, 46% eine Carboplatin-haltige Kombinationstherapie. Zwischen den beiden Gruppen gab es nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers und in der Publikation keine Unterschiede im Ansprechen auf die Therapie.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate wurde durch Crizotinib gegenüber dem Kontrollarm absolut um etwa 30% erhöht. Eine Remissionsrate von 75% wird bisher durch keine systemische Therapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erreicht.

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

Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurde der EORTC QLQ30- und der krankheitsspezifische QLQ-LC13-Fragebogen eingesetzt. Eine übersichtliche Darstellung der Rücklaufquote von Fragebögen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten fehlt im Dossier.

Die zusammenfassenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers zeigen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität unter Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie, sowohl im körperlichen, im emotionalen als auch im sozialen Bereich. Im Einzelnen fanden sich unter Crizotinib

auch Verbesserungen bei den Symptomen Schmerz, Luftnot und Husten, die charakteristisch für Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom sind.

Subgruppenanalysen weisen auf eine deutlichere Verbesserung von Parametern der Lebensqualität im Vergleich von Crizotinib vs Cisplatin als im Vergleich von Crizotinib vs Carboplatin hin.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten und häufiger im Crizotinib-Arm auftraten, war eine Erhöhung der Transaminasen (14%). Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten und häufiger im Chemotherapie-Arm auftraten, waren Neutropenie (15%), Anämie (9%) und Thrombozytopenie (7%).

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist dünn. Aus formalen Gründen mit Kritik an der Indikation zum Einsatz von Carboplatin im Chemotherapie-Arm wird eine umfassende Analyse der Daten abgelehnt. Diese Begründung ist aus klinischer Sicht nicht nachvollziehbar. Carboplatin ist eine Alternative zu Cisplatin, der Einsatz wird individuell aufgrund von Komorbidität und Patientenpräferenzen entschieden. Das Verhältnis der Verteilung von Cis- und Carboplatin in der Zulassungsstudie entspricht in etwa der Behandlungsrealität in Deutschland

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Crizotinib führt zu einer Steigerung der Remissionsrate, einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu einer Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Chemotherapie. Der Einfluss auf die Überlebenszeit ist aufgrund einer hohen Switching-Rate von Chemotherapie zu Crizotinib bei bekannt hoher Wirksamkeit von Crizotinib auch nach Chemotherapie nur eingeschränkt beurteilbar. Die Beobachtung eines möglicherweise stärkeren Effektes auf die Überlebenszeit bei älteren Patienten ist interessant, aber methodisch und inhaltlich nicht ausreichend belegt.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: Lunge, 8. Ausgabe 2012; 56 - 59. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Februar 2016. (<http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>)
3. Masters GA, Temin S, Azzoli CG et al.: Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society for Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 33:3488-3515, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2015.62.1342](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1342)
4. Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP), Network Genomic Medicine (NGM): A genomics-based classification of human lung tumors. Sci Transl Med 5:2095q153, 2013. DOI: [10.1126/scitranslmed.3006802](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006802)
5. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ et al.: Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol 12:1004-1012, 2011. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70232-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70232-7)
6. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive

- lung cancer. N Engl J Med 368:2385-2394, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1214886](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886)
7. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al.: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 371:2167-2177, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1408440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440)
 8. Shaw AT, Kim DW, Mehra R et al.: Ceritinib in ALK-rearranged non-small cell-cancer. N Engl J Med 370:1189-1197, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1311107](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311107)
 9. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S et al.: Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 17:234-242, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00488-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00488-X)
 10. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al.: Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst 99:847-857, 2007. PMID: [17551145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17551145/)
 11. De Castria TB, da Silva EM, Gois AF Riera R: Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 16;8:CD009256. DOI: [10.1002/14651858.CD009256.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009256.pub2).

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Frank Griessinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt), Prof. Dr. med. Michael Thomas (Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Heidelberg) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand