

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

22. November 2013

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V
und der Bewertung im IQWiG Bericht Nr. 192**

Ponatinib

veröffentlicht am 1. November 2013

Vorgangsnummer 2013-08-01-D-071

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
 3. 1. Resistenz gegenüber Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib
 3. 2. Unverträglichkeit von Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib
 3. 3. Ponatinib (Iclusig®)
4. Dossier und Bewertung von Ponatinib
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Endpunkte: Ansprechen und Gesamtüberleben
 4. 2. 1. CML - Chronische Phase
 4. 2. 2. CML – Akzelerierte Phase
 4. 2. 3. CML - Blastenkrise
 4. 2. 4. Ph+ALL
 4. 2. 5. BCR-ABL Mutation T315I
 4. 3. Endpunkt: Nebenwirkungen
 4. 4. Endpunkt: Lebensqualität
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Nutzen-Risiko-Bewertung
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Ponatinib(Iclusig®) wird im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt. Ponatinib ist zugelassen für definierte Krankheitssituation der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML) sowie der Philadelphia-Chromosom positiven Akuten Lymphatischen Leukämie (Ph+ ALL). Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum Bericht des G-BA sind:

- Eine Versorgungslücke besteht bei Patienten mit
 - CML in allen Phasen der Erkrankung, wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:
 - Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber den Tyrosinkinase-Inhibitoren Dasatinib oder Nilotinib
 - Vorliegen einer T3151I BCR-ABL Mutation
 - Ph+ ALL, wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:
 - Resistenz gegenüber dem Tyrosinkinase-Inhibitor Dasatinib
 - Unverträglichkeit von Dasatinib und keine Eignung für eine Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib
 - Vorliegen einer T3151I BCR-ABL Mutation
- Die Durchführung einer Phase II Studie ist bei diesen beiden seltenen Erkrankungen und in diesen Therapiesituationen angemessen (Orphan Drug).
- Ponatinib ist ein hoch wirksamer Tyrosinkinase-Inhibitor. Er kann auch in fortgeschrittenen Erkrankungssituationen und bei Resistenz gegenüber anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren zu dauerhaften hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Remissionen führen.
- Aktuelle, nicht im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthaltene Daten zeigen eine hohe Rate schwererer arterieller und venöser Gefäßkomplikationen mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten von Herzinfarkten, Schlaganfällen oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit unter Therapie mit Ponatinib. Angesichts der neu dokumentierten Nebenwirkungen halten wir es derzeit nicht für möglich, den Nutzen von Ponatinib insgesamt oder für einzelne Subgruppen abschließend zu quantifizieren.

2. Einleitung

Die Chronische Myeloische Leukämie (CML) und die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) gehören zu den hämatologischen Neoplasien. Die Inzidenz der CML beträgt etwa 1,5/100.000 Einwohner und Jahr. In Deutschland erkranken jährlich etwa 1.200 Patienten. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Die CML kommt in allen Altersgruppen vor, der Erkrankungsgipfel liegt bei 55-60 Jahren [1]. Der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib war ein Durchbruch in der Behandlung der CML. In allen Prognosegruppen und in jedem Alter wurde eine deutliche Überlegenheit von Imatinib gegenüber einer Interferon-alpha-basierten

Therapie beobachtet und das langfristige Überleben von CML-Patienten erheblich verbessert [2].

Charakteristisch für die CML ist der Nachweis des sogenannten Philadelphia-Chromosoms Ph+, einer reziproken Translokation t(9;22) mit Bildung des BCR-ABL-Fusionsproteins. Diese genetische Aberration Ph+ wird auch bei 30-40% der erwachsenen Patienten mit ALL nachgewiesen [3]. Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 im Jahr. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter 5 Jahren (5,3/100.000). Danach fällt die Inzidenz kontinuierlich ab. Bei über 50-jährigen Patienten steigt sie erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter über 80 Jahren (2,3/100.000). Männer erkranken etwas häufiger als Frauen. Durch den Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) insbesondere Imatinib, hat sich die Prognose der Patienten mit Ph+ALL deutlich verbessert [4]. Bei jüngeren Patienten wird Imatinib in Kombination mit intensiver Chemotherapie eingesetzt. Dabei werden Remissionsraten von über 90% erreicht und auch der Anteil der Patienten, die einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden, deutlich erhöht. Bei älteren Patienten mit Ph+ALL wurde bisher vorwiegend der Ansatz einer Induktionstherapie mit Imatinib als Monotherapie in Studien geprüft und erzielte komplette Remissionsraten von 90% [3].

3. Stand des Wissens

Nach dem Erfolg von Imatinib wurden weitere TKI mit verbesserter Wirksamkeit entwickelt. Inzwischen stehen als Arzneimittel für die Behandlung der CML zur Verfügung:

- Imatinib (Glivec®)
- Nilotinib (Tasigna®)
- Dasatinib (Sprycel®)
- Bosutinib (Bosulif®), in Deutschland zugelassen, jedoch nicht erhältlich
- Ponatinib (Iclusig®)

Bei der CML haben die neuen TKI durchweg eine höhere Wirksamkeit als Imatinib in Bezug auf zytogenetische (CCyR) und molekulare Remissionen (MMR).

3. 1. Resistenz gegenüber Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib

Die häufigste Ursache der Resistenz sind BCR-ABL-Punktmutationen mit verminderter bis aufgehobener Wirksamkeit gegenüber den bisher zugelassenen TKI. Inzwischen sind mehr als 100 Mutationen bekannt. Dazu kommen andere, punktmutationsunabhängige Resistenzmechanismen, deren Bedeutung im Einzelnen noch nicht vollständig geklärt ist.

Bei Imatinib-Resistenz wird der Wechsel auf einen der anderen zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren empfohlen. Von besonderer klinischer Relevanz ist die Punktmutation T315I. Sie tritt gegenwärtig in einer Inzidenz von 15-20% der behandelten Patienten auf und führt zu einer Resistenz gegenüber allen bisher zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren. Aufgrund des zunehmenden Einsatzes von TKI der zweiten Generation (Nilotinib und Dasatinib) ist zukünftig mit einer weiteren Zunahme der Inzidenz von T315I Mutation zu rechnen.

3. 2. Unverträglichkeit von Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib

Insgesamt gehören die bisher zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren zu den gut verträglichen Medikamenten. Unter Imatinib liegt bei CML Patienten die Rate von nicht-hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3/4 unter 5% [4]. Weitere Nebenwirkungen sind Muskelkrämpfe, Hautausschlag, Ödeme oder allgemeine Schwäche. Die Rate von CML Patienten, die wegen Unverträglichkeit eine Imatinib-Therapie abbrechen, liegt zwischen 2 und 5% [4, 5]. Die Imatinib-typischen Nebenwirkungen treten unter den anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren seltener auf. Unter Nilotinib wurden vermehrt arterielle Verschlusskrankheiten, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen, unter Dasatinib Pleurergüsse, Infektionen, Thrombozytopenien und Thrombozytenfunktionsstörungen sowie selten Fälle von arterieller Hypertonie beobachtet.

Nach Therapie mit Imatinib, Nilotinib und/oder Dasatinib stand mit Bosutinib bis vor kurzem ein weiterer, hoch wirksamer Tyrosinkinase-Inhibitor zur Verfügung [6]. Das Präparat wurde am 15. November seitens des pharmazeutischen Unternehmers vom deutschen Markt genommen. Für Patienten mit Unverträglichkeit von Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib ist Bosutinib in Deutschland zwar zugelassen und verordnungsfähig, muss jedoch jetzt aus dem Ausland importiert werden. Besondere Nebenwirkungen von Bosutinib sind gastrointestinale Komplikationen einschließlich Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen sowie Einschränkungen der Leberfunktion.

3. 3. Ponatinib (Iclusig®)

Ponatinib gehört zur Substanzklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Es wurde mittels molekularem Modeling entwickelt. Ponatinib hemmt sowohl unmutiertes als auch mutiertes BCR-ABL Fusionsprotein, einschl. der BCR-ABL-Mutation T315I.

4. Dossier und Bewertung von Ponatinib

Grundlage der Nutzenbewertung ist eine Phase II Studie (PACE) an 417 Patienten mit CML und 32 Patienten mit Ph+ ALL [7]. Die CML Patienten befanden sich in chronischer Phase, in akzelerierter Phase oder einer Blastenkrise. Mehr als 90% der CML und 82% der Ph+ALL Patienten hatten bereits 2 oder mehr TKI erhalten. Resistenz war das Einschlusskriterium bei 87% der CML und bei 90% der Ph+ALL Patienten. 106 der CML und 22 der Ph+ALL Patienten hatten eine Mutation T315I.

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend der aktuellen Verfahrensordnung hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Verfahren für seltene Leiden festgelegt. Zweckmäßige Vergleichstherapien für Ponatinib sind:

- Allogene Stammzelltransplantation für Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit HLA kompatiblen Familien- oder Fremdspender [1], siehe auch Kapitel 5.
- Bosutinib für Patienten mit Unverträglichkeit von Imatinib, Nilotinib und Dasatinib

- Hydroxyharnstoff, Ara-C, Interferon alpha sowie rein supportive Maßnahmen für Patienten ohne Ziel der Lebensverlängerung.

Interferon alpha ist insbesondere in der chronischen Phase der CML nur bei einer Minderheit der Patienten wirksam. Die Anwendung anderer, in Deutschland noch zugelassener Medikamente wird in den Leitlinien nicht mehr empfohlen.

4. 2. Endpunkte: Ansprechen und Gesamtüberleben

Objektive Endpunkte für das Ansprechen auf die Therapie sind bei der CML die hämatologische Remission mit Verbesserung bzw. Normalisierung des Blutbildes, die zytogenetische Remission mit Rückgang der Ph+ Zellen und die molekulare Remission mit Rückgang der BCR-ABLTranskripte [1]. Für das Gesamtüberleben wurde im Dossier des pU die Zahl der Überlebenden nach 6 und 12 Monaten angegeben. Ergebnisse werden separat nach den unterschiedlichen Krankheitsphasen dargestellt. Einschränkend ist anzumerken, dass weder im Dossier des pU noch in der Publikation [7] Daten zur Therapie nach Ponatinib aufgeführt sind. Insbesondere fehlen Angaben, ob und wie viele Patienten im weiteren Verlauf eine allogene Transplantation erhielten.

4. 2. 1. CML - Chronische Phase

Von 267 Patienten erreichten 93% eine komplette hämatologische Remission und 56% eine zytogenetische Remission mit <35% Ph+ Zellen (gute zytogenetische Remission, majorcytogeneticremission). Die Überlebensrate nach 12 Monaten lag bei 94%.

4. 2. 2. CML – Akzelerierte Phase

47% von 83 Patienten in akzelerierter Phase erreichten eine komplette hämatologische Remission, 39 eine gute zytogenetische Remission. Die 12-Monate-Überlebensrate wurde mit 84% berechnet.

4. 2. 3. CML - Blastenkrise

64 Patienten befanden sich zu Beginn der Therapie mit Ponatinib bereits in der Blastenkrise. Eine komplette hämatologische Remission wurde bei 21% der Patienten, eine gute zytogenetische Remission bei 23% erreicht. Die mediane Überlebenszeit lag bei 7 Monaten, die Überlebensrate nach 12 Monaten bei 29%.

4. 2. 4. Ph+ALL

Bei 34% der 32 Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL wurde eine komplette hämatologische Remission erzielt, bei 47% eine gute zytogenetische Remission. Die mediane Überlebenszeit lag bei 8 Monaten, die Überlebensrate nach 12 Monaten bei 40%.

4. 2. 5. T315I BCR-ABL-Mutation

Wenn nur die Patienten mit T315I in den verschiedenen Indikationen der CML und der ALL betrachtet werden, lagen die Raten hämatologischer Remissionen bei 91 (CML-CP), 50 (CML-AP), 17 (CML-BK) bzw. 32% (Ph+ALL). Gute zytogenetische Remissionen wurden bei 70 (CML-CP), 56 (CML-AP), 29 (CML-BK) bzw. 41% (Ph+ALL) erzielt.

4. 3. Endpunkt: Nebenwirkungen

Nebenwirkungen können in hämatologische und nicht-hämatologische Nebenwirkungen differenziert werden. Bei den hämatologischen Nebenwirkungen stand die Thrombozytopenie an erster Stelle. Eine Thrombozytopenie Grad 3/4, differenziert nach Therapieindikation, wurde bei 32 (CML-CP), 33 (CML-AP), 26 (CML-BK) bzw. 6% (Ph+ALL) der Patienten beobachtet. Neutropenie Grad 3/4 trat bei 14 (CML-CP), 26 (CML-AP), 18 (CML-BK) bzw. 12% (Ph+ALL) auf, eine Anämie Grad 3/4 bei 6(CML-CP), 9 (CML-AP), 21 (CML-BK) bzw. 12% (Ph+ALL).

Die in der Zulassungsstudie zunächst häufigste nicht-hämatologische Nebenwirkung war eine Pankreatitis, die im Schweregrad 3/4 bei insgesamt 5% der Patienten auftrat.

Die klinisch am stärksten belastenden Nebenwirkungen sind thrombotische Verschlüsse arterieller Gefäße. Diese können periphere arterielle Gefäße, aber auch Herzkranz- oder Hirngefäße betreffen. In der ersten Auswertung der zur Zulassung führenden PACE Studie wurde, nach einer mittleren Beobachtungszeit von 15 Monaten, die Rate schwerer arterieller Gefäßkomplikationen mit 9% angegeben [7],

Die Publikation der Zulassungsstudie im *New England Journal of Medicine* vom 7. November 2013 wurde ergänzt durch Kommentare mit aktualisierten Daten aus dem Überwachungsprogramm der FDA [8, 9]. Diese später durchgeführte Analyse mit einer längeren Nachbeobachtungszeit lässt erkennen, dass die Komplikationsrate deutlich höher liegt. In Verlautbarungen der FDA vom 31. Oktober bzw. 5. November 2013 heißt es: Aktuell haben etwa 24% der Patienten in der Phase II Studie (mediane Behandlungsdauer 1,3 Jahre) und etwa 48% der Patienten in der Phase I Studie (mediane Behandlungsdauer 2,7 Jahre) schwere Gefäßkomplikationen erlitten, einschl. tödlicher oder lebensbedrohlicher Myokardinfarkte, Schlaganfälle, Gefäßverschlüsse in den Extremitäten mit Nekrosen, sowie schwere Gefäßverengungen mit der Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe in den Extremitäten, den Herzkranzgefäßen und den Hirn-versorgenden Blutgefäßen. Bei einigen Patienten sind Gefäßkomplikationen bereits 2 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Ponatinib aufgetreten.

Die FDA hat den pharmazeutischen Unternehmer aus diesem Grund aufgefordert, die Vermarktung und den Verkauf von Ponatinib (Iclusig®) auszusetzen.

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hat am 8. November 2013 empfohlen, dass die Therapie mit Ponatinibunter sorgfältiger Überwachung arterieller und venöser Gefäßkomplikationen fortgesetzt werden kann. PRAC hat darauf hingewiesen, dass bei diesen Patienten keine medikamentösen Therapiealternativen bestehen.

Wir halten zum jetzigen Zeitpunkt ein sorgfältiges kardiovaskuläres Screening vor Einleitung einer Therapie mit Ponatinib für indiziert. Unklar ist, ob Patienten nach Vortherapie mit Nilotinib in stärkerem Maße von Gefäßkomplikationen betroffen sind.

4. 4. Endpunkt: Lebensqualität

Eine Erhebung der Lebensqualität wurde in dieser Studie nicht durchgeführt. Warum auf die Messung dieses Endpunktes verzichtet wurde, ist den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht zu entnehmen.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der G-BA Bericht enthält keine Kategorisierung.

Die Ergebnisse mit Ponatinib bei diesen intensiv vorbehandelten Patienten sind spektakulär, insbesondere für Patienten mit der prognostisch sehr ungünstigen BCR-ABL-Mutation T315I. Vergleichende Studiendaten zur allogenen Stammzelltransplantation liegen nicht vor.

Die Prognose von Patienten mit T315I-Mutation vor Verfügbarkeit von Ponatinib wurde in einem multinationalen Register beschrieben [10-12]. Das mediane Gesamtüberleben nach dem Nachweis der T315I-Mutation betrug 22,4 8 (CML-CP), 28,4 (CML-AP), 4,0 (CML-BK) bzw. 4,9 Monate (Ph+ALL). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 11,5 (CML-CP), 22,2 (CML-AP), 1,8 (CML-BK) und 2,5 Monate (Ph+ALL). Die Behandlungserfolge mit Ponatinib sind diesen Ergebnissen im indirekten Vergleich deutlich überlegen. Ponatinib hat für Patienten mit BCR-ABL-Mutation T315I klinisch einen erheblichen Zusatznutzen.

Bei den anderen, nicht mit der BCR-ABL-Mutation assoziierten Subgruppen halten wir es nicht für möglich, den Zusatznutzen zu quantifizieren.

6. Nutzen-Risiko-Bewertung

Die hohe Wirksamkeit von Ponatinib ist gegenüber den jetzt deutlich gewordenen, erheblichen und häufigen Nebenwirkungen abzuwägen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht absehbar, ob die schweren Gefäßkomplikationen auf bestimmte Risikogruppen beschränkt sind, z. B. genetisch definierte Populationen, auf ältere Patienten und/oder Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren, und/oder auf die bisher gewählte Dosis von 45 mg/Tag. Solange die vollständigen Daten zu den Nebenwirkungen nicht vorliegen, ist die Entscheidung über Fortsetzung oder Einleitung einer Behandlung mit Ponatinib nur individuell zu treffen. Für Patienten mit der T315I-Mutation ist eine Behandlung mit Ponatinib die bisher einzige Option zur dauerhaften Verminderung der Tumorlast, welche eine Voraussetzung zur Erlangung einer CCyR mit Prognoseverbesserung und auch eine Voraussetzung zur Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation ist. Da die Therapie vor Transplantation nur über wenige Monate durchgeführt werden muss („Debulking“) ist eine solche Therapie als relativ sicher anzusehen. Eine tragfähige Datenlage zur Durchführung einer allgemeinen Nutzen-Risiko-Bewertung liegt derzeit nicht vor.

7. Literatur

1. Hochhaus A et al.: Chronische myeloische Leukämie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml>
2. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M: Chronic myeloid leukaemia. Lancet 370:342-350, 2007. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61165-9
3. Gökbuget N et al.: Akute lymphatische Leukämie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Februar 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/all>
4. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A et al.: Hematologic and cytogenetic responses to imatinibmesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2002;346:645-52. PMID: 11870241
5. Gambacorti-Passertini C, Antolini L, Mahon XF et al.: Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. J Natl Cancer Inst 103:553-561, 2011. DOI: 10.1093/jnci/djr060
6. Bosutinib, G-BA Verfahren zur Frühen Nutzenbewertung
7. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J et al.: A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia-chromosome – positive leukemias. N Engl J Med 369:1783-1796, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1306494
8. Groarke JD, Cheng S, Moslehi J: Drug discovery and cardiovascular surveillance. N Engl J Med 369:1779-1781, 2013. DOI: 10.1056/NEJMp1313140
9. Doroshow JH: Overcoming resistance to targeted anticancer drugs. N Engl J Med 369:1852-1853, 2013. DOI: 10.1056/NEJMe1311325
10. Nicolini FE, Ibrahim AR, Soverini S et al.: The BCR-ABL T315I mutation compromises survival in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients resistant to tyrosine kinase inhibitors, in a matched pair analysis. Haematologica. 98:1510-1516, 2013. DOI: 10.3324/haematol.2012.080234
11. Nicolini FE, Basak GW, Soverini S et al.: Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. Blood 118:5697-5700, 2011. DOI: 10.1182/blood-2011-07-367326
12. Nicolini FE, Mauro MJ, Martinelli G et al.: Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. Blood 114:5271-5278, 2009. DOI: 10.1182/blood-2009-04-219410

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. T. H. Brümmendorf (Universitätsklinikum Aachen, Med. Klinik IV, Hämatologie und Onkologie, Aachen), Dr. N. Gökbuget (Johann Wolfgang Goethe-Universität, Medizinische Klinik I, Frankfurt), Prof. Dr. A. Hochhaus (Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Hämatologie & Onkologie, Jena), Prof. Dr. P. le Coutre (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. C. Thiede (Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Dresden) und Prof. Dr. D. Wolf (Universitätsklinikum Bonn, Innere Medizin III für Hämatologie und Onkologie, Bonn) erstellt.

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