

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstr. 13

10587 Berlin

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

25. Januar 2021

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Ibrutinib
(CLL, Erstlinie, in Kombination mit Rituximab)**

veröffentlicht am 4. Januar 2021

Vorgangsnummer 2020-10-01-D-598

IQWiG Bericht Nr. 1017

1. Zusammenfassung
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. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Dies ist ein weiteres Verfahren zum Einsatz von Ibrutinib (Imbruvica®) bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), diesmal für die Erstlinientherapie und in Kombination mit Rituximab. Ibrutinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Ibrutinib hat einen Orphan-Drug-Status, aber die 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze überschritten. 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

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR) infrage kommt	FCR	beträchtlich	Hinweis	erheblich	Hinweis
Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Anti-CD20 AK	nicht belegt	-	nicht belegt	-
Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder Patienten, für die eine Immunchemotherapie aus anderen Gründen nicht indiziert ist	Ibrutinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung ist ECOG E1912, eine Investigator-initiierte, multizentrische, in den USA durchgeführte, randomisierte Studie zum Vergleich von Ibrutinib/Rituximab vs Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab (FCR). Der FCR-Kontrollarm gehört zu den empfohlenen Therapien in dieser Indikation und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und der Bericht des IQWiG begrenzen sich auf die Gruppe der Patienten in E1912, die nach den Kriterien der Zulassungen und auch unserer Leitlinien für eine Therapie mit FCR geeignet sind.
- Ibrutinib/Rituximab führt gegenüber FCR zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Die Remissionsraten sind in beiden Armen sehr hoch.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in den beiden Studienarmen gleich hoch, das Nebenwirkungsspektrum ist unterschiedlich. Unter FCR traten mehr Neutropenien einschl. febriler Neutropenien auf, unter Ibrutinib mehr kardiovaskuläre Komplikationen.
- Die Lebensqualität war in den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich.
- In Dossier und Bericht fehlt eine differenzierte Bewertung der Patienten nach dem IGHV-Status. In nicht präspezifizierten Subgruppenanalysen zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Ibrutinib/Rituximab bei Patienten mit unmutiertem IGHV-Status mit Blick auf die progressionsfreie Überlebenszeit. Die Analyse der ebenfalls nicht präspezifizierten kleineren Subgruppe von prognostisch günstigeren Patienten mit mutiertem IGHV ist statistisch nicht konklusiv. Patienten mit mutiertem IGHV haben

aber auch unter FCR eine gute Prognose. Für diese Patienten ist die zeitlich begrenzte Therapie mit FCR derzeit weiterhin eine Alternative zur langfristigen Ibrutinib-Gabe.

- Patienten mit mutiertem IGHV haben auch unter FCR eine gute Prognose. Für diese Patienten ist die zeitlich begrenzte Therapie mit FCR weiterhin eine relevante Alternative zur langfristigen Ibrutinib-Gabe.

Die Therapie der CLL ist erfreulich vielfältig geworden. Ibrutinib/Rituximab ist eine der hoch wirksamen Optionen bei jüngeren und fitten Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

2. Einleitung

Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen [1, 2]. Jährlich treten ungefähr 5.600 Neuerkrankungen in Deutschland auf. Die CLL ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren für Männer und bei 75 Jahren bei Frauen [3]. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL) [4].

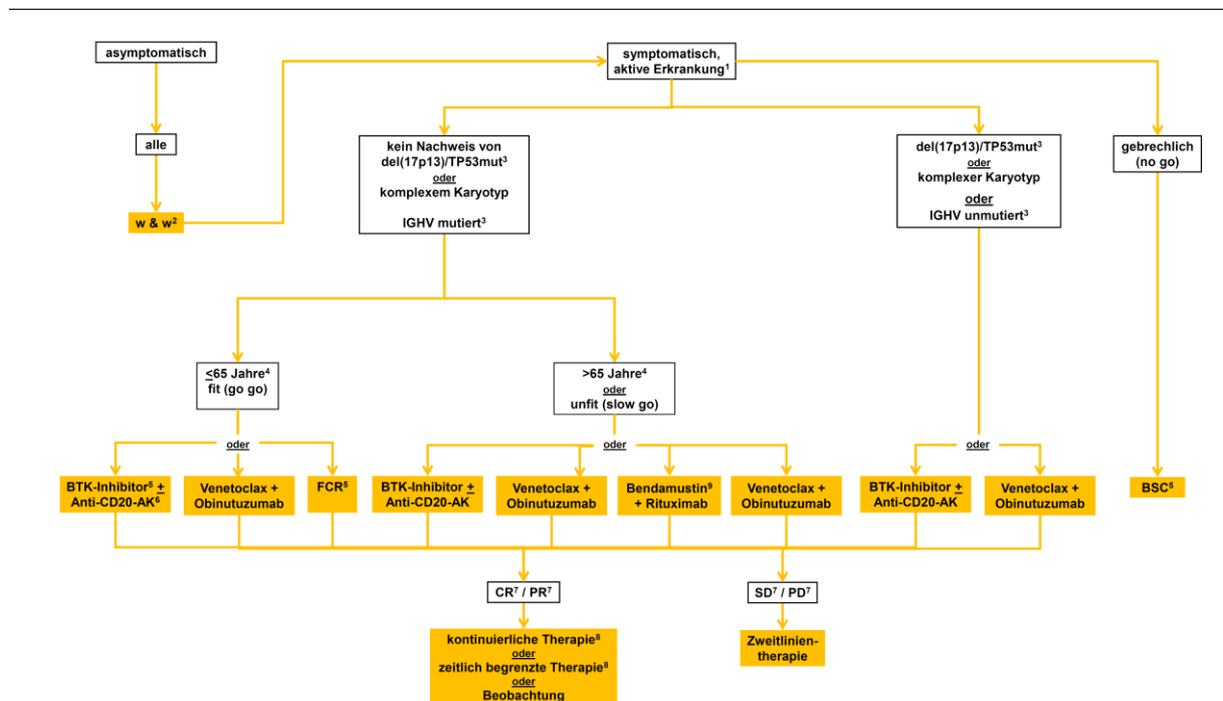
3. Stand des Wissens

Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie, durch Antikörper-basierte Therapien oder die Behandlung mit spezifischen Inhibitoren z. B. gegen BTK, Pi3K oder BCL2 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 [1, 2, 5].

Die Therapiestruktur ist in [Abbildung 1](#) zusammengefasst.

Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL [1]



→ nicht kurativ intendierte Therapie;

¹ aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018 [5]; ² w & w – abwartendes Verhalten; ³ zur Methodik siehe [Kapitel 5.2. Diagnostik](#) [1]; ⁴ Altersgrenzen basieren auf den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien; die Therapiewahl soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren; ⁵ Therapie: BR – Bendamustin/Rituximab, BSC – Best

Supportive Care, BTK-Inhibitor ± Anti-CD20-AK - Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (Acalabrutinib, Ibrutinib, mit oder ohne Obinutuzumab/Rituximab; Clb+Obi – Chlorambucil mit Obinutuzumab, FCR – Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab, Ven + Obi – Venetoclax mit Obinutuzumab; ⁶ Anti-CD20-AK: die Zulassungsstudien wurden mit BTKI als Monotherapie (Ibrutinib) oder in Kombination mit den Anti-CD20 Antikörpern Obinutuzumab bzw. Rituximab durchgeführt; ⁷ CR – komplette Remission, PD – Progress; PR – partielle Remission; SD – stabile Erkrankung: nach den Kriterien des IWCLL 2018 wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; die Anwendung dieser formalen Einteilung und die damit verbundene Entscheidung zum Therapiewechsel ist individuell zu treffen; ⁸ kontinuierliche Therapie bis zum Progress bei Ibrutinib, zeitlich begrenzte Therapie über 12 Monate bei Venetoclax, Beobachtung nach Chemotherapie; ⁹ Dosisreduktion von Bendamustin auf 70mg/m² (Tag 1+2) bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (slow go);

In der Erstlinientherapie orientiert sich die Wahl der Behandlungsoption an der Komorbidität, (ermittelt z.B. durch den CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) Score), am genetischen Status, an der Nierenfunktion und weniger am kalendarischen Alter. Wenn immer möglich, soll die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Der FCR-Standard wurde von der deutschen CLL-Studiengruppe etabliert [6].

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. Daten randomisierter Studien in der Erstlinientherapie sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Ibrutinib plus Rituximab bei Patienten ≤70 Jahre in der Erstlinientherapie der CLL

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵
ECOG-E1912, Shanafelt, 2019 [7], Dossier	≤70 Jahre Erstlinie keine del17p	Fludarabin Cyclophosphamid, Rituximab (FCR)	Ibrutinib / Rituximab	529	98,5 vs 97,9 ⁶ n. s. ⁸	57,5 vs n.e. ⁹ 0,37 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,36 p = 0,0137

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio;

⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median 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; ⁹ n. e. – Median nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Stratifikation der Therapie und die Festlegung der Subgruppen durch den G-BA entspricht nicht vollständig den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften, siehe Abbildung 1. Unsere Empfehlungen sind den Festlegungen des G-BA in Tabelle 3 gegenübergestellt:

Tabelle 3: Zweckmäßige Vergleichstherapie

	G-BA	Onkopedia
Subpopulationen	ZVT	Empfehlung
Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR) infrage kommt	FCR	FCR <u>oder</u> Ibrutinib <u>oder</u> Ibrutinib/Obinutuzumab <u>oder</u> Venetoclax/Obinutuzumab, auch in Abhängigkeit vom IGHV-Mutationsstatus

Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab <u>oder</u> Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab	Ibrutinib <u>oder</u> Ibrutinib/Obinutuzumab <u>oder</u> Venetoclax/Obinutuzumab <u>oder</u> Bendamustin / Rituximab, auch in Abhängigkeit vom IGHV-Mutationsstatus
Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation <u>oder</u> Patienten, für die eine Immunchemotherapie aus anderen Gründen nicht indiziert ist	Ibrutinib	Ibrutinib <u>oder</u> Ibrutinib/Obinutuzumab <u>oder</u> Venetoclax/Obinutuzumab

In der ersten Subpopulation der für FCR geeigneten Patienten halten wir auch die Ibrutinib-Monotherapie für eine geeignete Behandlung. Der zusätzliche Wert der Kombination von Ibrutinib mit einem Anti-CD20-Antikörper gegenüber einer Ibrutinib-Monotherapie ist bisher nicht ausreichend belegt [8, 9].

4. 2. Studien

Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von ECOG-E1912, einer multizentrischen, randomisierten, nicht verblindeten Phase-III-Studie zum Vergleich von Ibrutinib/Rituximab versus FCR. Die Studie war Investigator-initiiert und wurde in den USA durchgeführt. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Ibrutinib-Arms.

Erster Datenschnitt war der Juli 2018.

Ein weiterer Datenschnitt für die Zulassung durch die EMA erfolgte im 2. August 2019.

Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [7].

Im Dossier differenziert der pharmazeutische Unternehmer zwischen der FCR-geeigneten Population und der Gesamtpopulation. Kriterien für die FCR-Eignung sind:

- keine TP53-Mutation, keine 17p-Deletion
- Kreatinin-Clearance ≥ 70 ml/min
- keine Autoimmunzytopenie
- Alter ≤ 65 Jahre
- ECOG PS < 1
- CIRS ≤ 6
- Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$
- Hämoglobin ≥ 10 g/dl

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei der CLL, insbesondere bei den jüngeren Patienten. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie.

Zum zweiten Datenschnitt, d. h. nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 47 Monaten zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Ibrutinib/Rituximab gegenüber FCR sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Population der FCR-geeigneten Patienten. Allerdings ist die Zahl der Ereignisse mit 23 in beiden Behandlungsarmen (erfreulicherweise) niedrig.

Eine Aufstellung der Postprogressionstherapie fehlt im Dossier.

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

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

4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit

In E1912 war der Median der progressionsfreien Überlebenszeit im Ibrutinib/Rituximab-Arm zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts nicht erreicht, im FCR-Kontrollarm lag er bei 58 Monaten (HR 0,37). Die Gesamtpopulation und die Population der FCR-geeigneten Patienten unterschieden sich nicht wesentlich.

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Ansprechrate war im Ibrutinib- und im FCR-Arm mit 98% sehr hoch. Das Gesamtansprechen war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie.

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

Für die Messung des Gesundheitszustands wurde der FACT-Leu eingesetzt. Hier zeigten sich nach 12 Monaten in beiden Studienarmen leichte Verbesserungen gegenüber dem jeweiligen Ausgangsbefund, die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen waren nicht signifikant. Diese Aussage trifft auf die Gesamt- und die FCR-geeignete Population zu.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In der Publikation der Ergebnisse im August 2019 wurden schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei 80,1% der Patienten im Ibrutinib/Rituximab-Arm gegenüber 79,7% im FCR-Arm berichtet [4]. Niedriger im Ibrutinib/Rituximab-Arm war die Neutropenie-Rate mit 25,6 vs 44,9% ($p < 0,001$), ebenso die Rate an neutropenem Fieber mit 10,5 vs 20,3% ($p = 0,002$). Häufiger im Ibrutinib/Rituximab-Arm traten arterielle Hypertonie mit 18,8 vs 8,2% ($p = 0,002$) und kardiale Ereignisse mit 6,5 versus 1,7% auf.

Vorhofflimmern jeden Schweregrads wurde bei 7,4% der Patienten im Ibrutinib/Rituximab-Arm dokumentiert, bei 3,2% der Patienten unter FCR.

Therapieabbrüche waren in der Gesamtstudienpopulation signifikant häufiger im FCR- als im Ibrutinib/Rituximab-Arm mit 19,0 vs 10,8%, aber nicht in der Studienpopulation der FCR-geeigneten Patienten (12,3 vs 10,6%).

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er stimmt mit der Definition der FCR-geeigneten Patienten und im Wesentlichen auch den Bewertungsvorschlägen des pU zu. Für die FCR-geeigneten Patienten berechnet er einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Diskussion über den IGHV-Status als prädiktiver Marker für die Therapie fehlt im Bericht.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Therapie der CLL ist derzeit in einem grundlegenden Wandel. Das betrifft die Selektion der jeweils geeigneten Patientenpopulation aufgrund klinischer und genetischer Marker, und die Selektion der optimalen Therapie. Für die Erstlinientherapie stehen zur Verfügung:

- Zytostatika: Chlorambucil, Bendamustin, Cyclophosphamid, Fludarabin
- Anti-CD20 Antikörper: Obinutuzumab, Rituximab
- Gezielte, niedermolekulare Substanzen: Ibrutinib, Acalabrutinib, Venetoclax

Im folgenden Verfahren zu diskutieren sind:

Subgruppen

Die Subgruppenbildung des G-BA folgt dem vorangegangenen Verfahren zu Ibrutinib + Rituximab in der Erstlinientherapie der CLL. Für zwei der drei festgelegten Subgruppen stehen keine vergleichenden Studiendaten zur Verfügung. Ein Zusatznutzen kann nur für die Subgruppe der Patienten diskutiert werden, die für die Therapie mit FCR qualifizieren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Auch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt dem vorangegangenen Verfahren zu Ibrutinib + Rituximab in der Erstlinientherapie der CLL. Sie wurde nur in einem Punkt geändert, siehe Verfahren zu Ibrutinib/Obinutuzumab.

IGHV-Status

Das Vorgehen des pU und des IQWiG weicht in einem Punkt substantiell von den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien ab [1]: Wir empfehlen FCR weiterhin als eine Therapieoption bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status. Diese Patienten haben nach nicht-vorgeplanten Subgruppenanalysen aus prospektiven, kontrollierten Studien auch unter Therapie mit FCR eine lange progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeit von mehreren Jahren. Das hochwirksame Ibrutinib kann in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden.

Die zeitlich begrenzte Therapie mit FCR ist für diese Patienten eine wertvolle Alternative zu einer Dauertherapie mit Ibrutinib. Das trifft auch auf die Alternative Venetoclax/Obinutuzumab zu. Ange

Ibrutinib Monotherapie vs Kombinationstherapie

Unklar ist weiterhin, ob die Kombination von Ibrutinib mit einem CD20-Antikörper einer Ibrutinib-Monotherapie überlegen ist. Die Diskussion wurde in der ALLIANCE-Studie für die Kombination mit Rituximab geführt [8]. Bei den kürzlich vorgestellten Daten zu Acalabrutinib, einem BTK-Inhibitor der zweiten Generation zeigt sich eine leichte Überlegenheit der Kombination gegenüber der Monotherapie, aber bisher nicht statistisch relevant in patientenrelevanten Endpunkten [10].

6. Literatur

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, September 2020. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-032OL.html>

3. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
4. Kreuzer KA et al.: Monoklonale B Lymphozytose, 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-lymphozytose/@@guideline/html/index.html> Shanafelt TD, Wang V, Kay NE et al.: Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 381:432-443, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1817073](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817073)
5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.: IWCLL guidelines diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 131:2745-2760, 2018. DOI: [10.1182/blood-2017-09-806398](https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398)
6. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A-M, et al.: First-Line Treatment with Fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group. Lancet 376:1164-1174, 2010. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)61381-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61381-5)
7. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, et al.: Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 381:431-443, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1817073](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817073)
8. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al., Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. N Engl J Med 379:2517-2528, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1812836](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812836)
9. Burger JA, Sivina M, Jain N et al.: Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Ibrutinib as initial therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 133:1011-1019, 2019. DOI: [10.1182/blood-2018-10-879429](https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-879429)
10. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al.: Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 395:1278-1291, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30262-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30262-2)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Barbara Eichhorst, (Universität zu Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), PD Dr. Johannes Schetelig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden), Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer (Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin I, Homburg) und Prof. Dr. Clemens Wendtner (Klinikum Schwabing, Klinik für Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand