

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. November 2022

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

Pembrolizumab (Magenkarzinom, MSI-H/dMMR)

veröffentlicht am 1. November 2022

Vorgangsnummer 2022-08-01-D-840

IQWiG Bericht Nr. 1440

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab (Keytruda®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des Magenkarzinoms. Pembrolizumab wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Magenkarzinoms mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pembrolizumab

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
1 vorherige Therapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt
≥2 vorherige Therapien	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	nicht belegt

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Therapie entspricht unseren Empfehlungen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten der randomisierten Studie KEYNOTE 061 zum Vergleich von Pembrolizumab vs Paclitaxel sowie von KEYNOTE 158, einer offenen, einarmigen Multikohortenstudie zur Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Pat. mit unterschiedlichen soliden, MSI-H/dMMR Tumoren. Die im Dossier ausgewertete Kohorte in KEYNOTE 158 bestand aus 23 Pat., in KEYNOTE 061 aus 21 Pat. Letztere Zahl weicht etwas von den publizierten Daten ab (n=27).
- Pembrolizumab führte bei Pat. nach einer systemischen Vortherapie zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber Paclitaxel, sowie zur statistisch nicht signifikanten Erhöhung der Ansprechrates und der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.
- Pembrolizumab führte bei Pat. mit ≥2 Vortherapien zu einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 19,9 Monaten. Im indirekten Vergleich liegen die Ergebnisse von Pembrolizumab deutlich oberhalb der Ergebnisse unter Trifluridin/Tipiracil.
- Das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab in KEYNOTE 061 und KEYNOTE 158 entspricht den bisherigen Erfahrungen. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag in KEYNOTE 061 mit 14 vs 35% deutlich unter der Nebenwirkungsrate von Paclitaxel.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab für die Gesamtheit der Entitäten aus der Studie KEYNOTE 158 den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Für Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom und MSI-H/dMMR wird die PD-1 Inhibition spätestens in der zweiten Behandlungslinie zu empfehlen.

2. Einleitung

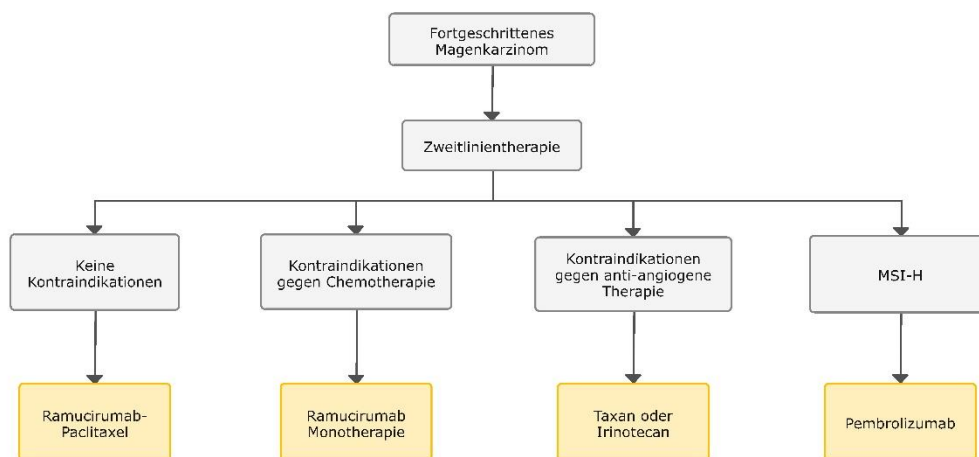
Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland, Österreich und der Schweiz in den letzten Jahr-

zehnten kontinuierlich ab. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Eine Gruppe von Patienten hat ein hereditäres Risiko. Die Prognose der Patienten wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt. In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium palliativ. Therapiemodalitäten sind vor allem Operation und medikamentöse Tumortherapie [1-3]. Trotz einiger Fortschritte in den letzten 10 Jahren ist die krebsspezifische Mortalität mit 70% sehr hoch.

3. Stand des Wissens

Die Abbildung 1 zeigt den Algorithmus für die Zweitlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom.

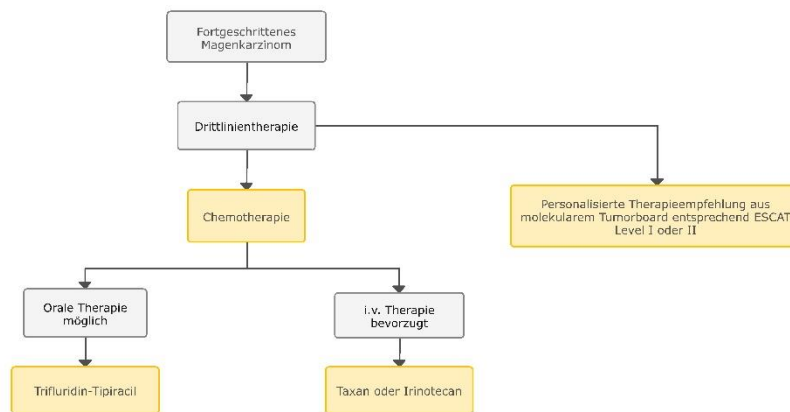
Abbildung 1: Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms [2]



Die Evidenz-basierten Chemotherapie-Optionen in dieser Situation sind Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan, die vergleichbare Wirksamkeit bei unterschiedlichen substanztypischen Toxizitäten aufweisen [4-7]. Irinotecan kann bevorzugt bei vorbestehender Neuropathie eingesetzt werden, ist aber beim Magenkarzinom nicht zugelassen durch die EMA. Ein aktueller Beschlussentwurf des G-BA sieht die Anerkennung eines Off-Label-Status für Docetaxel, Irinotecan und Paclitaxel vor. Ramucirumab plus Paclitaxel ist durch die EMA zugelassen. Die Hinzunahme des anti-vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (VEGFR-2) Antikörpers Ramucirumab zu Paclitaxel erhöht die Tumoransprechrates und verlängert das Progressions-freie und das Gesamtüberleben entsprechend der Ergebnisse der Phase III RAINBOW Studie [8]. Bereits in der Phase III REGARD Studie zeigte Ramucirumab Monotherapie bei allerdings niedriger radiologischer Ansprechrates eine verlängerte Überlebenszeit gegenüber Placebo [9].

Die Abbildung 2 zeigt den Algorithmus für die Drittlinitherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom.

Abbildung 2: Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms [2]



In der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom in der dritten Linie und darüber hinaus besteht die beste Evidenz für Trifluridin–Tipiracil (FTD/TPI) basierend auf der Phase III TAGS Studie. Das mediane Gesamtüberleben mit FTD/TPI versus Placebo war in der Gesamtgruppe, Drittlinienkohorte und in der Viertliniengruppe signifikant verbessert [10]. Bei Durchführbarkeit einer oralen Therapie sollte daher FTD/TPI zur Anwendung kommen, alternativ bei Präferenz für eine i.v. Therapie kann Irinotecan oder ein Taxan gegeben werden, wenn nicht bereits in einer früheren Therapielinie verwendet.

Die ersten Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität wurden bereits im Jahr 2015 publiziert und schlossen auch einen Patienten mit Magenkarzinom ein [11]. Ursache der MSI sind Defizite in der physiologischen Reparatur von Basenfehleinbau in die DNS durch Fehlfunktion der Mismatch-Repair-Enzyme. MSI-H/dMMR wird bei etwa 15% der Pat. mit Magenkarzinomen nachgewiesen, findet sich in fortgeschrittenen Stadien allerdings deutlich seltener als in frühen Stadien.

Daten zu Pembrolizumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit Pembrolizumab bei Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom nach Vortherapie in der palliativen Situation

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Shitara et al., 2022 [12], Dossier	rezidiert, refraktär nach Platin- und FP-haltiger Therapie	Paclitaxel	Pembrolizumab	21	20,0 ⁶ vs 54,4 p = 0,146	3,6 vs 18,3 0,44 ⁷ p = 0,105	8,9 vs n.e. ⁸ 0,25 p = 0,020
Marabelle et al., 2020 [13] Maio et al., 2022 [14] Dossier	rezidiert / refraktär, ≥2 Vortherapien	-	Pembrolizumab	23	39,1	2,2	19,9

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio für neue Therapie**; ⁸ n.e. – Median nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Dies umfasst

- nach einer systemischen Vortherapie
 - Irinotecan
 - Docetaxel
 - Paclitaxel
 - Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel.

signifikanten Erhöhung der Ansprechrate und der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

Pembrolizumab führte bei Pat. mit ≥ 2 Vortherapien zu einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 19,9 Monaten. Im indirekten Vergleich liegen die

- Nach ≥ 2 systemischen Vortherapien
 - Trifluridin/Tipiracil

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind die Studien KEYNOTE 061 und 158. KEYNOTE 061 ist eine internationale, randomisierte Phase III-Studie. KEYNOTE 158 ist eine internationale, einarmige Multi-Kohortenstudie. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [12-15]. Deutsche Zentren waren an den Studien beteiligt.

Datenschnitt für KEYNOTE 061 war der 10. Juni 2021, für KEYNOTE 158 der 15. Oktober 2021.

Der pharmazeutische Unternehmer führt einen indirekten Vergleich gegenüber TAGS vor, der Zulassungsstudie zu Trifluridin/Tipiracil beim fortgeschrittenen Magenkarzinom ab der Zweitlinientherapie.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Magenkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der koprimären Endpunkte von KEYNOTE 061. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war nicht erreicht, die Überlebensrate lag nach 60 Monaten bei 54%, signifikant höher als im Paclitaxel-Arm. Im Pembrolizumab Arm lebten nach 12 Monaten 73% der Pat., im Chemotherapie-Arm lebten nach 12 Monaten noch 25% der Pat.

Bei Pat. mit ≥ 2 Vortherapien lag der Median der Gesamtüberlebenszeit bei 19,9 Monaten, die Gesamtüberlebensrate nach 54 Monaten bei 38%.

4. 3. 2. Morbidität

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

Das progressionsfreie Überleben war ein weiterer, koprimärer Endpunkt von KEYNOTE 061. Der Median lag bei 18,3 Monaten versus 3,6 Monaten im Paclitaxelarm. Die Ansprechrate betrug 54,4%.

Bei Pat. mit ≥ 2 Vortherapien lag der Median der progressionsfreien Überlebenszeit bei 2,2 Monaten, die Ansprechrate bei 38%.

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

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben. In KEYNOTE 061 sind Veränderungen aufgrund der niedrigen Patientenzahl nicht zuverlässig auswertbar.

In KEYNOTE 158 sind die Daten zur Lebensqualität aufgrund der sinkenden Rücklaufquoten bereits zu Woche 6 und der fehlenden Kontrollgruppe nicht interpretierbar.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie KEYNOTE 061 mit 196 Pat. im Pembrolizumab-Arm lag die Rate von Nebenwirkungen CTCAE Grad 3-5 bei 14,0% versus 35% im Paclitaxel-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG zu Pat. mit einer Vortherapie kommt zu dem Schluss, dass aufgrund der geringen Anzahl von Pat. eine geringe Präzision bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vorliegt. Diese führt dazu, dass in der Nutzen-Schaden-Abwägung insgesamt eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Das Fazit für Pat. mit ≥ 2 Vortherapien ist, dass für die Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vorliegen, woraus sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Pat. 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 Pembrolizumab 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 [14].

ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab: 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die randomisierte Studie KEYNOTE 061 war in der Gesamtauswertung negativ und zeigte keine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, sogar ein kürzeres, medianes progressionsfreies Überleben unter Pembrolizumab im Vergleich mit Paclitaxel [12]. Erst die separate Auswertung der Pat. mit MSI-H/dMMR führte zum Nachweis einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit und (vielleicht noch wichtiger) zur Verlängerung der Überlebensrate nach mehreren Jahren. Die Remissionen sind nachhaltig. Im Kontext der Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

Vergleichstherapie

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten des direkten Vergleichs mit Paclitaxel aus KEYNOTE 061 vor. Allerdings ist die Zahl der im Dossier eingeschlossenen Pat. mit insgesamt 21 niedrig. In der Originalpublikation lag die Zahl der aufgeführten Pat. bei 27, die Diskrepanz ist nicht aufgeklärt. Die niedrige Patientenzahl schränkt die Aussagesicherheit ein. Dennoch ist zu betonen, dass die Überlebensrate nach 12 Monaten in einer relevanten Subgruppe (MSI-H/dMMR) einer kontrolliert randomisierten Studie durch die Applikation von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel verdreifacht wurde (25% versus 73%). Da MSI-H/dMMR-Patienten beim Magenkarzinom sehr selten sind, ist eine randomisierte Studie für diese Entität nicht möglich.

Für Pat. mit ≥ 2 Vortherapien liegen keine Daten eines direkten Vergleichs von Pembrolizumab versus Trifluridin/Tipiracil, dem auch in Deutschland empfohlen Standard, vor. Im indirekten Vergleich zeigen sich deutliche Vorteile gegenüber der Chemotherapie.

Nebenwirkungen

Das Spektrum der unerwünschten Ereignisse liegt im Rahmen der bisher beschriebenen Nebenwirkungen von Pembrolizumab. In KEYNOTE 061 liegt die Rate schwerer Nebenwirkungen signifikant unterhalb der Nebenwirkungen im Chemotherapie-Arm.

Trotz der niedrigen Patientenzahl in den Studien zum Magenkarzinom mit Nachweis von MSI-H/dMMR sind die Ergebnisse der Wirksamkeit von Pembrolizumab beeindruckend. Die Verträglichkeit ist deutlich besser als unter der empfohlenen Chemotherapie.

In der Zusammenschau aller Beobachtungen zum MSI/dMMR Magenkarzinom, der Wirksamkeits- und Nebenwirkungsdaten von Pembrolizumab (und auch anderer Immuncheckpointinhibitoren) bei diesem molekularen Subtyp des Magenkarzinoms, besteht aus Expertensicht kein Zweifel daran, dass Pat. mit fortgeschrittenem Magenkrebs spätestens in der zweiten Linie Zugang zu dieser Behandlung, vor Anwendung anderer zugelassener Therapieoptionen erhalten sollen, da diese Behandlung deutlich höhere Chancen auf langfristiges Überleben bietet. Es ist wichtig zu verstehen, dass Patienten, die eine weniger wirksame Therapie erhalten, in der Mehrheit der Fälle rasch verstirbt und somit keine Chance erhält, von der als hochwirksamen zu erachtenden Immuncheckpoint-Inhibition zu profitieren.

Es ist auch zu betonen, dass es voraussichtlich weder seitens der pharmazeutischen Industrie noch von nationalen oder internationalen akademischen Studiengruppen statistisch besser vorbereitete, randomisierte Studien in dieser Patientenpopulation geben wird, da diese Pat. selten sind und die Rekrutierung extrem schwierig ist. Daher ist diese gute Evidenz die einzige Basis, die wir auch in Zukunft für klinische Entscheidungen in dieser Patientengruppe haben werden.

7. Literatur

1. AWMF S3 Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs. 2019. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-009OL.html>
2. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guide-line/html/index.html>
3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al.: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for di-

- agnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 33:1005-1020, 2022. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.07.004](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004)
4. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al.: Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 47:2306-2314, 2011.
 5. Hironaka S, Ueda S, Yasui H et al.: Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 31:4438-4444, 2013. DOI:[10.1200/JCO.2012.48.5805](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5805)
 6. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA et al.: Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15:78-86, 2014. DOI:[10.1016/S1470-2045\(13\)70549-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70549-7)
 7. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):Cd004064
 8. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1224-1235, 2014. DOI:[10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)
 9. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ et al.: Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 383:31-39, 2014. DOI:[10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5)
 10. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pre-treated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:1437-1448, 2018.
 11. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 372:2509-2520, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1500596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596)
 12. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):895-902.
 13. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al.: Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 38:1-10, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.02105](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105)
 14. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L et al.: Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 33:929-938, 2022. DOI: [0.1016/j.annonc.2022.05.519](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.519)
 15. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 392:123-133, 2018.
 16. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-333-1>

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Florian Lordick (Universitätsklinikum, Universitäres Krebszentrum Leipzig UCCL, Leipzig), Prof. Dr. Markus Möhler

(Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologische Onkologie, Mainz), Prof. Dr. Rainer Porschen (Kreiskrankenhaus Osterholz, Osterholz-Scharmbeck) und Prof. Dr. Michael Stahl (Evangelische Huysenstiftung, Kliniken Essen-Mitte, Essen) und PD Dr. Peter Thuss-Patience (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), erarbeitet.