

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8  
10623 Berlin

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

22. September 2017

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

### **Rolapitant**

**veröffentlicht am 1. September 2017**

**Vorgangsnummer 2017-06-01-D-290**

**IQWiG Bericht Nr. 534**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Rolapitant (Varuby®)
  - 4.1. Moderat emetogene Chemotherapie
    - 4.1.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
    - 4.1.2. Studien
    - 4.1.3. Endpunkte
      - 4.1.3.1. Ansprechen
      - 4.1.3.2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
      - 4.1.3.3. Nebenwirkungen
  - 4.2. Hoch emetogene Chemotherapie
    - 4.2.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
    - 4.2.2. Studien
    - 4.2.3. Endpunkte
      - 4.2.3.1. Ansprechen
      - 4.2.3.2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
      - 4.2.3.3. Nebenwirkungen
- 4.3. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Rolapitant (Varuby®) ist die dritte zugelassene Substanz aus der Gruppe der oralen Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (NK1-RA) und induziert die zweite frühe Nutzenbewertung für ein Arzneimittel zur Prophylaxe von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen. Der G-BA hat zwei 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 Subgruppen und die Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

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

| G-BA                            | ZVT  | Pharmazeutischer Unternehmer      |                       |                    | IQWiG        |                    |
|---------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------|--------------------|
|                                 |  | Subgruppe                         | Zusatznutzen          | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit |
| hoch emetogene Chemotherapie    | Dreifachkombination aus Serotonin-Antagonist, NK1-Rezeptor-Antagonist + Dexamethason | Cisplatin-Basis                   | nicht quantifizierbar | Beleg              | nicht belegt | -                  |
|                                 |  | Anthrazyklin/ Cyclophosphamid     | nicht quantifizierbar | Hinweis            | -            | -                  |
| moderat emetogene Chemotherapie | Zweifachkombination aus Serotonin-Antagonist + Dexamethason                          | Carboplatin-Basis (AUC $\geq 4$ ) | nicht quantifizierbar | Hinweis            | nicht belegt | -                  |
|                                 |  | andere                            | gering                | Hinweis            | nicht belegt | -                  |

Unsere Anmerkungen sind:

- Die festgelegten Subgruppen des G-BA sind klinisch relevant, die zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen unseren Therapieempfehlungen.
- Die Kombination von Rolapitant in Kombination mit Serotonin-Antagonisten+Dexamethason führt gegenüber Serotonin-Antagonist+Dexamethason zu einer höheren Rate von Patienten, bei denen Übelkeit und Erbrechen vollständig verhindert werden können. In den Zulassungsstudien wurde dies sowohl für Patienten unter den hoch emetogenen Chemotherapien Cisplatin, Carboplatin  $\geq AUC4$  und Anthrazykline / Cyclophosphamid, als auch für die heterogene Gruppe von Patienten unter moderat emetogenen Chemotherapien gezeigt.
- Die Nebenwirkungsrate ist niedrig.

Der Einsatz von Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten gehört inzwischen zum klinischen Standard beim Einsatz von hoch emetogener Chemotherapie. Ergebnisse direkt vergleichender Studien von Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten liegen bisher noch nicht oder nur in Abstract-Form vor.

## 2. Einleitung

Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen nach medikamentöser Tumortherapie sind ein zusammenhängender Symptomkomplex [1]. Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen werden nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik in 3 Formen unterschieden:

akut                                      Auftreten innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie

verzögert                                Auftreten später als 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie und Dauer bis zu 5 Tage

antizipatorisch ausgelöst durch externe Faktoren wie Geruch, Geschmack und visuelle Eindrücke, durch psychische Faktoren wie Angst und Anspannung, oder geprägt durch Übelkeit und Erbrechen bei einer vorherigen Chemotherapie im Sinne einer klassischen Konditionierung.

Übelkeit und Erbrechen sind häufige Nebenwirkungen der medikamentösen Tumortherapie. Erbrechen ist ein komplexer Vorgang. Dem motorischen Reflex des Erbrechens geht in der Regel eine unterschiedlich lange und unterschiedlich intensive Phase von Übelkeit und abdominellen Unwohlsein voraus. Bei der medikamentösen Tumortherapie kann Erbrechen pathophysiologisch durch unterschiedliche Mechanismen ausgelöst werden. Gut charakterisiert sind diese Signalwege:

- peripher durch Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen im Dünndarm. Serotonin bindet an die 5-HT<sub>3</sub> Rezeptoren der benachbarten afferenten Vagusnerven und leitet stimulierende Impulse an den „Central Pattern Generator“, früher Brechzentrum genannt, in der Medulla oblongata weiter. Der periphere Signalweg induziert vor allem das akute Erbrechen.
- zentral durch Freisetzung von Substanz P, einem Peptid aus der Gruppe der Neurokinine, und Bindung an NK<sub>1</sub> Rezeptoren im Gehirn. Die Substanz P/NK<sub>1</sub> Rezeptor-Bindung spielt auch eine zentrale Rolle in der Schmerzwahrnehmung und ist vor allem für das verzögerte Erbrechen nach medikamentöser Tumortherapie verantwortlich.

Die Rolle und Interaktion anderer Signaltransduktionswege unter Beteiligung von Dopamin, Histamin oder Acetylcholin ist nicht vollständig geklärt.

### 3. Stand des Wissens

Der klinische Durchbruch in der Reduktion von Chemotherapie-assoziiertes Übelkeit und Erbrechen wurde zu Beginn der 90er Jahre durch die Einführung der 5HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten erreicht. Gleichzeitig wurde die Prophylaxe als Standard etabliert. Ein weiterer Fortschritt war die Einführung der NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten vor etwa 10 Jahren.

Trotz leitliniengerechter Therapie tritt bei ca. 20-30% der Patienten nach wie vor Erbrechen während der Chemotherapie auf [2]. Besonders oft treten Übelkeit und Erbrechen nach Anwendung von klassischen Zytostatika wie Cisplatin auf, aber auch bei anderen Formen der medikamentösen Tumortherapie wie monoklonalen Antikörpern oder gezielten Inhibitoren [1]. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen wird vor allem beeinflusst durch die Tumortherapie selbst, sowohl medikamentös als auch durch Bestrahlung [3]. Eine weitere wichtige Rolle spielen patientenindividuelle Faktoren, die das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen fördern oder verhindern können [1, 3].

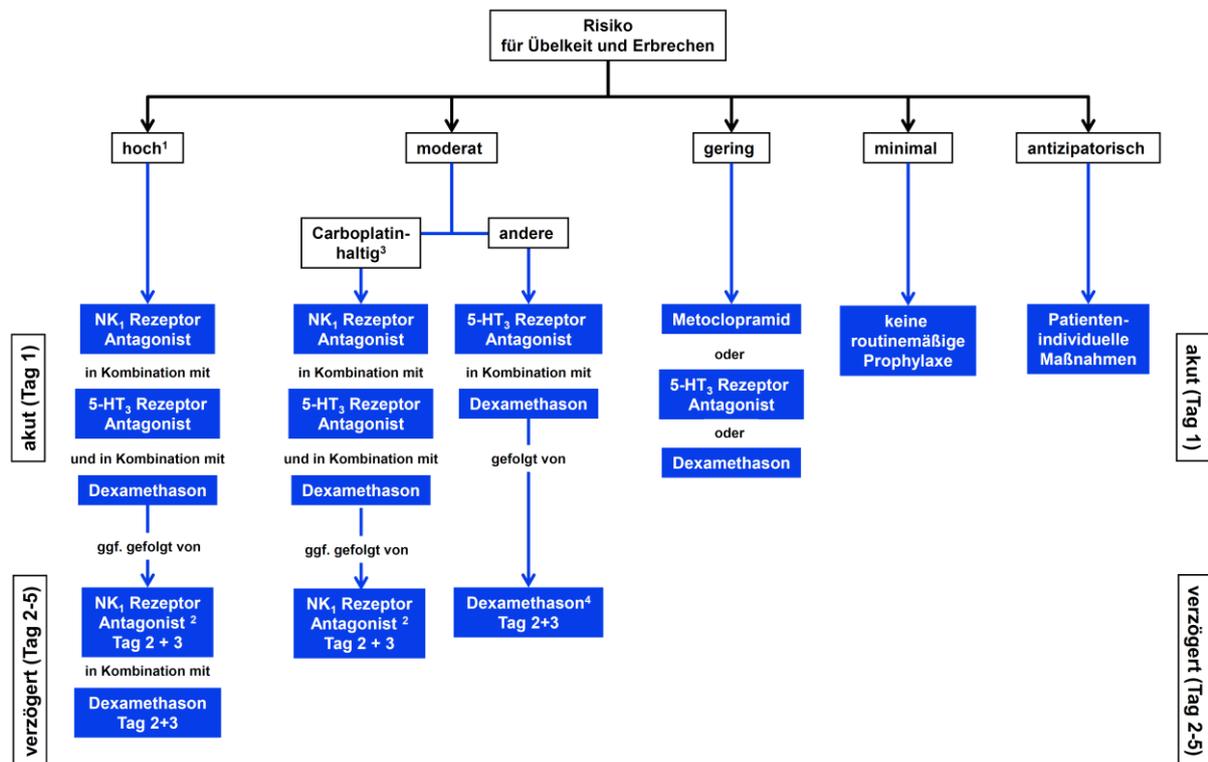
Die Erstlinienprophylaxe richtet sich nach dem emetogenen Potenzial der geplanten Therapie. Die in Tabelle 2 zusammengefasste Klassifikation dient als Basis für klinische Studien und für den klinischen Alltag.

**Tabelle 2: Klassifikation des emetogenen Risikos medikamentöser Tumortherapie**

| Stufe   | Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ohne Prophylaxe |
|---------|---|
| hoch    | >90%  |
| moderat | 30-90%  |
| gering  | 10-30%  |
| minimal | <10%  |

Die aktuellen Therapieempfehlungen für antiemetische Prophylaxe sind in Abbildung 1 dargestellt [2], in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien [5].

**Abbildung 1: Empfehlungen für die antiemetische Prophylaxe bei medikamentöser Tumortherapie [1]**



NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten sind besonders wirksam in der Prophylaxe von verzögerter Übelkeit und Erbrechen unter medikamentöser Tumortherapie. Vier Arzneimittel aus dieser Substanzklasse sind in Deutschland, Österreich und der Schweiz in dieser Indikation zugelassen, drei in der oralen Form. Die Arzneimittel und die empfohlenen Dosierungen sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

**Tabelle 3: NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten**

| Arzneimittel  | Handelsname | Zulassung                 | Applikation | Empfohlene Dosis | Tag      |
|---|-------------|---------------------------|-------------|------------------|----------|
| Aprepitant  | Emend®      | FDA 3/2003<br>EMA 11/2003 | oral        | 125 mg<br>80 mg  | 1<br>2-3 |
| Fosaprepitant   | Ivemend®    | FDA 1/2008<br>EMA 8/2009  | intravenös  | 150 mg           | 1        |
| Netupitant (in fixer Kombination mit Palonosetron 0,5 mg), NEPA | Akynzeo®    | FDA 10/2014<br>EMA 6/2015 | oral        | 300 mg           | 1        |
| Rolapitant  | Varuby®     | FDA 9/2015<br>EMA 4/2017  | oral        | 180 mg           | 1        |

Eine umfangreiche Darstellung der Ergebnisse mit NK1-RA findet sich in einem aktuellen Review [4]. Daten zur Wirksamkeit von Rolapitant sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

**Tabelle 4: Rolapitant zur Prophylaxe von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen bei moderat und hoch emetogener Chemotherapie**

| Erstautor / Jahr                        | Patienten-<br>gruppe  | Kontrolle                     | Neue Therapie                                 | N <sup>1</sup> | gesamt<br>CR <sup>2</sup> | akut<br>CR             | verzögert<br>CR        |
|---|---|-------------------------------|---|----------------|---------------------------|------------------------|------------------------|
| Schwartz-<br>berg, 2015<br>[6], Dossier | Carboplatin<br>Zyklus 1   | Granisetron +<br>Dexamethason | Granisetron +<br>Dexamethason<br>+ Rolapitant | 401            | 65 vs 80<br>p < 0,001     | 88 vs 92<br>n. s.      | 66 vs 82<br>p < 0,001  |
|   | andere mode-<br>rat emeto-<br>gene Chemo-<br>therapie<br>Zyklus 1 | Granisetron +<br>Dexamethason | Granisetron +<br>Dexamethason<br>+ Rolapitant | 228            | 54 vs 67<br>p = 0,049     | 77 vs 89<br>p = 0,010  | 60 vs 67<br>n. s.      |
| Schwartz-<br>berg, 2015 [6]             | Anthrazyklin/<br>Cyclophos-<br>phamid                             | Granisetron +<br>Dexamethason | Granisetron +<br>Dexamethason<br>+ Rolapitant | 703            | 55 vs 63<br>p = 0,033     | 77 vs 77<br>n. s.      | 60 vs 67<br>p = 0,047  |
| Rapoport,<br>2015 [7]                   | Cisplatin   | Granisetron +<br>Dexamethason | Granisetron +<br>Dexamethason<br>+ Rolapitant | 1087           | 55 vs 65<br>p = 0,0006    | 73 vs 81<br>p = 0,0033 | 54 vs 63<br>p = 0,0013 |

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> CR –Patienten ohne Erbrechen und ohne Gebrauch von Rescue Therapie, in %; <sup>3</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>4</sup> n.s. – nicht signifikant

#### 4. Dossier und Bewertung von Rolapitant

##### 4. 1. Moderat emetogene Chemotherapie

##### 4. 1. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Gruppe von Patienten mit moderat emetogene Chemotherapie ist sehr heterogen. Nach aktuellem Verständnis sind einige der früher als „moderat“ emetogen einzustufende Chemotherapie heute als hoch emetogen zu klassifizieren:

- 30 Onkologika [1] moderat emetogen
- Anthrazyklin/Cyclophosphamid hoch emetogen
- Carboplatin AUC  $\geq 4$  hoch emetogen

##### 4. 1. 2. Studien

Grundlage des Dossiers ist die multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie S-P04834. Primärer Endpunkt war das komplette Ansprechen in der verzögerten Phase des ersten Zyklus der Chemotherapie. Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

Das Problem der Zulassungsstudie als Basis der jetzigen frühen Nutzenbewertung liegt darin, dass die beiden größten Patientengruppen, das sind Patientinnen mit Mammakarzinom unter Chemotherapie mit Anthrazyklin / Cyclophosphamid sowie Patienten mit hochdosiertem Carboplatin, als hoch emetogen einzustufen sind [5]. Die verbleibende Gruppe ist inhomogen und beinhaltet u. a. Behandlungen mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Oxaliplatin oder Pemetrexed.

#### **4. 1. 3. Endpunkte**

##### **4. 1. 3. 1. Ansprechen**

Das erste Therapieziel bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen ist das vollständige Vermeiden von Übelkeit und Erbrechen. In den meisten klinischen Studien hat sich das komplette Ansprechen (Complete Response) durchgesetzt, definiert als „vollständiges Vermeiden von Erbrechen und keine Notwendigkeit einer Rescue-Therapie“.

Bei Patienten unter Chemotherapie mit höher dosiertem Carboplatin waren verzögerte Übelkeit und Erbrechen unter Rolapitant seltener als im Kontroll-Arm. Bei Patienten unter anderer, moderat emetogener Chemotherapie war die Rate der Patienten mit komplettem Ansprechen unter Rolapitant signifikant höher als im Vergleichsarm, nicht die verzögerte Übelkeit und Erbrechen.

##### **4. 1. 3. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Zur Erfassung der spezifischen Symptomatik durch die Patienten wurde der Functional Living Index-Emesis (FLIE)-Fragebogen eingesetzt. In der Gesamtgruppe aller Patienten mit hoch moderat emetogener Chemotherapie war die Rate der Patienten ohne Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch Übelkeit und Erbrechen signifikant höher im Rolapitant- als im Kontroll-Arm ( $p=0,027$ ) [6]. Dieser Unterschied fand sich nicht in den Subgruppen.

##### **4. 1. 3. 3. Nebenwirkungen**

NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten sind gut verträglich. Weil sie in der Regel in Kombination mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason eingesetzt werden, sind medikamentenspezifische Nebenwirkungen nicht immer klar zuzuordnen. Die häufigsten Nebenwirkungen der Antiemese, Obstipation und Fatigue, traten in beiden Behandlungsarmen gleich häufig auf.

#### **4. 2. Hoch emetogene Chemotherapie**

##### **4. 2. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Für Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie ist die Kombination eines NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten mit einem 5HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten + Dexamethason die zweckmäßige Vergleichstherapie, entsprechend der Festlegung des G-BA.

##### **4. 2. 2. Studien**

Grundlage des Dossiers sind die multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studien S-P04832 und S-P04833 bei Patienten mit Cisplatin-basierter Chemotherapie und die Studie S-P04832 bei Patientinnen mit Anthrazyklinen/Cyclophosphamid. Primärer Endpunkt war das komplette Ansprechen in der verzögerten Phase des ersten Zyklus der Chemotherapie. Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [7].

#### **4. 2. 3. Endpunkte**

##### **4. 2. 3. 1. Ansprechen**

Für Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie ist die Kombination eines NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten mit einem 5HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten + Dexamethason die zweckmäßige Vergleichstherapie, entsprechend der Festlegung des G-BA.

Bei Patienten unter Chemotherapie mit Cisplatin unter Anthrazyklin/Cyclophosphamid waren verzögerte Übelkeit und Erbrechen unter Rolapitant in Zyklus I seltener als im Kontroll-Arm. Bei Patienten unter anderer, moderat emetogener Chemotherapie war die Rate der Patienten mit komplettem Ansprechen unter Rolapitant signifikant höher als im Vergleichsarm.

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

Zur Erfassung der spezifischen Symptomatik durch die Patienten wurde der Functional Living Index-Emesis (FLIE)-Fragebogen eingesetzt. In der Gesamtgruppe aller Patienten mit Cisplatin als hoch emetogener Chemotherapie war die Rate der Patienten ohne Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch Übelkeit und Erbrechen im Rolapitant- und im Kontroll-Arm nicht unterschiedlich [7]. Dieser Unterschied fand sich nicht in den Subgruppen.

##### **4. 2. 3. 3. Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungsrate war niedrig, siehe Kapitel 4. 1. 3. 4. Die Rate der Therapie-assoziierten Nebenwirkungen wie Dyspepsie, Kopfschmerz, Obstipation oder Singultus lag unter 2% [7].

#### **4. 3. Bericht des IQWiG**

Der Bericht ist relativ kurz. Er stützt sich in seiner ablehnenden Bewertung fast ausschließlich auf formale Abweichungen zwischen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den Kontroll-Armen der Zulassungsstudien.

#### **5. Ausmaß des Zusatznutzens**

Die Gruppe der Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten ist eine Bereicherung der Antiemese bei Patienten unter hoch emetogener Chemotherapie. Nach Aprepitant und Nitupitant steht jetzt mit Rolapitant ein dritter Vertreter dieser Substanzklasse zur Verfügung.

Der erste direkte Vergleich liegt jetzt in Abstract-Form vor [8]

Ein theoretischer Vorteil von Rolapitant gegenüber den anderen NK<sub>1</sub>-RA liegt in der fehlenden Beeinflussung von Cytochrom P450. Die Inhibition von CYP2D6 und des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) durch Rolapitant führt beim aktuellen Wissenstand nicht zu einer Beeinträchtigung der Arzneimitteltherapiesicherheit [9].

#### **6. Literatur**

1. Jordan K, Jahn F, Feyer P, Karthaus M, Oechsle K, Strasser F, Wöll E, Wörmann B: Antiemese bei medikamentöser Tumortherapie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 8/2017. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumortherapie/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumortherapie/@_@view/html/index.html)

2. Jordan K, Jahn F, Aapro M: Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. Ann Oncol 26:1081-1090, 2015. DOI:10.1093/annonc/mdv138
3. S3 Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – interdisziplinäre Querschnittsleitlinie. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-054OL.html>
4. Jordan K, Blättermann L, Hinke A et al.: Is the addition of a neurokinin-1 receptor antagonist beneficial in moderately emetogenic chemotherapy?-a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer 2017, Aug 31 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00520-017-3857-7
5. Einhorn LH, Rapoport B, Navari RM et al.: 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following multiple-day chemotherapy, high-dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting. Support Care Cancer 25:303-308, 2017. DOI: [10.1007/s00520-016-3449-y](https://doi.org/10.1007/s00520-016-3449-y)
6. Schwartzberg L, Modiano MR, Rapoport BL et al.: Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 16 :1071, 1078, 2015. DOI : [10.1016/S1470-2045\(15\)00034-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00034-0)
7. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C et al.: Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. Lancet Oncol 16:1079-1089, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00035-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00035-2)
8. Zhang L, Lu S, Feng JF et al.: Phase III study of NEPA, a fixed combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). ASCO 2017, Abstract 10090. [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.10090](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.10090)
9. Barbour S, Smit T, Wang X et al.: Integrated safety analysis of rolapitant with coadministered drugs from phase II/III trials: an assessment of CYP2D6 or BCRP inhibition by rolapitant. Ann Oncol 28:1268-1273, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx073](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx073)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann zusammen mit Dr. Franziska Jahn (Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik für Innere Medizin IV, Halle), Prof. Dr. Karin Jordan (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Medizinische Klinik V, Heidelberg), und Prof. Dr. Meinolf Karthaus (Klinikum Neuperlach, Klinik für Hämatologie und Onkologie, München) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana  
Löffner  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand