

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

10. März 2014

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Afatinib

veröffentlicht am 17. Februar 2014

Vorgangsnummer 2013-11-15-D-082

IQWiG Bericht Nr. 206

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Afatinib (Giotrif®)
 4. 1. Keine zytostatische Vortherapie, guter Allgemeinzustand
 4. 1. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 1. 2. Endpunkt Überlebenszeit
 4. 1. 3. Endpunkt Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 1. 4. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome (PRO)
 4. 1. 5. Endpunkt Nebenwirkungen
 4. 2. Keine zytostatische Vortherapie, reduzierter Allgemeinzustand
 4. 3. Nach zytostatischer Vortherapie
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Afatinib (Giotrif®) ist die zweite Frühe Nutzenbewertung beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. Sie wird durchgeführt für Patienten mit aktivierenden *EGFR*-Mutationen, die nicht mit *EGFR*-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) vorbehandelt sind. Der G-BA hat drei Subgruppen auf der Basis der Vorbehandlung und des Allgemeinzustandes mit jeweils unterschiedlichen Vergleichstherapien festgelegt und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer hat zwei weitere Subgruppen durch unterschiedliche Vergleichstherapien für nicht vorbehandelte Patienten in gutem Allgemeinzustand, das IQWiG drei weitere Subgruppen auf der Basis des genetischen Status und zwei zusätzliche, am Alter orientierte Subgruppen gebildet. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der

vorliegenden Daten. Einen Überblick über die Subgruppen und die Bewertungsvorstellungen gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			
Vortherapie	Allgemeinzustand	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	EGFR Aberration	Alter	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
ohne Vortherapie	ECOG-PS 0-1	beträchtlich gegenüber Cis/Pem	Beleg	del19	alle	erheblich	Hinweis
				Mutation L858R	<65 Jahre	gering	Anhaltspunkt
		≥65 Jahre	kein		-		
	andere Mutationen	alle	gering	Hinweis			
	ECOG-PS 2	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	alle	-	kein	-
mit Vortherapie	alle	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	alle	-	kein	-

Afatinib ist der dritte EGFR-TKI für Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und aktivierenden *EGFR*-Mutationen. Unsere Kritikpunkte sind:

- Entscheidend für die Nutzenbewertung ist die Studie LUX-Lung 3, an der auch deutsche und weitere europäische Zentren beteiligt waren. Die Übertragbarkeit der Daten aus der allein im asiatischen Raum und mit einer anderen Vergleichstherapie durchgeführten Studie LUX-Lung 6 auf Patienten in Deutschland ist nicht gesichert.
- Die vom G-BA festgelegten, zweckmäßigen Vergleichstherapien für Patienten ohne zytostatische Vorbehandlung und in gutem Allgemeinzustand und für Patienten mit zytostatischer Vorbehandlung entsprechen den Empfehlungen der Leitlinien.
- Die Festlegung von Gemcitabin als Vergleichstherapie für Patienten ohne zytostatische Vorbehandlung und in reduziertem Allgemeinzustand ist nicht nachvollziehbar. Hier wäre die Festlegung eines anderen TKI oder von Best Supportive Care als Vergleichstherapie richtig gewesen.
- Afatinib ist ein hochwirksames Medikament. Es führt zu einer signifikanten Verbesserung der Remissionsrate, einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und hat einen positiven Einfluss auf belastende, tumorbezogene Symptome. Die Gesamt-Überlebenszeit ist wegen der hohen Zahl von Crossover-Patienten als Parameter für die Nutzenbewertung nur eingeschränkt verwertbar.
- Die im IQWiG-Bericht vorgenommene, allein methodisch getriggerte Bildung von 6 zusätzlichen Subgruppen anhand von Mutationsstatus und Alter führt zu sehr kleinen Patientenkollektiven. Die der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien waren nicht darauf angelegt, Unterschiede in diesen Subgruppen zu entdecken. Eine wissenschaftlich belastbare Begründung für eine Altersgrenze von 65 Jahren fehlt, klinisch wichtig ist der Allgemeinzustand.
- Belastende Nebenwirkungen im Grad ≥ 3 sind vor allem Diarrhoe, Mukositis und Hautausschlag.
- Die Wirksamkeit von Afatinib ist, im indirekten Vergleich, ähnlich derjenigen von Erlotinib und Gefitinib.

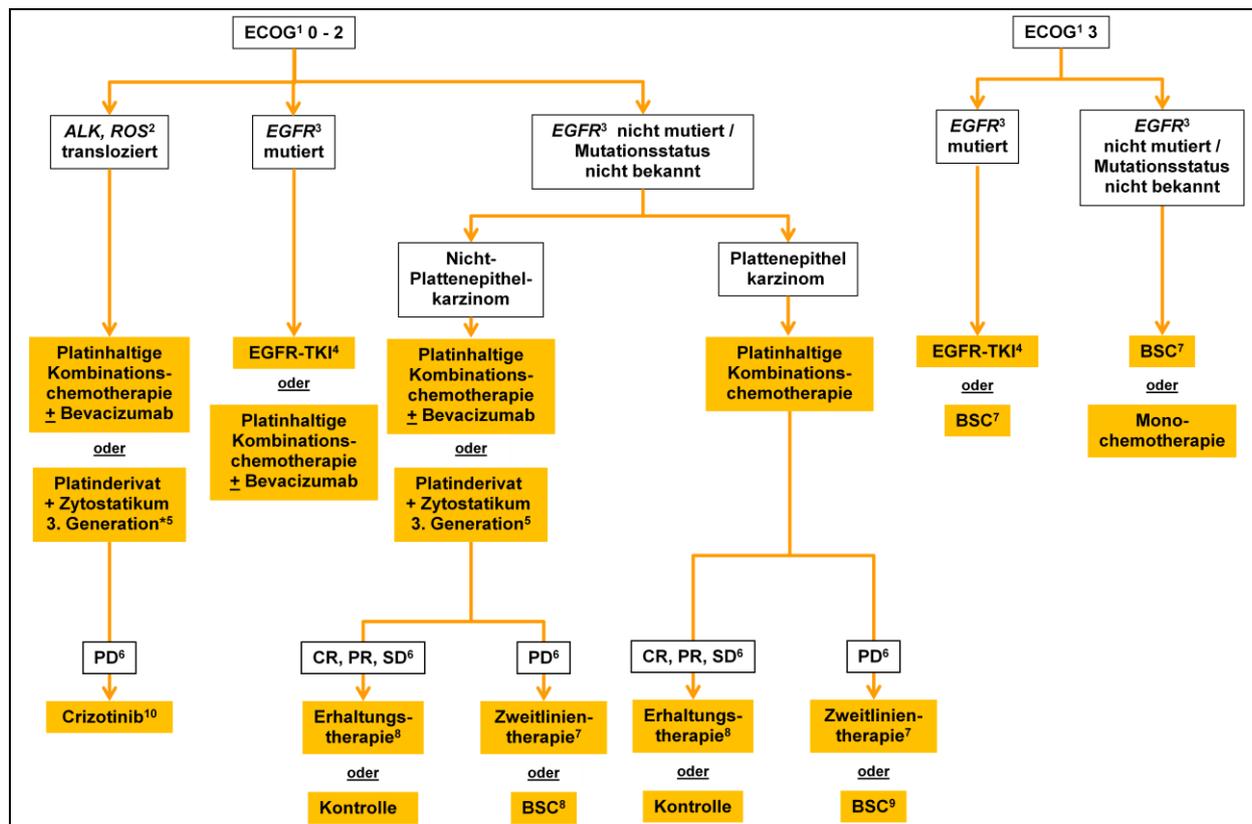
2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen wird für das Jahr 2014 in Deutschland auf 55.600 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt damit bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 68, für Männer bei 70 Jahren.

Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 25% aller krebisbedingten Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebspezifischen Mortalität.

Über viele Jahre wurde die Chemotherapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. In den letzten 5 Jahren zeichnet sich die Möglichkeit einer deutlich besseren Differenzierung auf der Basis histologischer und genetischer Marker des Tumors ab. Die aktuelle Leitlinie der DGHO trägt diesem Wissensstand Rechnung, siehe Abbildung 1 [2], in guter Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen [3].

Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms



3. Stand des Wissens

12-15% der Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom haben aktivierende Mutationen/Deletionen im *EGFR*-Gen. Die ersten Daten zur Wirksamkeit des Tyrosinkinase-Inhibitors Gefitinib (Iressa®) bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom wurden vor fast 15 Jahren

publiziert []. Nach Gefitinib und Erlotinib (Tarceva®) steht mit Afatinib (Giotrif®) jetzt der dritte orale TKI für Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und aktivierenden *EGFR*-Mutationen zur Verfügung. Daten randomisierter Phase III Studien zu diesen Arzneimitteln sind in Tabelle 2 zusammengefasst, die Daten zu Afatinib grau unterlegt.

Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem *EGFR* mut+ Lungenkarzinom

Erstautor / Jahr	Region	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Cross-over ²	RR ³	PFÜ ⁴ (HR ⁵)	ÜLZ ⁶ (HR ⁵)
Mok, 2009 [4] Fukuoka, 2011 [5]	Asien	CarPac ⁷	Gef	261	64	47,3 vs 71,2 p = 0,0001	6,3 vs 9,5 p < 0,001	n.s.
Maemondo, 2010 [6]	Japan	CarPac	Gef	230	95	30,7 vs 73,7 p < 0,001	5,4 vs 10,8 p < 0,001	n.s.
Mitsudomi, 2010 [7]	Japan	CisDoc	Gef	177	59	32,2 vs 62,1 p < 0,001	6,3 vs 9,2 p < 0,001	n.s.
Zhou, 2011 [8]	China	CarG	Er	165	68	36 vs 83 p < 0,0001	4,6 vs 13,1 0,16 p < 0,0001	n.s.
Rosell, 2012 [9]	Europa	CisDoc oder CisGem	Er	174	76	10,5 vs 55,7	5,2 vs 9,7 0,37 p < 0,0001	n.s.
Sequist, 2013 [10]	weltweit	CisPem	Afa	345	60	23 vs 56 p = 0,001	6,9 vs 11,1 0,58 p = 0,001	n.s.
Wu, 2013 [11]	China	CisGem	Afa	364	48 ¹¹	23 vs 67 p < 0,0001	5,2 vs 9,7 0,28 p < 0,0001	n.s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ Crossover – im Protokoll vorgesehener Behandlungswechsel vom Kontroll- in den TKI-Arm, in %; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit; ⁶ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁷ Therapie: Afa – Afatinib, Car – Carboplatin; Cis – Cisplatin, Doc – Docetaxel, Er – Erlotinib, Gef – Gefitinib, G – Gemcitabin, Pac – Paclitaxel, 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; Hazard Ratio in roter Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ¹¹ Behandlung mit TKI, nicht begrenzt auf Afatinib;

4. Dossier und Bewertung von Afatinib

4. 1. Ohne zytostatische Vortherapie, guter Allgemeinzustand

4. 1. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Patienten ohne zytostatische Vortherapie in gutem Allgemeinzustand wurde eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie oder die Therapie mit einem anderen TKI als Vergleich festgelegt. Das entspricht dem Standard, siehe Abbildung 1. Der Verzicht auf die Kombination mit Bevacizumab in der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist akzeptabel. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich für den Vergleich mit Cisplatin/Pemetrexed entschieden, entsprechend dem Kontrollarm der Studie LUX-Lung 3. Zusätzlich wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers auch der Zusatznutzen aus der Studie LUX-Lung 6 berechnet. Diese Studie wurde ausschließlich im asiatischen Raum durchgeführt. Dort ist die Rate von Patienten mit *EGFR*-Mutationen deutlich höher als in Europa oder Nordamerika. In China ist Pemetrexed nicht zugelassen, deshalb wurde Gemcitabin als Kombinationspartner von Cisplatin gewählt. Die Dosierung von Gemcitabin lag bei $1.000\text{mg}/\text{m}^2$. Standard in Deutschland ist eine Dosierung von $1.250\text{mg}/\text{m}^2$. Wegen der unterschiedlichen Vergleichstherapie ist diese Studie nur eingeschränkt zur Festlegung des Zusatznutzens von Afatinib in Deutschland geeignet.

4. 1. 2. Endpunkt Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Afatinib führte in der Studie LUX-Lung 3 nicht zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit. Allerdings war Crossover im Studiendesign vorgesehen und führte zur Behandlung von 86% der Patienten im Chemotherapiearm mit einer Folgetherapie (davon 70% mit Afatinib), aber auch von 74% der Patienten im Afatinib-Arm. Die Daten zeigen, dass die Bewertung von Afatinib nicht als singuläre Behandlung sondern im Rahmen einer Sequenztherapie stattfindet.

Der IQWiG Bericht hat für die Subgruppe der 170 Patienten mit einer Exon-19-Deletion beim 2. Datenschnitt einen signifikanten Überlebensvorteil von 10,5 Monaten für den Afatinib-Arm errechnet. Für die Subgruppe der Patienten mit L858R-Mutation ergab sich kein signifikanter Unterschied, für die dritte Subgruppe ein signifikanter Vorteil für die Chemotherapie-Gruppe. Allerdings wurden in letzterer Gruppe nur 11 Patienten behandelt.

Wir halten diese Subgruppenbildung für methodisch interessant, aber in dieser Form nicht für klinisch relevant. Die Studie LUX-Lung 3 war nicht auf den Nachweis von Unterschieden der Gesamtüberlebenszeit in diesen drei genetisch definierten Subgruppen angelegt. Angesichts des Crossover-Designs müsste methodisch zunächst eine sorgfältige Analyse der Postprogressionstherapie in den Subgruppen erfolgen, bevor weiterführende Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen in Erwägung gezogen werden könnten.

Die zusätzliche Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin/Gemcitabin auf der Basis der Studie LUX-Lung 6 halten wir für problematisch. In einer großen, internationalen Studie aus der Prä-TKI-Zeit ergab sich ein geringer, aber statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Cisplatin/Pemetrexed gegenüber Cisplatin/Gemcitabin bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom [Scagliotti, 2008]. In dieser Gruppe finden sich vor allem die Patienten mit *EGFR*-Mutationen. Die größere Überlegenheit von Afatinib gegenüber dem Chemotherapie-Arm in der Studie LUX-Lung 6 im Vergleich zur Studie LUX-Lung 3 kann sowohl durch eine etwas weniger wirksame Chemotherapie im Kontrollarm oder auf Unterschiede in der Patientenpopulation zurückzuführen sein. Beides schränkt die Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland ein.

4. 1. 3. Endpunkt Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

Das Progressionsfreie Überleben war im Afatinib-Arm signifikant verlängert. Der Unterschied von 4,2 Monaten ist klinisch relevant. Die Remissionsrate liegt mit 56% im Bereich der Ergebnisse von Gefitinib und Erlotinib.

4. 1. 4. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Bei Verwendung des primären Endpunktes Progressionsfreies Überleben ist der Einfluss des neuen Medikamentes auf die Lebensqualität und das Patienten-Reported Outcome von entscheidender Bedeutung für die Nutzenbewertung [12]. In der Studie LUX-Lung 3 wurden die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und der QLQ-LC13 verwendet. Die Rücklaufquote war durchgehend hoch und lag über 90% in den beiden Studienarm [13]. Afatinib hatte einen positiven, statistisch signifikanten Effekt auf die tumorbezogenen Symptome Dyspnoe, Husten, Schmerzen und Fatigue.

Der IQWiG Bericht nimmt eine separate Auswertung für Patienten < und ≥ 65 Jahre vor. Eine wissenschaftlich belastbare Begründung für eine Altersgrenze von 65 Jahren fehlt. Entscheidend ist der Allgemeinzustand des Patienten, so wurde auch in dieser Nutzenbewertung seitens des G-BA verfahren.

4. 1. 5. Endpunkt Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Afatinib sind Substanzklasseneffekte, deren Ausprägung zwischen den Substanzen variieren kann. Die am stärksten belastende Nebenwirkung von Afatinib ist Diarrhoe (Grad 3/4:14,4%). Weitere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten auftreten, waren Hautexanthem/Akne (16,2%), Stomatitis/Mukositis (11,4%) und Nagelveränderungen (8,7%). Die Diarrhoe ist belastend, aber beherrschbar. In der Studie LUX-Lung 6 lag die Rate von Diarrhoe Grad 3/4 nur bei 5,4% [10]. Diese Rate liegt im Bereich der andere TKI. Die Studie LUX-Lung 6 wurde mit einer höheren Patientenzahl an deutlich weniger Zentren als die Studie LUX-Lung 3 durchgeführt, was zu einer größeren Erfahrung der behandelnden Ärzte im Umgang mit Nebenwirkungen führt und möglicherweise die niedrigere Rate kritischer Diarrhoen erklärt.

4. 2. Ohne zytostatische Vortherapie, reduzierter Allgemeinzustand

Der G-BA hat hier Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Basis dieser Festlegung erschließt sich uns nicht. Gemcitabin ist eines der möglichen Zytostatika in der Behandlung von Patienten in reduziertem Allgemeinzustand, aber kein „Goldstandard“. Auf der Basis publizierter Beobachtungen und den bisherigen Erfahrungen behandelnder Ärzte empfiehlt die DGHO, bei grundsätzlichem Konsens mit dem Patienten über die Sinnhaftigkeit einer systemischen Therapie, auch hier einen TKI einzusetzen, siehe Abbildung 1. Die Alternative ist Best Supportive Care mit optimaler Symptomkontrolle.

Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand waren aus der Zulassungsstudie ausgeschlossen. Entsprechend fehlen vergleichende Daten. Analog zu den Erfahrungen mit Erlotinib und Gefitinib gehen wir von einer grundsätzlichen Eignung von Afatinib auch für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand aus.

4. 3. Mit zytostatischer Vortherapie

Für diese Patienten hat der G-BA die Therapie mit einem der beiden zugelassenen TKI als Vergleichstherapie festgelegt, das entspricht den Leitlinien. Der pU hat die Daten der einarmigen Studie LUX-Lung 2 im Dossier aufgenommen. Mit Afatinib wurde eine Remissionsrate von 60% bei zytostatisch vorbehandelten Patienten erzielt. Der pU hätte aus der Zulassungsstudie LUX-Lung 3 auch die Daten der Crossover-Patienten auswerten können. Die guten Überlebenszeiten der Gesamtstudie legen eine hohe Wirksamkeit von TKI in der Sequenztherapie nahe.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Afatinib ist der dritte, hochwirksame TKI bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und aktivierenden *EGFR*-Mutationen. Im indirekten Vergleich in dieser Krankheitssituation sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Afatinib mit denen von Erlotinib und Gefitinib vergleichbar [14].

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2012. (<http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>)
3. Vansteenkiste J et al.: Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 24 Suppl 6:vi89-98, 2013. DOI: 10.1093/annonc/mdt241
4. Mok TS et al.: Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 361:947-957, 2009. PMID: 19692680
5. Fukuoka M et al.: Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non–small-cell lung cancer in Asia (IPASS). J Clin Oncol 29:2866-2874, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.4235
6. Maemondo M et al.: Gefitinib or chemotherapy for non–small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 362:2380-2388, 2010. PMID: 20573926
7. Mitsudomi T 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. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70364-X
8. Rosell 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 multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 13: 239–246, 2012. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70393-X
9. Zhou C et al.: Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 12:735-742, 2011. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X
10. Sequist SV 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, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.2806
11. Wu Y 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 published online Jan15, 2014. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70604-1
12. Scagliotti et al.: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non–small-cell lung cancer. J

- Clin Oncol 26:3543-3551, 2008. DOI: [10.1200/JCO.2007.15.0375](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0375)
13. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie, 2013. http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf
 14. Yang JCH 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. DOI: [10.1200/JCO.2012.46.1764](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.1764)
 15. Liang W et al.: Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. PLOS 9:e85245, 2014. DOI: [doi:10.1371/journal.pone.0085245](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085245)

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), und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
 Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
 Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
 Mitglied im Vorstand - Sekretär