

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

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

22. Juli 2021

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

**Nivolumab
(Melanom, adjuvante Therapie, Ablauf Befristung)**

veröffentlicht am 22. Juli 2021

Vorgangsnummer 2021-04-1-D-668

IQWiG Bericht Nr. 1146

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Opdivo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 2. 1. Studien
 4. 2. 2. Endpunkte
 4. 2. 2. 1. Mortalität
 4. 2. 2. 2. Morbidität
 4. 2. 2. 2. 1. Rezidivfreie Überlebenszeit
 4. 2. 2. 2. 2. Lebensqualität
 4. 2. 2. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 2. 3. Bericht des IQWiG
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Die erneute, frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) in der adjuvanten Therapie des Melanoms wird nach Ablauf der am 21. Februar 2019 festgelegten Befristung durchgeführt. Nivolumab ist zugelassen zur adjuvanten Therapie von Patienten mit Lymphknoten- oder Fernmetastasen nach vollständiger Resektion. Der G-BA hat keine Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der vorliegenden Daten. Einen Überblick über die Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA	ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	<ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab (Stadium III) - Dabrafenib / Tramectib bei BRAF-V600-Mutation - beobachtendes Abwarten 	beträchtlich	Hinweis	Stadium IIIA	nicht belegt	-
				Stadium IIIB/C und IV	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Der Therapiestandard im Stadium III hat sich in den letzten Jahren durch die Marktrücknahmen der Interferon-alpha-Präparate in Deutschland und die Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren bzw. der BRAF- und MEK-Inhibitoren geändert.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, Phase-III-Studie CA209-238 zum Vergleich von Nivolumab versus Ipilimumab. Zum Vergleich mit der ZVT wurde die Phase-III-Studie CA184-029 (Ipilimumab versus Placebo) mit dem Brückenkomparator Ipilimumab herangezogen. Darüber hinaus stehen erste Daten einer randomisierten Studie bei Patient*innen im Stadium IV nach kompletter Resektion bzw. Strahlentherapie zur Verfügung.
- Nivolumab führte zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens, im direkten Vergleich gegenüber Ipilimumab mit einer Hazard Ratio von 0,70, im indirekten Vergleich gegenüber Placebo mit einer Hazard Ratio von 0,54.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen war unter Nivolumab niedriger als unter Ipilimumab, höher als bei abwartendem Verhalten. Die Lebensqualität veränderte sich nur wenig gegenüber der Basisuntersuchung.
- Die Methodik des IQWiG ermöglicht keine Bewertung der Nebenwirkungen in dieser Studienkonstellation. Das ist ein großes Manko in der Bewertung von neuen Arzneimitteln für die adjuvante Therapie.
- Auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1 mit der Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) [8, 9] erhält Nivolumab die Bewertung A.

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind hoch wirksam beim Melanom, auch in der adjuvanten Therapie. Zusammen mit den Daten zur Wirksamkeit von BRAF- und MEK-Inhibitoren beim BRAF V600mut Melanom im Stadium III ergibt sich eine erfreuliche Therapieviefalt. Ergebnisse zum direkten Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen stehen aus.

2. Einleitung

Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Für das Jahr 2020 wurden etwa 25.000 Neudiagnosen prognostiziert [1]. Die Inzidenz ist in westlichen Industrienationen seit den 1980ern kontinuierlich gestiegen, in Deutschland zusätzlich sprunghaft um etwa 20% bei Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs im Jahr 2008. Das mittlere Erkrankungsalter beim Melanom liegt für Frauen bei 60, für Männer bei 68 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom in Deutschland der häufigste maligne Tumor.

Bei lokal begrenzten Melanomen ist der Behandlungsanspruch kurativ. In der fortgeschrittenen und metastasierten Situation war der Behandlungsanspruch bisher palliativ, die mittlere Überlebenszeit lag vor Einführung der neuen Medikamente bei 6-12 Monaten. Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin. Diese Situation hat sich durch die Einführung der neuen Arzneimittel grundlegend geändert. Heute stehen mit den gezielten Inhibitoren bei BRAF V600 Mutation mit BRAF ± MEK Inhibition und den Immuncheckpoint-Inhibitoren gleich mehrere, hochwirksame Substanzgruppen zur Verfügung.

3. Stand des Wissens

Die Prognose von Melanompatienten ist vor allem vom Stadium bei Diagnosestellung abhängig. Die relativen 5-Jahresüberlebensraten liegen im Stadium III bei 62-72%, und im Stadium IV bei 15-23% [1]. Seit über 40 Jahren werden Konzepte der adjuvanten Systemtherapie zur Verhinderung von Fernmetastasen, zur Verlängerung der Überlebenszeit und zur Steigerung der Langzeit-Überlebensrate getestet. Zugelassen war die Therapie mit Interferon alpha. Durch die Entscheidung von zwei pharmazeutischen Unternehmen zur Einstellung der Produktion steht diese Therapie jetzt nicht mehr zur Verfügung.

Die derzeit gültige S3 Leitlinie empfiehlt [2]:

6.34: Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D soll eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper angeboten werden (Evidenzgrad 1b, Konsensstärke 100%).

6.35: Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D mit einer BRAF V600E oder V600K Mutation soll eine adjuvante Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor angeboten werden (Evidenzgrad 1b, Konsensstärke 100%).

6.36: Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium IV (nach chirurgischer Metastasektomie) soll eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper angeboten werden (Evidenzgrad 1b, Konsensstärke 100%).

Als erstes Arzneimittel aus der neuen Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde Ipilimumab in der adjuvanten Therapie des Melanoms getestet, siehe Tabelle 2. Die Daten einer randomisierten Studie mit 951 Patienten im Stadium III führten zur Zulassung durch die FDA im Oktober 2015. Die EMA hat Ipilimumab in dieser Indikation nicht zugelassen. Daten randomisierter Studien zur adjuvanten Immuntherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Adjuvante Immuntherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² / RFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Mocellin, 2010 [3]	Hochrisiko	Beobachtung	Interferon alpha	8122	0,82 ^{2,7} p < 0,001	0,89 p = 0,002
Eggermont,	Stadium III	Placebo	Ipilimumab 10	951	17,1 vs 30,1 ^{3,6}	n.e. ⁸ vs 86,6

2015 [4], Dossier			mg/kg KG		0,755 ⁷ p = 0,0007	0,72 p = 0,0013
Weber 2017 [5], Ascierto 2020 [6], Dossier	Stadium IIIB, IIIC, IV	Ipilimumab 10 mg / kg KG	Nivolumab	906	24,9 vs 52,4 ³ 0,70 p < 0,0001	n. e. vs n. e. ⁸ 0,87 ⁷ (0,665 – 1,141)
IMMUNED	Stadium IV, nach Komplettresektion oder Bestrahlung	Placebo	Nivolumab	111	6,4 vs 12,4 ³ 0,56 p = 0,011	
		Placebo	Nivolumab + Ipilimumab	108	6,4 vs n. e. ^{3,8} 0,23 p < 0,0001	
Eggermont, 2018, 2021 [7, 8]	Stadium III	Placebo	Pembrolizumab	1019	41,4 vs 59,8 ^{3,9} 0,59 p < 0,001	

¹ N - Anzahl Patienten; ² KFÜ - krankheitsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ RFÜ - rezidivfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ ÜLR – rezidivfreie Überlebensrate nach 3,5 Jahren Monaten, in %;

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Stadium III war die Gabe von Interferon alpha der Standard für die adjuvante Systemtherapie und damit auch die zweckmäßige Vergleichstherapie. Nach der Marktrücknahme sehen die Empfehlungen folgendermaßen aus:

- Stadium III PD-L1 Inhibitor
- Stadium III, BRAF V600mut BRAF und MEK Inhibitor
- Stadium IV, nach vollständiger Resektion Nivolumab

4. 2. Studien

Grundlage der Zulassung und der frühen Nutzenbewertung ist die Studie CA209-238 (Checkmate 238) zum randomisierten Vergleich von Nivolumab vs Ipilimumab. Um die Vorgabe des Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erfüllen, nutzt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CA184-029 zum randomisierten Vergleich von Ipilimumab versus Placebo, und setzt Ipilimumab als Brückenkomparator ein.

Die Einschlusskriterien der beiden Studien waren nicht identisch:

- | | |
|-------------------------------------|---|
| CA184-029 (Ipilimumab vs Placebo) | Stadium IIIA, IIIB, IIIC |
| CA209-238 (Nivolumab vs Ipilimumab) | Stadium IIIB, IIIC, IV (nach Metastasektomie) |

Deutsche Zentren waren an der Studie CA209-238 nicht beteiligt. Die Ergebnisse der Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].

Datenschnitte für CA184-029 war der 13. Mai 2016, Datenschnitt für CA209-238 war der 29. Januar 2020.

Zusätzlich werden im Dossier Daten der in Deutschland durchgeführten, dreiarmligen Studie IMMUNED bei Patienten mit Melanom im Krankheitsstadium IV nach Komplettresektion oder Strahlentherapie präsentiert. Studienarme waren:

- Nivolumab
- Nivolumab + Ipilimumab
- Placebo.

Datenschnitt war der 2. Juli 2019.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte bei Patienten mit Melanom. Bisher zeigen sich keine Unterschiede in der Gesamtüberlebenszeit. Durch die effektive Therapie im Rezidiv ist eine deutlich längere Nachbeobachtungszeit der Studie CA209-238 erforderlich, auch mit sorgfältiger Dokumentation der Postprogressionstherapie. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Studie CA209-238.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Rezidivfreies Überleben

Rezidivfreies, krankheitsfreies und ereignisfreies Überleben sind sinnvolle Endpunkte in der adjuvanten Systemtherapie. Sie sind sinnvolle Endpunkte per se, weil das Auftreten eines Rezidivs und insbesondere von Metastasen zu hoher psychischer Belastung, zu weiteren und belastenden Therapiemaßnahmen sowie zu einer Verkürzung der natürlichen Lebenserwartung führen.

Das rezidivfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studien CA209-238 und CA184-029. Nivolumab führte gegenüber Ipilimumab zu einer signifikanten Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,70; Median 27,5 Monate), ebenso Ipilimumab gegenüber Placebo (Hazard Ratio 0,755; Median 13,0 Monate). Der indirekte Vergleich von Nivolumab versus Placebo zeigt ebenfalls eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,54).

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

Für die Beurteilung der Lebensqualität und direkt patientenberichteter Endpunkte wurden in der Studie CA209-238 der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie die EQ-5D-Skalen verwandt. In beiden Studienarmen zeigten sich unter der Immuntherapie in beiden Studienarmen keine wesentlichen Abweichungen von den Basiswerten und keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Nivolumab deutlich niedriger als unter Ipilimumab (**45,9** vs **14,4%**). Im Vordergrund stehen immunvermittelte Nebenwirkungen wie

Enterokolitis mit Diarrhoe, Exanthem, Erhöhung der Transaminasen und Fatigue. Nebenwirkungen führten zu einer deutlich niedrigeren Abbruchrate der adjuvanten Therapie unter Nivolumab gegenüber Ipilimumab (**30,9** vs **4,6%**).

Zur Bewertung der Nebenwirkungen sind die Daten von IMMUNED hilfreich. Hier lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 unter Nivolumab deutlich höher als unter Placebo (**25,5** vs **41,1%**). Die Abbruchraten betragen **3,9** vs **12,5%**.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er fokussiert auf methodische Fragen der Vergleichbarkeit der Patientenkollektive in dem indirekten Vergleich. Dabei ist es nicht gelungen, die Nebenwirkungen zu vergleichen. Das ist aus klinischer Sicht kritisch, weil insbesondere in der adjuvanten Situation die Beratung der Patient*innen und deren Abwägung von Nutzen versus potenziellem Schaden besonders sorgfältig durchgeführt werden muss.

Patientenvertreter waren an der Erstellung des Berichtes nicht beteiligt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche 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 Nivolumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die adjuvante Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [9, 10].

ESMO-MCBS v1.1 für Nivolumab adjuvant: A

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das Verfahren zur adjuvanten Immuntherapie beim Melanom bringt die in der palliativen Therapiesituation hochwirksamen Immuncheckpoint-Inhibitoren in die Erstlinientherapie. Ziel der adjuvanten Therapie ist eine Verhinderung von Rezidiven. In diesem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Nivolumab in der adjuvanten Therapie ergeben sich Diskussionspunkte auf mehreren Ebenen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Hier hat sich der Standard in den letzten Jahren geändert. Interferon alpha ist aufgrund der Marktrücknahmen nicht mehr verfügbar. Pembrolizumab ist zugelassen und ergänzt die Option der Immuntherapie. Bei Patient*innen mit BRAF-Mutation ist die Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren wirksam und zugelassen.

Endpunkte

Das rezidivfreie Überleben ist ein sinnvoller Endpunkt in der Beurteilung der Wirksamkeit adjuvanter Therapiestrategien. Der indirekte Vergleich von Nivolumab versus Placebo über den Brückenkompparator Ipilimumab zeigt eine beeindruckende Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit mit einer Hazard Ratio von 0,54.

Patientenkollektive

Die eingeschlossenen Patientenkollektive in den beiden, zur frühen Nutzenbewertung herangezogenen Studien waren nicht identisch: Stadium IIIA, IIIB und IIIC in der Studie CA184-029 (Ipilimumab vs Placebo) gegenüber Stadium IIIB, IIIC, IV in der Studie CA209-238 (Nivolumab vs Ipilimumab). Da in der Studie zu Nivolumab die prognostisch ungünstigere Patientengruppe eingeschlossen wurde, ist der Unterschied gegenüber Placebo umso bemerkenswerter.

Nebenwirkungen

Die Rate unerwünschter Ereignisse ist in der adjuvanten Situation besonders relevant. Hier unterscheidet sich die Situation der zu diesem Zeitpunkt „gesunden“, symptomfreien und vielleicht bereits geheilten Patient*innen von der Situation symptomatischer Patient*innen in der nicht-kurativen Situation. Deshalb ist insbesondere die Einschätzung der immunvermittelten Nebenwirkungen, einschl. der Fatigue-Symptomatik besonders wichtig.

Allerdings ist hier der Brückenkomparator nicht hilfreich. Die Nebenwirkungsrate von Ipilimumab in der Dosierung von 10 mg/kg KG liegt weit über der Nebenwirkungsrate von PD1/PD-L1-Inhibitoren. Aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate von Ipilimumab wurde die Dosierung in späteren Studien auf 3 mg/kg KG gesenkt, in den aktuellen Kombinationsstudien sogar auf 1 mg/kg KG.


Hilfreich ist hier nur der Vergleich mit einem Placebo-Arm, dazu ist die IMMUNED-Studie geeignet. Sie zeigt auch ein realistisches Bild der Abbruchrate mit betruhen **3,9** im Placebo vs **12,5%** im Nivolumab-Arm.

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind hoch wirksam, auch in der adjuvanten Therapie. Die Daten zu Nivolumab werden durch die Daten der Studie EORTC 1325 Keynote-054 zum Vergleich von Pembrolizumab vs Placebo bestätigt []. Zusammen mit den Daten zur Wirksamkeit von Dabrafenib + Trametinib in der adjuvanten Therapie des BRAF V600mut Melanoms im Stadium III ergibt sich eine erfreuliche Therapieviefalt. Ergebnisse zum direkten Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen stehen weiterhin aus.

7. Literatur

1. Robert-Koch-Institut: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile
2. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_I_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf
3. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D: Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 102:493-501, 2010. DOI: [10.1093/jnci/djq009](https://doi.org/10.1093/jnci/djq009)
4. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al.: Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 16:522-530, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)70122-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70122-1)
5. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al.: Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med 377:1824-1835, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1709030](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030)
6. Ascierto PA, del Vecchio M, Mandala M et al.: Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-

- blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 21:1465-1477, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30494-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30494-0)
7. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M et al.: Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med 378:1789-1801, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1802357](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357)
 8. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M et al.: Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 22:643-654, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00065-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00065-6)
 9. 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)
 10. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand