

DGHO e. V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8  
10623 Berlin

23. Februar 2015

Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Ibrutinib**

veröffentlicht am 2. Februar 2015  
Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141  
IQWiG Bericht Nr. 272

**1. Zusammenfassung**

**A Chronische lymphatische Leukämie**

2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib (Imbruvica®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Überlebenszeit
    4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
      4. 3. 2. 2. Remission
      4. 3. 2. 3. Symptomatik
      4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  5. Ausmaß des Zusatznutzens
  6. Patientenzahlen und Behandlungsdauer

**B Mantelzell-Lymphom**

2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib (Imbruvica®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte und Nebenwirkungen
  5. Ausmaß des Zusatznutzens
  6. Patientenzahlen und Behandlungsdauer

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Ibrutinib ist das dritte Verfahren zu neuen Medikamenten in der Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), das erste Verfahren für ein Medikament beim Mantelzell-Lymphom (MZL). Bei der CLL ist Ibrutinib zugelassen ab der Zweitlinientherapie sowie als Erstlinientherapie für Patienten mit del(17p13) bzw. TP53-Mutation bei Kontraindikationen gegen Chemoimmuntherapie. Beim Mantelzell-Lymphom ist Ibrutinib zugelassen aber der Zweitlinientherapie. Ibrutinib hat den Status eines Orphan Drug. Der Bericht zum Zusatznutzen wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen bei der CLL, einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen beim MZL. Unsere Anmerkungen sind:

- Für diese Nutzenbewertung bei der CLL liegen Ergebnisse einer großen, zweiarmigen, multizentrischen Studie vor.
- Der G-BA hat keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der realen Behandlungssituation nach durchschnittlichen 3 Vortherapien wird eine patientenindividuelle Therapie empfohlen. Die Zulassungsstudie vergleicht Ibrutinib mit Ofatumumab.
- Ibrutinib führte zu einer sehr beeindruckenden Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, trotz Crossover nach dem ersten Datenschnitt. Patienten mit der erworbenen, prognostisch ungünstigen, genetischen Aberration del(17p13) oder TP53-Mutation profitieren in mindestens dem gleichem Maße von der Therapie mit Ibrutinib.
- Der Bericht des G-BA konstatiert ein hohes Verzerrungsrisiko aufgrund der fehlenden Verblindung. Nach unserer Einschätzung wären den Patienten im Ibrutinib-Arm weder intravenöse Schein-Infusionen noch eine Schein-Prämedikation zumutbar gewesen.
- Die mittels validierter Fragebögen erhobenen Parameter der Lebensqualität zeigten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ausnahme war eine Verbesserung der Fatigue-Symptomatik unter Ibrutinib.
- Die Nebenwirkungen von Ibrutinib betreffen vor allem die Hämatopoese. Sie sind in erfahrenen Händen gut beherrschbar.
- Ibrutinib ist als Monotherapie auch zugelassen für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom. In dieser Behandlungssituation gibt es keine Standardtherapie. Die Remissionsraten von >68% und ein progressionsfreies Überleben von 15,5 Monaten werden von keiner anderen Substanz in dieser Behandlungssituation erreicht.

Ibrutinib ist nach Idelalisib der zweite, hoch wirksame, orale Tyrosinkinase-Inhibitor bei der CLL. Eine zuverlässige Quantifizierung des Zusatznutzens ist bei der CLL zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der Abweichung zwischen dem Kontrollarm der Zulassungsstudie (Ofatumumab) und der in Deutschland empfohlenen Therapie (patientenindividuell) nicht möglich. Beim Mantelzell-Lymphom liegen nur Daten einer Phase-II-Studie vor.

## A Chronische lymphatische Leukämie

### 2. Einleitung

Die CLL ist die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern. In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und 2.000 Frauen. Das entspricht bei den Männern einem Anteil von ca. 1,1% an allen Krebserkrankungen und etwa 41,8 % aller Leukämien. Bei den Frauen liegen beide Anteile geringfügig niedriger. Dort stellt die CLL einen Anteil von 0,8% an Krebs gesamt und 37,2% an allen Leukämien [1].

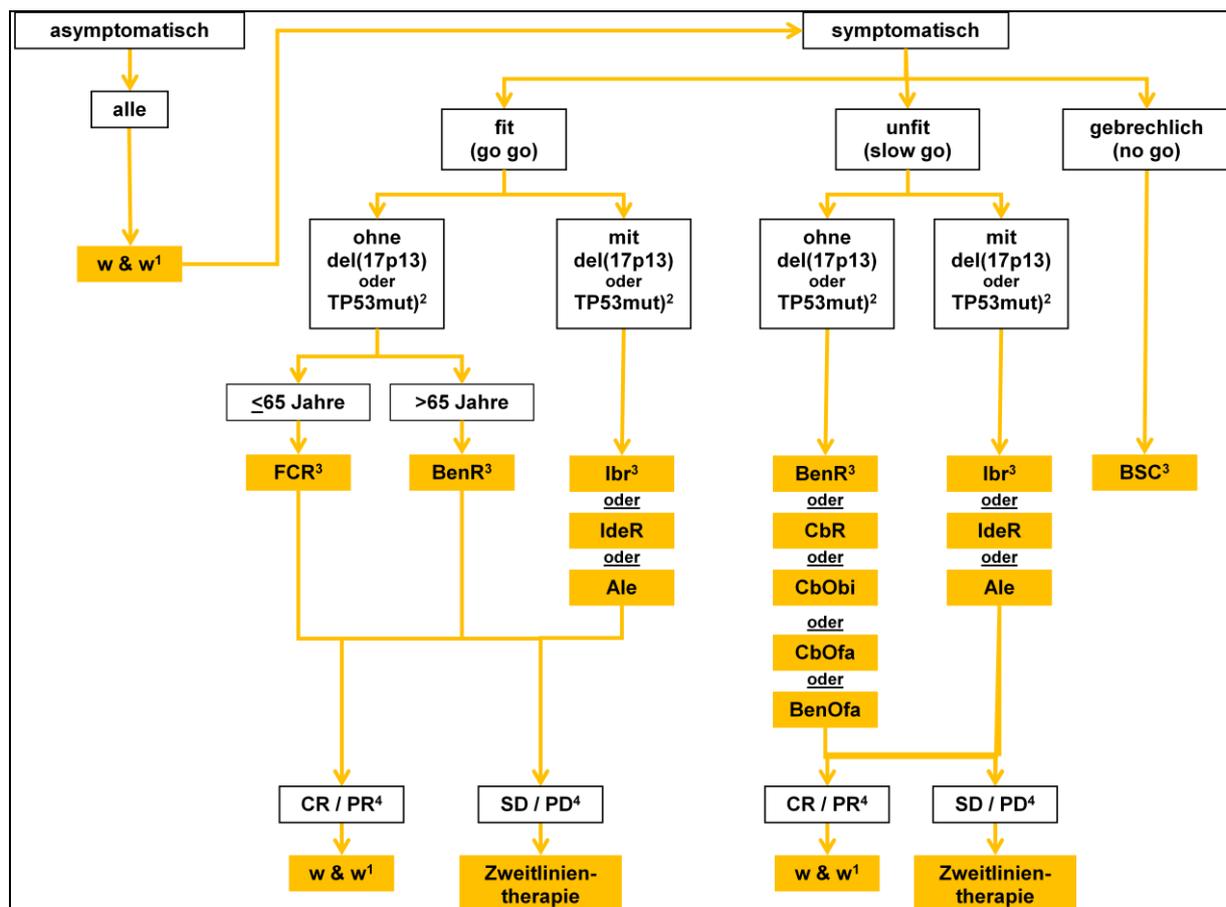
Die CLL ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter lag 2011 bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren bei Frauen. Bei den Männer findet sich die höchste altersspezifische Erkrankungsrate in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre (43 pro 100.000), bei den Frauen mit 25 pro 100.000 in der Altersgruppe 85 Jahre und älter. Das mediane Sterbealter lag 2011 für Männer bei 77 Jahre – fünf Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter – und für Frauen bei 82 Jahren, das sind sieben Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter.

### 3. Stand des Wissens

Die chronische lymphatische Leukämie hat einen charakteristischen Immunphänotyp, ist aber biologisch und klinisch heterogen. Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie sowie durch Antikörper-basierte Therapien nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation.

Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind [2]. Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation haben auch unter Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern eine ungünstige Prognose. Deshalb wird bereits die Erstlinienbehandlung nach diesem erworbenen, genetischen Marker stratifiziert. Der Therapie-Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie [2]



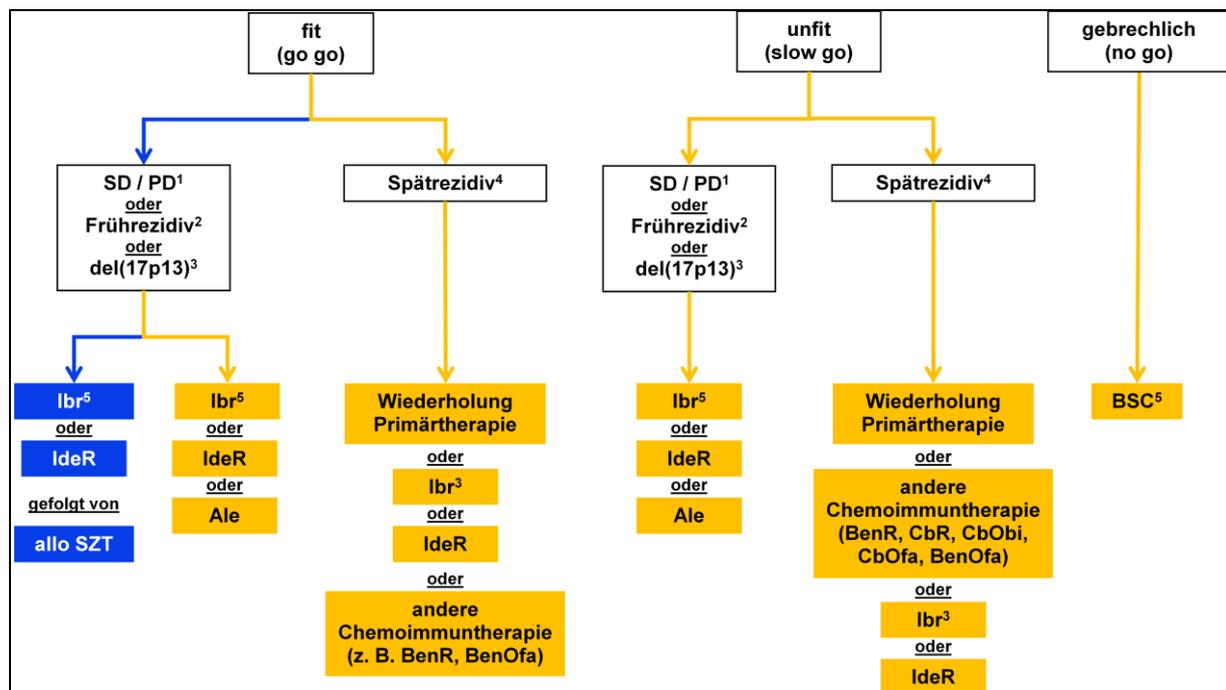
→ palliativer Therapieansatz; → kurativer Therapieansatz;

<sup>1</sup> w & w – abwartendes Verhalten; <sup>2</sup> zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik; <sup>3</sup> Therapie: Ale – Alemtuzumab, Ben - Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, C – Cyclophosphamid, Cb – Chlorambucil, F – Fludarabin, Ibr – Ibrutinib, Ide –

Idelalisib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab; <sup>4</sup> PD – Progress, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung;

Bei Patienten mit einer Remissionsdauer von mindestens 2-3 Jahren erscheint trotz eingeschränkter Datenbasis eine Wiederholung der Primärtherapie gerechtfertigt. Patienten mit Refraktarität auf die derzeitigen Standardtherapien und Patienten mit einer kurzen Remission (<2 Jahre) nach der Erstlinientherapie haben eine schlechte Prognose. Ihre mittlere Gesamtüberlebenszeit beträgt 1 – 2 Jahre, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie. Der Therapie-Algorithmus für die Zweitlinientherapie ist in Abbildung 2 dargestellt.

**Abbildung 2: Zweitlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie [2]**



→ palliativer Therapieansatz; → kurativer Therapieansatz;

<sup>1</sup> PD – Progress, PR – partielle Remission, R – Rituximab, SD – stabile Erkrankung; <sup>2</sup> Frührezidiv – innerhalb von 2-3 Jahren; <sup>3</sup> zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik; <sup>4</sup> Spätrezidiv – nach > 2-3 Jahren; <sup>5</sup> Therapie: Ale – Alemtuzumab, Ben – Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, Cb – Chlorambucil, Ibr – Ibrutinib, Ide – Idelalisib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab;

Ibrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Die Wirksamkeit von Ibrutinib bei CLL-Patienten wurde zuerst in einer Phase Ib Studie [3], dann in RESONATE, einer multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie getestet [4]. Die Daten dieser Studie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zu Ibrutinib bei CLL**

Erstautor /	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )
-------------	-----------	-----------	---------------	----------------	------------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------

Jahr							
Byrd, 2014 [4]	ab Zweit- linientherapie	Ofatumumab	Ibrutinib	391	4 vs 42 p < 0,001	8,1 vs n.e. 0,22 P < 0,001	81 vs 90 <sup>11</sup> 0,43 p = 0,005

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Überlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie, <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie;

Nach dem ersten Datenschnitt wurde Crossover zugelassen. Die Daten wurden mit Peer Review publiziert [4].

#### 4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib bei CLL

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Wegen des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Patienten der Zulassungsstudie hatten einen Median von 3 Vortherapien (1-5). In dieser Behandlungssituation wäre eine patientenindividuelle Therapie die angemessene Vergleichstherapie. Ofatumumab ist in Deutschland ab der Drittlinentherapie nach Vorbehandlung mit Fludarabin und Alemtuzumab zugelassen. Ofatumumab kann bei einer patientenindividuellen Therapie eingesetzt werden. Aktuell ist vor allem Idelalisib eine mögliche Therapiealternative.

##### 4. 2. Studien

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich vor allem auf die Daten der Studie PCYC-1112-CA (RESONATE) [3]. Die Studie wurde schwerpunktmäßig in den USA und in Europa durchgeführt, 43% der Patienten kamen aus europäischen Studienzentren. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt, allerdings mehrere Zentren in Österreich. Soweit erkennbar, entsprechen die diagnostischen Standards der Versorgungssituation in Deutschland. Die Studie war zweiarmig, die Randomisierung erfolgte 1:1. Der Vergleichsarm enthielt Ofatumumab. Die Therapie war nicht verblindet. Crossover war nach dem ersten Datenschnitt erlaubt.

Der Bericht des G-BA konstatiert ein hohes Verzerrungsrisiko aufgrund der fehlenden Verblindung. Formal methodisch ist die Kritik nachvollziehbar, inhaltlich nicht. Die Vergleichstherapie mit Ofatumumab wird als mehrstündige Infusion einschließlich einer obligaten Vortherapie mit Glukokortikoiden, Antihistaminika und Paracetamol appliziert. Den Patienten im Ibrutinib-Arm ist eine solche, zusätzlich belastende Therapie ausschließlich zu Studienzwecken nicht zumutbar.

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit CLL. In der Zulassungsstudie war die Gesamtüberlebenszeit im Ibrutinib-Arm signifikant gegenüber der Kontrolle verlängert, Hazard Ratio 0,43. Crossover war nach dem ersten Datenschnitt erlaubt. 57 Patienten aus dem Ofatumumab-Arm (29%) wechselten bei Progress in den Ibrutinib-Arm. Dieser Effekt kann zur Unterschätzung der Überlebenszeitverlängerung beitragen.

Weitere beeinflussende Faktoren sind Tod aus anderer Ursache und Postprogressionstherapie mit anderen wirksamen Medikamenten. Letztere ist im Dossier nicht dokumentiert.

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

Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.

##### 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Im Ibrutinib-Arm war das progressionsfreie Überleben mit einem Hazard Ratio von 0,22 in einem Maße verlängert, wie wir es zuletzt bei der Nutzenbewertung von Idelalisib, aber insgesamt nur selten bei neuen Medikamenten in der Onkologie, sehen.

##### 4. 3. 2. 2. Remission

Die Rate hämatologischer Remissionen war im Ibrutinib-Arm signifikant höher als im Ofatumumab-Arm (42 vs 4%). Die niedrige Remissionsrate im Kontrollarm zeigt, dass diese Patienten intensiv vorbehandelt waren und auch auf einen wirksamen Anti-CD20-Antikörper nicht mehr ansprachen.

##### 4. 3. 2. 3. Symptomatik

Die Verbesserung krankheitsbezogener Symptome war ein explorativer Endpunkt der Zulassungsstudie. Ausgewertet wurden Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Bauchschmerzen und Anorexie. Die große Mehrzahl der Patienten hatte keines der genannten Symptome. Entsprechend liegen den Auswertungen nur sehr kleine Patientenzahlen zugrunde.

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

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30-, des EQ-5D-5L- und des FACIT-Fatigue-Fragebogens erfasst. Diese Fragebögen sind validiert. Die Rücklaufquote für die drei Fragebögen lag bei Therapiebeginn zwischen 77,0 und 84,6%, nach 24 Wochen zwischen 71,7 und 78,4%. Bei den Parametern der Lebensqualität in den EORTC-Fragebögen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Ibrutinib und Ofatumumab. Der FACIT-Fatigue-Fragebogen zeigte eine signifikante Verbesserung im Ibrutinib-Arm gegenüber der Kontrolle (52,8 vs 38,3%,  $p = 0,004$ ). Bemerkenswert ist im Kontrollarm die Differenz zwischen Remission (4%) und Verbesserung der Lebensqualität (38%).

##### 4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen von Ibrutinib in der Zulassungsstudie waren Neutropenie (16%), Pneumonie (7%), Diarrhoe (4%) und Anämie (4%). Eine anfänglich auftretende Diarrhoe ist oft selbstlimitierend. Die Therapie mit Ibrutinib führt initial zu einer Lymphozytose aufgrund der Ausschwemmung von Leukämiezellen aus lymphatischen Kompartimenten führen.

#### 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Monotherapie mit Ibrutinib führte bei rezidierten oder refraktären CLL-Patienten zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer höchst beeindruckenden Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu einer Ofatumumab-Monotherapie. Ibrutinib führte ebenfalls zu hämatologischen Remissionen und zu einer Verbesserung der Fatigue-Symptomatik. Nebenwirkungen von Ibrutinib betreffen vor allem die Hämatopoese. Sie sind gut überwacht und beherrschbar.

## 6. Patientenzahlen und Behandlungsdauer

Die Patientenzahlen sind aufgrund der fast zeitgleichen Zulassungen konkurrierender CLL-Medikamente schwer abschätzbar. Die Anmerkungen des IQWiG zu der Schätzung des pharmazeutischen Unternehmers sind nachvollziehbar.

### B Mantelzell-Lymphom

#### 2. Einleitung

7-9% der malignen Lymphome werden in Europa als Mantelzell – Lymphome klassifiziert [4]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren, mit einer großen Altersspanne. Etwa 70% der Patienten sind Männer. In der aktuellen Lymphom-Klassifikation wird das Mantelzell - Lymphom als indolentes Lymphom kategorisiert, zeigt aber klinisch häufig einen aggressiven Verlauf. Pathognomonisch ist die balancierte Translokation t(11;14) mit Überexpression von Cyclin D1. Die große Mehrzahl der Patienten wird in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Das klinische Bild wird durch Lymphknotenvergrößerungen und eine Splenomegalie bestimmt. In ca. 80-90% liegt eine Knochenmarkinfiltration vor, in 20 –30% der Fälle werden Lymphomzellen im Blut nachgewiesen. Extranodale Manifestationen (z.B. Darmbefall, Meningeosis lymphomatosa) sind häufiger als bei den follikulären Lymphomen [5].

Die Prognose kann mittels des klinischen MCL International Prognostic Index (MIPI) abgeschätzt werden. Die mediane Überlebenszeit liegt bei etwa 5 Jahren.

#### 3. Stand des Wissens

Der Therapieanspruch bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom ist palliativ. Ziele sind die Linderung von Symptomen und die Verlängerung der Überlebenszeit. Die Therapie orientiert sich vor allem am Allgemeinzustand. Jüngere Patienten werden mit einer aggressiven, Cytarabin-haltigen Chemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation behandelt, bei älteren Patienten wird eine Immunchemotherapie mit anschließender Rituximab-Erhaltungstherapie empfohlen [5].

Der neue, orale BTK-Inhibitor Ibrutinib wurde in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom getestet [5]. 55% der Patienten hatten  $\geq 3$  Vortherapien, 30% waren mit hochdosiertem Cytarabin vorbehandelt. Die Daten aus dieser Studie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Ergebnisse der Phase II-Zulassungsstudie zu Ibrutinib beim Mantelzell-Lymphom [5]**

Erstautor / Jahr	Patienten	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>
Wang, 2013 [6]	Rezidiv oder Refraktarität	Ibrutinib	111	68	15,5	58

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>4</sup> ÜL – Überlebensrate in % nach 18 Monaten;

Die Daten wurden nach Peer Review publiziert [6]. Ibrutinib war nach Obinutuzumab die zweite „Breakthrough-Designation“, die von der FDA bei onkologischen Arzneimitteln ausgesprochen wurde.

## **4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib beim Mantelzell-Lymphom**

### **4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Praxis wird eine patientenindividuelle Therapie einschließlich der Option Best Supportive Care (BSC) empfohlen.

### **4.2. Studien**

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich vor allem auf die Daten der Studie PCYC-1112-CA [6]. Die Studie wurde in Europa und den USA durchgeführt, aus Deutschland waren 2 Studienzentren beteiligt. Soweit erkennbar, entsprechen die Standards von Diagnostik und Therapie der Behandlungssituation in Deutschland. Die Studie war einarmig.

### **4.3. Endpunkte und Nebenwirkungen**

Eine Remissionsrate von 68% ist sehr beeindruckend und in dieser Behandlungssituation bisher unerreicht. Selbst in aktuellen Phase-II-Studien mit neueren Substanzen wie Lenalidomid werden in der Monotherapie Remissionsraten von  $\leq 30\%$  erreicht. Das mediane, progressionsfreie Überleben von 15,5 Monaten ist ebenfalls beeindruckend.

Die Lebensqualität nach dem EORTC-QLQ-C30 Fragebogen zeigte keine signifikante Änderung der Lebensqualität im Therapieverlauf. Das Ergebnis erstaunt etwas. Wir sehen aktuell deutliche Verbesserungen der Lebensqualität bei Behandlung von MZL-Patienten mit dem zugelassenen Präparat.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhoe, Fatigue, Anämie und Infektionen der oberen Luftwege. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten auftraten, waren Neutropenie (16%), Thrombozytopenie (11%), Diarrhoe (%), abdominelle Schmerzen (5%) und Fatigue (5%). Weitere klinisch relevante Nebenwirkungen sind intrakutane Blutungen und Vorhofflimmern.

## **5. Ausmaß des Zusatznutzens**

Ibrutinib führte bei mehr als zwei Drittel der Patienten mit Mantelzell-Lymphom und im Median 3 Vortherapien zu einer Remission. Der Zusatznutzen kann auf der Basis einer Phase-II-Studie nicht zuverlässig quantifiziert werden.

## **6. Patientenzahlen und Behandlungsdauer**

Belastbare Daten für die im Dossier berechneten und im IQWiG Bericht kommentierten Zahlen gibt es nicht. Da die Zulassung eine Behandlung von prognostisch günstigeren Patienten als in der Zulassungsstudie ermöglicht, kann die voraussichtliche Behandlungsdauer in der Realität länger als in der Studie sein.

## **7. Literatur**

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. [http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2009\\_2010.pdf](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf)

2. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, 2014. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
3. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al.: Targeting BTK with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 369:32-42, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1215637
4. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al: Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 371:213-223, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1400376
5. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom, 2012. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mantelzell-lymphom>
6. Wang ML, Rule S, Martin P et al.: Targeting BTK with ibrutinib in relapsed mantle cell lymphoma. N Engl J Med. 369:507-516, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1306220

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Ulm), Prof. Dr. M. Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III Großhadern, München), Prof. Dr. W. Knauf (Onkologie-Zentrum Bethanien, Frankfurt), PD Dr. J. Schetelig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden), Prof. Dr. S. Stilgenbauer (Universitätsklinikum Ulm, Abteilung Innere Medizin und Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektionskrankheiten, Ulm) und Prof. Dr. C. Wendtner (Klinikum Schwabing, Klinik für Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München) erarbeitet.*

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