

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

Gemeinsamer 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**

Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf)

**veröffentlicht am 2. Januar 2019
Vorgangsnummer 2018-10-01-D-395
IQWiG Bericht Nr. 701**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Palbociclib (Ibrance®)
 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

1. Zusammenfassung

Die erneute Nutzenbewertung von Palbociclib (Ibrance®) beim Hormonrezeptor (HR)-positiven Mammakarzinom findet nach Ablauf der im ersten Verfahren festgelegten Befristung auf 16 Monate statt. Die Neubewertung beschränkt sich auf Patientinnen, die bereits mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. Für die Erstlinientherapie wurde die Befristung der frühen Nutzenbewertung zwischenzeitlich auf 43 Monate, d. h. bis zum 2. Januar 2021, verlängert. Gegenstand dieses Verfahrens ist der Zusatznutzen von Palbociclib in der Zweitlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms. 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

| Subpopulationen | G-BA ZVT | Pharmazeutischer Unternehmer | | IQWiG | |
|-------------------------------------|---|------------------------------|--------------------|--------------|--------------------|
| | | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit |
| Zweitlinie postmenopausal | Tamoxifen, Anastrozol, Fulvestrant, Letrozol, Exemestan oder Exemestan/Everolimus | erheblich | - | nicht belegt | - |
| Zweitlinie prä- oder perimenopausal | Endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes | beträchtlich | - | nicht belegt | - |

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung ist PALOMA-3, eine internationale, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, zum Vergleich von Fulvestrant + Palbociclib vs Fulvestrant. Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Fulvestrant wird auch in Deutschland entsprechend den Kriterien der Zulassungsstudie eingesetzt.
- Die Neubewertung von Palbociclib unterscheidet sich vom ersten Verfahren im Wesentlichen durch die längere Nachbeobachtungszeit.
- Bei postmenopausalen Patientinnen führt die Kombination von Fulvestrant + Palbociclib gegenüber Fulvestrant zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Median 5,5 Monate; HR 0,41) und der Gesamtüberlebenszeit (Median 7,7 Monate; HR 0,76). Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit wird durch Crossover im Kontrollarm (16%) möglicherweise etwas unterschätzt.
- Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen führt die Kombination von Fulvestrant + Palbociclib gegenüber Fulvestrant zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Median 3,7 Monate; HR 0,44), nicht der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate schwerer Therapie-assoziiertes Neutropenien liegt in beiden Indikationen bei etwa 70%, die Rate febriler Neutropenien bei 1%.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Palbociclib in der Erstlinientherapie den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Mit Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind inzwischen drei CDK4/6 Inhibitoren zur Kombination mit endokriner Therapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in der Zweitlinientherapie zugelassen. Die Kombinationstherapie verbessert die Prognose der Patientinnen. Palbociclib ist der erste CDK4/6 Inhibitor, für den jetzt – nach ausreichend langer Nachbeobachtungszeit – eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen wurde. Bei postmenopausalen Patientinnen ist der Effekt gut quantifizierbar, bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen ist der Effekt aufgrund der kleinen Patientenzahlen nicht quantifizierbar.

2. Einleitung

Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor der Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2014 auf 75.200/Jahr geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 31,3% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Die Inzidenz war in Deutschland seit 1980 kontinuierlich angestiegen und machte einen Sprung nach 2005, dem Zeitpunkt der schrittweisen Einführung der flächendeckenden Früherkennung. Seit 2009 sinkt die Neuerkrankungsrate langsam. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 87%. Sie steigen in den meisten industrialisierten Staaten seit etwa 1990. In Deutschland wurde die Senkung der krebsspezifischen Mortalität seit etwa 10 Jahren dokumentiert [1].

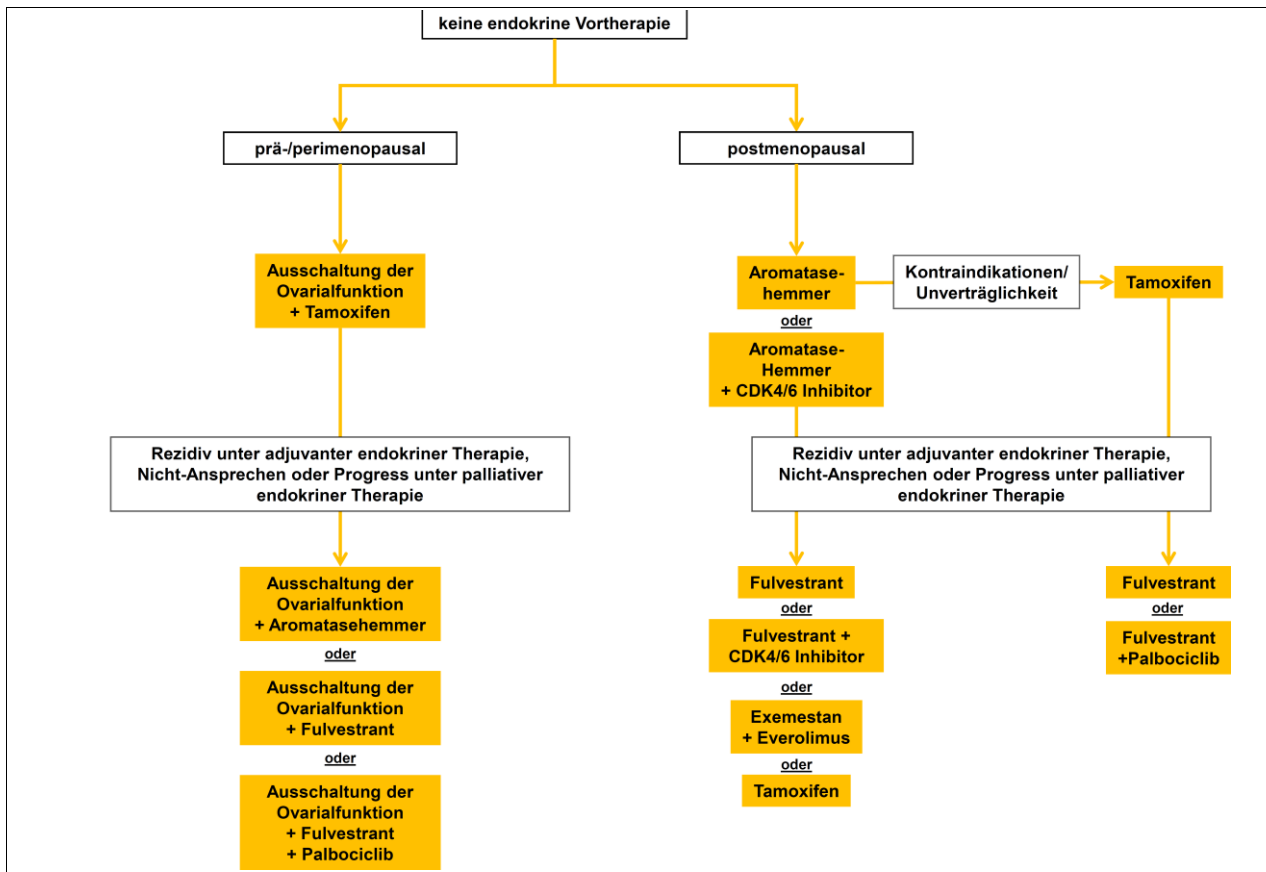
Entscheidend für Prognose und Therapie sind Ausbreitung der Erkrankung und Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an Biologie der Erkrankung und Patienten-spezifischen Faktoren (Komorbidität, Allgemeinzustand, Patientenwunsch) sowie an der Vortherapie [2, 3, 4, 5].

3. Stand des Wissens

Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 20% der Patientinnen Fernmetastasen auf. In dieser Situation ist die Therapie in der Regel palliativ. Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die kausale Therapie wird von der Biologie der Erkrankung bestimmt. Eine kleine Gruppe von Patientinnen präsentiert sich mit primär metastasiertem Krankheitsbild.

Bei Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom steht die endokrin-basierte Therapie an erster Stelle [4, 5], siehe [Abbildung 1](#).

Abbildung 1: Algorithmus für die endokrine Therapie bei HR positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom [4]



Im Vergleich zur Chemotherapie sind die Nebenwirkungen der endokrinen Therapie meistens geringer. Bei HER2-positivem Karzinom wird die endokrine Therapie in Kombination mit einer anti-HER2-Therapie durchgeführt. Die endokrine Therapie bei Fernmetastasen wird bis zum Progress fortgeführt.

Die Wahl der Zweitlinientherapie bei Rezidiv oder Progress unter anti-endokriner Therapie ist abhängig vom vorherigen Einsatz dieser Substanzen, vom Zeitpunkt des Rezidivs und von der Verträglichkeit. Eine Erweiterung der Therapieoptionen erfolgte in den letzten Jahren durch die Kombination von antihormonell wirksamen Arzneimitteln mit Substanzen, die gezielt Signalübertragungswege in den Tumorzellen hemmen. Dazu gehört neben dem mTOR-Inhibitor Everolimus die Substanzklasse der CDK4/6-Inhibitoren. CDK4 und CDK6 gehören zur Familie der Serin-Threonin-Kinasen und spielen eine wichtige Rolle in der Regulation des Zellzyklus. Die Interaktion von Cyclin mit CDK4 und CDK6 fördert über die Hyperphosphorylierung des Retinoblastom-Genproduktes den Übergang aus der G1- in die S-Phase des Zellzyklus. Alterationen im CyclinD-CDK4/6-Rb-Signalübertragungsweg sind häufig mit endokriner Resistenz beim HR-positivem Mammakarzinom assoziiert. Die aktuellen Daten aus klinischen Studien zur Zweitlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: CDK4/6 Inhibitoren in der endokrinen Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom

| Erstautor / Jahr | Risikogruppe | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | RR ² | PFÜ ⁴ (HR ³) | ÜLZ ⁵ (HR ³) |
|---|----------------------------|-------------|------------------------------|----------------|-----------------|--|--|
| Cristofanilli 2016 [6], Turner 2018 [7] | ER+, HER2-, Zweitlinie, | Fulvestrant | Fulvestrant + Palbociclib | 413 | | 3,7 vs 9,2 ⁶ 0,41 ⁷ | 27,1 vs 34,8 0,76 |

| Dossier | Postmeno- pausal | | | | | p < 0,0001 | p = 0,0335 |
|--|---|-------------|---|-----|--------------|------------------------------------|--|
| Cristofanilli 2016 [6], Turner 2018 [7] Dossier | ER+, HER2-, Zweitlinie, prä/post- menopausal | Fulvestrant | Fulvestrant / Goserelin + Palbociclib | 108 | | 5,6 vs 9,5 0,44 p = 0,0123 | 38,0 vs 38,0 1,20 n. s. ⁸ |
| Slamon, 2018 [8] | ER+, HER2-, Erst- und Zweitlinie | Fulvestrant | Fulvestrant + Ribociclib | 484 | 28,7 vs 40,9 | 12,8 vs 20,5 0,593 p < 0,001 | . |
| Sledge, 2017 [9] | ER+, HER2-, Zweitlinie | Fulvestrant | Fulvestrant + Abemaciclib | 669 | 21,3 vs 48,1 | 9,3 vs 16,4 0,553 p < 0,001 | |

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;

Palbociclib wurde von der FDA im Februar 2015, von der EMA im November 2016 zur Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms in Kombination mit endokriner Therapie zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Palbociclib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie und vom Menopausenstatus entsprechen den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-5]. Fulvestrant wird auch in Deutschland entsprechend den Kriterien der Zulassungsstudie eingesetzt [10]

4. 2. Studien

Grundlage der Neubewertung nach Fristablauf ist PALOMA-3, eine internationale, multizentrische, doppelblind-randomisierte Studie bei Patientinnen nach endokriner Vorbehandlung. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten von Palbociclib. Crossover war im Design nicht vorgesehen. Basis dieses Verfahrens sind die Daten des Dossiers des pU mit Datenschnitt vom 13. April 2018.

Die Ergebnisse wurden jeweils in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bei postmenopausalen Patientinnen führt Palbociclib zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 7,7 Monate mit einem Hazard Ratio von 0,76. In der Publikation wurde der Hazard Ratio mit 0,73 berechnet [7]. Der p-Wert von 0,05 wurde in beiden Berechnungen unterschritten.

Bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen fanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit. Die mediane Überlebenszeit im Placebo-Arm ist um mehr als 10 Monate länger als im bei den postmenopausalen Patientinnen. Die Zahl der prä-/perimenopausalen Patientinnen ist relativ klein, auch in der Versorgungsrealität in Deutschland.

Obwohl ein Crossover im Studiendesign nicht vorgesehen war, erhielten 16% der Patientinnen im Placebo-Arm einen CDK4/6 Inhibitor in der Postprogressionstherapie. Auch 4% der Patientinnen im Palbociclib-Arm erhielten später einen (weiteren) CDK4/6 Inhibitor. Dadurch kann die Verlängerung der Überlebenszeit zuungunsten des Palbociclib-Arms verzerrt werden.

4. 3. 2. Morbidität

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

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien.

Bei den postmenopausalen Patientinnen wurde die progressionsfreie Überlebenszeit um 5,5 Monate (HR 0,41), bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen um 3,9 Monate (HR 0,44) verlängert.

Die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit führt auch zur Verzögerung der Zeit bis zur Einleitung nebenwirkungsreicherer Therapie mit Zytostatika.

Die Ansprechraten lagen in den Palbociclib- etwas höher als in den jeweiligen Kontroll-Armen. Eine aktuelle Auswertung fehlt im Dossier des pU. Einschränkend ist anzumerken, dass jeweils ein Teil der Patientinnen keine messbare Tumorerkrankung hatte, z. B. beim Vorliegen ossärer Metastasen als alleiniger Manifestation.

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

Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in PALOMA-3 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und dem spezifischen Brustkrebs-Modul QLQ-BR23 erhoben. Hier zeigte sich in den meisten Kategorien kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Bei der emotionalen Funktion, erfasst im EORTC QLQ-C30, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil des Palbociclib-Arms.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten viel häufiger im Palbociclib- als im Kontroll-Arm auf. Bei den postmenopausalen Patientinnen lagen die Raten bei **78,5 vs 28,7%**, bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen bei **88,7% vs 25,0%**. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die häufiger als im Kontroll-Arm auftraten, waren Neutropenie (70%), Anämie (4%) und Thrombozytopenie (3%). Die Rate febriler Neutropenien lag bei 1,0%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patienten und von medizinischen Fachexperten erstellt. Bei den Endpunkten fehlt dem IQWiG weiterhin eine Methodik zur Erfassung der Morbidität, hier insbesondere des progressionsfreien Überleben. Diese Defizite sind gravierend.

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 Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Palbociclib 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 [11, 12].

ESMO-MCBS v1.1 Palbociclib Zweitlinientherapie: 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Palbociclib ist einer von inzwischen drei, von der EMA zugelassenen CDK4/6 Inhibitoren, die in Kombination mit endokriner Therapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt werden können. Die erste frühe Nutzenbewertung wurde im Mai 2017 für Palbociclib abgeschlossen. Der G-BA forderte zunächst eine erweiterte Daten-Analyse durch das IQWiG. Im Beschluss legte er fest, dass für keine der 4 definierten Subgruppen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestand. Das entsprach nicht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.

Das jetzige Verfahren beschränkt sich auf die Subgruppe der Patientinnen in der Zweitlinientherapie, d. h. auf die Patientinnen mit einer ungünstigeren Prognose und kürzeren Lebenserwartung. Für diese Patientinnen zeigt der aktuelle Datenschnitt neben der schon vorher belegten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit durch die CDK4/6 Inhibitoren jetzt eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch Palbociclib. Der Effekt wird möglicherweise noch unterschätzt, da 16% der Patientinnen im Placebo-Arm nach Progress ebenfalls mit einem CDK4/6 Inhibitor behandelt wurden. Eine weitere Analyse der Gesamtüberlebenszeit in der Erstlinientherapie wurde auf 2020 verschoben.

Bei den Nebenwirkungen bestätigten sich die vorherigen Erfahrungen. Dominierende Nebenwirkung ist die Neutropenie. Die Rate schwerer Neutropenien unter Palbociclib liegt bei über 50%, allerdings handelt es sich fast ausschließlich um „Labor-Nebenwirkungen“. Die Rate febriler Neutropenien ist niedrig.

Der IQWiG-Bericht zeigt inhaltliche und strukturelle Defizite. Es wurden weder Patienten noch medizinische Fachexperten am Bericht beteiligt. Die zu Beginn des AMNOG-Prozesses selbst erstellte Methodik ist immer noch nicht validiert und wurde nicht weiterentwickelt. Bei den Endpunkten fehlt dem IQWiG eine Weiterentwicklung der Methodik zur Bewertung der Morbidität, hier insbesondere des progressionsfreien Überleben, aber auch zur differenzierten, patienten-orientierten Bewertung von Nebenwirkungen.

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. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 2015. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_20_Chemotherapie_mit_oder_ohne_zielgerichtete_Substanzen_beim_metastasierten_Mammakarzinom.pdf
3. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html>
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. Cardoso F, Costa A, Norton L et al.: 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Breast 31:244-259, 2017. DOI: 10.1016/j.breast.2016.10.001
6. Cristofallini M, Turner NC, Bondarenko I et al.: Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind,

- phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17:425-439, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0)
7. Turner NC, Slamon DJ, Ro J et al.: Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 379:1926-1936, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1810527](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810527)
 8. Slamon DJ, Neven P, Chia S et al.: Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 36:2465-2472, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2018.78.9909](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909)
 9. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P et al.: MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 35:2875-2884, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.73.7585](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585)
 10. Hartkopf A, Huober J, Volz B et al.: Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive Her2 negative tumors – data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. 37: 42-51, 2018. DOI: [10.1016/j.breast.2017.10.002](https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.10.002)
 11. 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)
 12. 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. D. Lüttner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin), Dr. F. Overkamp (OncoConsult Hamburg), Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt), Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) Prof. Dr. N. I. Cherny (Shaare Zedek Medical Center, Department of Medical Oncology, Jerusalem, Israel) erarbeitet.

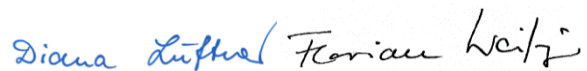
Mit freundlichen Grüßen



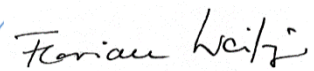
Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand