

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

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**eGemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

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

23. Januar 2019

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom)**

**veröffentlicht am 2. Januar 2019  
Vorgangsnummer 2018-10-01-D-379  
IQWiG Bericht Nr. 694**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Lenvatinib (Lenvima®)
  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/Symptomatik
      4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
      4. 3. 2. 4. Lebensqualität
  4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

---

Geschäftsführender Vorsitzender      Vorsitzender      Mitglied im Vorstand      Mitglied im Vorstand  
Prof. Dr. med. Michael Hallek      Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer      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

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Lenvatinib (Lenvima®) ist das erste Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des hepatozellulären Karzinoms. Es ist das dritte Anwendungsgebiet für Lenvatinib nach dem papillären Schilddrüsenkarzinom und dem Nierenzellkarzinom. Lenvatinib ist zugelassen zur systemischen Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem und nicht resezierbarem Leberzellkarzinom. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine Leberzirrhose oder Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A	Sorafenib	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-
Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B	Best Supportive Care	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung ist REFLECT, eine internationale, multizentrische, offene, randomisierte Studie zum Vergleich von Lenvatinib versus Sorafenib bei 954 Patienten.
- Sorafenib ist die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten ohne Leberzirrhose oder einer Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A. Bei Patienten im Stadium Child-Pugh  $\geq$ B sind weitere Parameter therapie relevant, zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes.
- Lenvatinib ist Sorafenib bei der Gesamtüberlebenszeit nicht unterlegen. Aufgrund von Imbalancen zwischen den beiden Studienarmen mit einem höheren Anteil prognostisch günstiger Patienten im Sorafenib-Arm wird der Einfluss von Lenvatinib auf die Gesamtüberlebenszeit möglicherweise unterschätzt.
- Lenvatinib führt gegenüber Sorafenib zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Verbesserung von Parametern des Patient-Reported Outcome bzw. der Lebensqualität.
- Die Nebenwirkungsraten von Lenvatinib und Sorafenib sind hoch, die Raten spezifischer Nebenwirkungen unterscheiden sich.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Lenvatinib gegenüber Sorafenib den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Mit Lenvatinib steht endlich ein weiteres wirksames Arzneimittel zur Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem HCC zur Verfügung. Durch die Kombination von Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Verbesserung patientenrelevanter Symptome bzw. Parametern der Lebensqualität hat Lenvatinib einen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib.

## 2. Einleitung

Das Leberzellkarzinom gehört in Deutschland zu den selteneren, malignen Erkrankungen. Für das Jahr 2016 wurden 9.500 neue Patienten mit primärem Leberkrebs erwartet. Hepatozelluläre Karzinome (HCC) machen etwa zwei Drittel der Fälle mit „Leberkrebs“ aus [1]. Das mittlere Erkrankungsalter für Leberkrebs

liegt für Frauen bei 74, für Männer bei 71 Jahren. Die Prognose des HCC ist schlecht, die 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 20% [1, 2]

Größter Risikofaktor ist die Leberzirrhose, entweder auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C oder einer Alkoholkrankheit. Weitere Risikofaktoren sind eine chronische Hepatitis-B-Virusinfektion oder eine nicht-alkoholische Fettleberhepatitis [3]. Aufgrund der hohen Relevanz dieser Vorerkrankung ist neben dem Staging vor allem auch die Leberfunktion von großer Bedeutung für die Prognose des HCC. Die S3 Leitlinie formuliert: „Die pTNM-Klassifikation soll als morphologisches Staging eingesetzt werden. Um die Prognose eines HCCs beurteilen zu können, sollte das Staging-System zusätzlich das Tumorstadium, die Leberfunktion und den körperlichen Leistungszustand des Patienten sowie den Effekt der Therapie auf die Lebenserwartung berücksichtigen. Die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation sollte daher als integriertes Staging in der Therapiestratifikation des HCCs eingesetzt werden [3].

### 3. Stand des Wissens

Die systemische Therapie des HCC hat sich 2007 durch die Einführung von Sorafenib grundlegend gewandelt. Bisher eingesetzte Formen der zytostatischen Therapie waren wenig wirksam. Sorafenib führte zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer höheren Rate von Langzeitüberlebenden, war aber auch mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet [4]. In den folgenden 10 Jahren wurden zahlreiche Studien mit neuen Arzneimitteln als Monotherapie gegenüber Sorafenib oder in Kombination mit Sorafenib durchgeführt [Kudo]. Diese Phase-III-Studien waren durchgehend nicht erfolgreich [5]. Das änderte sich 2017. Daten randomisierter Studie zur Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Systemische Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC**

Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
Llovet, 2008 [4]	Erstlinie Child-Pugh A	Placebo	Sorafenib	602	1 vs 2	2,8 vs 5,5 0,58 p < 0,001	7,9 vs 10,7 0,69 p < 0,001
Cheng, 2013 [6]	Child-Pugh A	Sorafenib	Sunitinib	1074		3,0 vs 3,6 1,13 n. s.	10,2 vs 7,9 1,30 p = 0,0014
Johnson, 2013 [7]	Child-Pugh A	Sorafenib	Brivanib	1150	9 vs 12	4,1 vs 4,2 1,01 n. s.	9,5 vs 9,9 1,06 n. s.
Zhu, 2014 [8]	Child-Pugh A	Sorafenib + Placebo	Sorafenib + Erlotinib	720	4 vs 7	4,0 vs 3,2 1,14 n. s.	8,5 vs 9,5 0,93 n. s.
Cainap, 2015 [9]	Child-Pugh A	Sorafenib	Linifanib	1035	7 vs 13	4,0 vs 5,4 0,76 p = 0,001	9,1 vs 9,8 1,06 n. s.

<b>Kudo, 2018 [10]</b>	<b>Erstlinie Child-Pugh A und B</b>	<b>Sorafenib</b>	<b>Lenvatinib</b>	<b>954</b>	<b>12,4 vs 40,6</b>  <b>p &lt; 0,001</b>	<b>3,6 vs 7,3</b>  <b>0,64</b>  <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>12,3 vs 13,6</b>  <b>0,92</b>  <b>n. s.</b>
----------------------------	---	------------------	-------------------	------------	--	--	--

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in % nach mRECIST-Kriterien; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> ÜLR – Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; <sup>7</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;**

Lenvatinib ist ein Multikinase-Inhibitor und hemmt VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR alpha, RET und KIT. Lenvatinib ist zugelassen beim fortgeschrittenen papillären Schilddrüsenkarzinom als Monotherapie in einer Dosierung von 24 mg/Tag, beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in der Zweitlinie als Kombinationstherapie in einer Dosierung von 18 mg/Tag. Beim hepatozellulären Karzinom wird Lenvatinib in einer Dosierung von 12 mg/Tag eingesetzt, reduziert auf 8 mg bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht.

#### 4. Dossier und Bewertung von Lenvatinib

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Patienten im Stadium Child-Pugh  $\leq$ A entsprechen den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften, Standard ist die orale Therapie mit Sorafenib. Für Patienten im Stadium Child-Pugh  $\geq$ B konnte bislang der Zusatznutzen einer onkologischen Therapie durch eine systemische Therapie nicht belegt werden. Daten aus Beobachtungsstudien ergaben, dass bei Child-Pugh B-Patienten keine vermehrten Nebenwirkungen auftraten. Eine Entscheidung für eine Therapie richtet sich nach dem klinischen Zustand. Einen Evidenz-basierten Standard gibt es nicht. In der klinischen Realität wird bei therapiefähigen Patienten auch Sorafenib eingesetzt. Geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes.

##### 4. 2. Studien

Grundlage der Zulassung und der Nutzenbewertung ist REFLECT, eine internationale, multizentrische, randomisierte Studie bei Patienten mit inoperablem HCC, einschl. Patienten mit Leberzirrhose jeglicher Ätiologie.

Datenschnitt für den primären Endpunkt war der 13. 11. 2016.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit nicht operablem HCC. Er war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Studie war auf Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sorafenib angelegt. Der Studienendpunkt wurde erreicht. Die Gesamtüberlebenszeit war im Lenvatinib-Arm numerisch länger als im Sorafenib-Arm..

Die Post-Hoc-Analyse der Zulassungsstudie hat zwei relevante Imbalancen zwischen den Studienarmen ergeben:

###### 1. Alpha-Fetoprotein

Das Alpha-Fetoprotein (AFP) ist einer der relevanten prognostischen Faktoren, auch für das Ansprechen auf neue Arzneimittel [11, 12]. In REFLECT wurde nicht nach AFP stratifiziert worden. Es waren mehr Patienten mit niedrigem AFP und damit besserer Prognose im Sorafenib-Arm.

60,1% der Patienten hatten einen AFP-Wert < 200ng/ml im Sorafenib Arm versus 53,3% im Lenvatinib-Arm.

## 2. Postprogressionstherapie

Wahrscheinlich aufgrund des Open-Label-Designs haben mehr Patienten im Sorafenib-Arm eine nachfolgende medikamentöse Tumor-Therapie erhalten als im Lenvatinib-Arm.

Bei Korrektur für diese Imbalancen zeigen Post-Hoc-Analysen eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im Lenvatinib-Arm im Vergleich zum Sorafenib-Arm.

### 4. 3. 2. Morbidität

#### 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch Lenvatinib etwa verdoppelt (HR 0,64; Median 3,7 Monate). Die Remissionsrate nach mRECIST-Kriterien liegt mit etwa 40% weit über den Remissionsraten aller anderen, bisher beim HCC in Phase-III-Studien getesteten Arzneimittel.

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

Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in REFLECT mittels der validierten Fragebögen E-ORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18 und EQ-5D VAS erhoben. Dabei zeigte sich für Lenvatinib eine Überlegenheit gegenüber Sorafenib bei Schmerz und Diarrhoe. Dieser Vorteil bei den Schmerzen wurde im EORTC QLQ-HCC18 nicht bestätigt, hier zeigte sich ein Vorteil für Sorafenib. Allerdings sind die Fragestellungen unterschiedlich: EORTC QLQ-C30 fragt allgemein nach Schmerzen, EORTC QLQ-HCC gezielter nach Fragen im Bereich von Bauch und Schulter.

In den weiteren Parametern des Fragebogens EORTC QLQ-HCC18 zeigte sich ein Vorteil zugunsten von Lenvatinib bei Körperbild und bei der Ernährung.

### 4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Lenvatinib mit **75,0%** etwas häufiger als unter Sorafenib mit **66,5%** auf. Die nebenwirkungsbedingte Therapieabbruchrate lag bei **19,2%** vs **14,5%**. Die häufigsten Nebenwirkungen in den beiden Therapiearmen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: Häufigste Nebenwirkungen unter Lenvatinib und Sorafenib**

Nebenwirkung (alle Grade)	Lenvatinib (%)	Sorafenib (%)
Hypertonie	42	30
Diarrhoe	39	46
Appetitlosigkeit	34	27
Gewichtsverlust	31	22
Palmoplanatare Erythrodysästhesie	27	52

Eine Ungleichgewichtigkeit bei der Bewertung der Nebenwirkungen ergibt sich durch die unterschiedlich lange Behandlungszeit (**5,7** vs **3,7** Monate).

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Parameter des progressionsfreien Überlebens wird von der hauseigenen Methodik weiterhin nicht erfasst. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt.

#### 5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Lenvatinib 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 [13, 14].

ESMO-MCBS v1.1 Lenvatinib: 4

#### 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das fortgeschrittene hepatozelluläre Karzinom ist eines der malignome mit dem höchsten, ungedeckten, medizinischen Bedarf. Außer Sorafenib hat bisher kein Arzneimittel eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht. Sorafenib hat eine hohe Nebenwirkungsrate. Subjektiv belastend sind insbesondere Diarrhoe und palmoplantare Erythrodyssästhesie.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche, multizentrische randomisierte Studien zum Wert weiterer Multi-kinase-Inhibitoren durchgeführt. Sie zeigten durchgehend keine Verlängerung der Überlebenszeit, in einzelnen Studien sogar Unterlegenheit gegenüber Sorafenib.

REFLECT zum Vergleich von Lenvatinib ist die erste, formal positive Studie zur systemischen Erstlinientherapie des fortgeschrittenen HCC seit 2007. Lenvatinib ist Sorafenib in der Gesamtüberlebenszeit nicht unterlegen. Bemerkenswert sind die bisher nicht erreichte Remissionsrate und die signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. In einzelnen Parametern der Lebensqualität (Körperbild, Ernährung, Diarrhoe) ist Lenvatinib dem Sorafenib überlegen.

Die Nebenwirkungsrate unter Lenvatinib ist hoch, entsprechend den bisherigen Erfahrungen mit diesem Arzneimittel in bereits zugelassenen Indikationen. Das Spektrum der Nebenwirkungen unterscheidet sich etwas von Sorafenib: weniger palmoplantare Erythrodyssästhesie, mehr Hypertonie.

In der validierten Bewertung des klinischen Nutzens durch die ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale erreicht Lenvatinib den zweithöchsten Wert.

#### 7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68:7-30, 2018. DOI: [10.3322/caac.21442](https://doi.org/10.3322/caac.21442)
3. AWMF S3 Leitlinie H Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Mai 2013. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-053OLI](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI)
4. Kudo M: Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: Latest advances. Cancers 10:412, 2018. DOI: [10.3390/cancers10110412](https://doi.org/10.3390/cancers10110412)

5. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359:378–390, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa0708857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857)
6. Cheng AL, Kang YK, Lin DY et al.: Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: Results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 31:4067–4075, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.45.8372](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.8372)
7. Johnson PJ, Qin S, Park JW et al.: Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: Results from the randomized phase III BRISK-FL study. J Clin Oncol 31:3517–3524, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.48.4410](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.4410)
8. Cainap C, Qin S, Huang WT et al.: Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 33:172–179, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2013.54.3298](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.3298)
9. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TRJ et al.: Placebo-Controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 33:559-566, 2014. DOI: [10.1200/JCO.2013.53.7746](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.7746)
10. Kudo M, Finn RS, Qin S et al.: A Randomised Phase 3 trial of lenvatinib vs. sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018;391:1163–1173. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
11. Zhu AX, Park JO, Ryou BY et al.: Lancet Oncol 16:859-870, 2015. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00050-9)
12. Gerken G et al.: REACH-2: Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie mit Ramucirumab versus Placebo in der Second-Line-Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom (HCC) und erhöhtem Alpha-Fetoprotein (AFP) nach Erstbehandlung mit Sorafenib. Abstract 672, 2018. <https://www.professionalabstracts.com/dgho2018/pdf/open.php?id=497&system=iplanner>
13. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
14. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Gunnar Folprecht (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden), Prof. Dr. F. Lordick (Universitätsklinikum, Universitäres Krebszentrum Leipzig UCCL, Leipzig), PD Dr. Marianne Sinn (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Arndt Vogel (Medizinische Hochschule Hannover und Prof. Dr. N. I. Cherny (Shaare Zedek Medical Center, Department of Medical Oncology, Jerusalem, Israel) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen



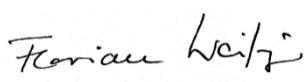
Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner  
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand