

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

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

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

22. Juli 2016

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

### **Idelalisib (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf)**

veröffentlicht am 1. Juli 2016

Vorgangsnummer 2016-04-01-D-222

**IQWiG Bericht Nr. 406**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Idelalisib (Zydelig®)
  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. Symptomatik
      4. 3. 2. 4. Lebensqualität
      4. 3. 2. 5. Nebenwirkungen
5. Bericht des IQWiG
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die erneute Nutzenbewertung von Idelalisib (Zydelig®) bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie wird nach Ablauf der Frist von einem Jahr durchgeführt. Bei der CLL ist Idelalisib zugelassen in Kombination mit Rituximab für Patienten ab der Zweitlinientherapie. Für Patienten mit der prognostisch ungünstigen, genetischen Aberration del(17p13) bzw. TP53-Mutation ist Idelalisib zugelassen, wenn eine Chemoimmuntherapie nicht indiziert ist, also auch in der Erstlinientherapie. Bei Patienten mit follikulärem Lymphom ist Idelalisib ab der Drittlinientherapie zugelassen.

In der Zeit seit der Erstbewertung von Idelalisib durch den G-BA wurden Zwischenergebnisse weiterer, randomisierter Studien bekannt. Sie bestätigen die hohe Wirksamkeit der Substanz, zeigten aber eine erhöhte Todesfallrate in den Idelalisib-Armen bei Einsatz in frühen Therapielinien. Die European Medicines Agency hat dazu eine Überprüfung eingeleitet. Der abschließende Bericht des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) wurde am 8. Juli 2016 veröffentlicht [1]. Er bestätigt, dass der Nutzen von Idelalisib die Risiken überwiegt. Er unterstreicht die Einschätzung der EMA vom März 2016, dass unter der Behandlung mit Idelalisib ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen besteht, u. a. für Pneumonien mit *Pneumocystis jirovecii*, und dass geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden sollen. Eine zwischenzeitlich einschränkende Empfehlung, dass Idelalisib nicht in der Erstlinientherapie von Patienten mit del(17p13) bzw. TP53-Mutation begonnen werden soll, wird in der abschließenden Zusammenfassung des PRAC nicht aufrecht erhalten. Bei Einsatz von Idelalisib in späteren Therapielinien sind diese Komplikationen auch nach längerer Beobachtungszeit nicht aufgetreten.

Die DGHO hatte im ersten Verfahren die Subgruppenbildung und damit auch die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) kritisiert. Die Definition der Teilpopulationen wurde jetzt geändert. Anforderungen des G-BA, Anträge des pharmazeutischen Unternehmers und die Vorschläge des IQWiG sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Berechnungen des Zusatznutzens von pU und IQWiG**

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
rezidivierend, refraktär, Chemotherapie indiziert	Chemotherapie + Rituximab	nicht belegt		nicht belegt	
rezidivierend, refraktär, Chemotherapie nicht indiziert	Ibrutinib oder BSC	Erheblich	Beleg	nicht belegt	
Deletion 17p oder Mutation TP53, Therapie indiziert	Ibrutinib oder BSC	nicht belegt		nicht belegt	

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Basis der Nutzenbewertung wurde durch die Daten einer zweiten multizentrischen, randomisierten Studie verbreitert.
- In Kombination mit Anti-CD20 Antikörpern führt Idelalisib gegenüber der jeweiligen Antikörper-Monotherapie zu hochgradigen Steigerungen der Remissionsraten auf 70-85%, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,2 sowie zur Verbesserung von Allgemeinzustand und Lebensqualität. In beiden Studien wurde die Überlebenszeit signifikant verlängert.
- Patienten mit der erworbenen, prognostisch ungünstigen genetischen Aberration del(17p13) oder TP53-Mutation profitieren in besonderem Maße von der Therapie mit Idelalisib.

- Ergebnisse randomisierter Studien zum Vergleich von Idelalisib vs. Ibrutinib liegen bisher nicht vor.
- Der G-BA hat als ZVT „Best Supportive Care“ festgelegt. Dem entsprechen die Studienvergleichsarme mit Rituximab- bzw. Ofatumumab-Monotherapie nur eingeschränkt. Da beide Vergleichsarme wirksamer als Best Supportive Care sind, wird der Effekt von Idelalisib unterschätzt.
- Die schweren infektiösen Nebenwirkungen von Idelalisib erfordern eine gezielte antibiotische Prophylaxe und eine engmaschige Überwachung auf Entzündungszeichen.

Idelalisib gehört zusammen mit Ibrutinib und Venetoclax zu den wirksamsten Einzelsubstanzen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie. Eine zuverlässige Quantifizierung des Zusatznutzens ist zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund noch nicht vollständig ausgewerteter Ergebnisse weiterer informativer Studien nicht möglich.

## 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 (außer Hauttumoren, die keine Melanome sind) 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 [2].

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 [2].

## 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 Antikörperbasierte 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 [3]. 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. Patienten mit Refraktarität auf die derzeitigen Standardtherapien und Patienten mit einer kurzen Remission (<2 Jahr) nach der Erstlinientherapie haben ebenfalls eine schlechte Prognose. Ihre mittlere Gesamtüberlebenszeit beträgt 1 – 2 Jahre, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie.

Die CLL erlebt zurzeit einen Schub neuer Arzneimittel. In den letzten 6 Jahren neu zugelassene Arzneimittel sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Neue Arzneimittel bei der chronischen lymphatischen Leukämie**

Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung	
		EMA	FDA
Monoklonale Antikörper	Obinutuzumab	X	X

	Ofatumumab	X	X
gezielte Inhibitoren	Ibrutinib	X	X
	Idelalisib	X	X
	Venetoclax		X

Viele Fragen zur Dosierung, zu Zeitpunkt und Dauer, vor allem auch zur Auswahl der besten Kombinationen und zur Sequenztherapie sind noch offen. Publierte Ergebnisse randomisierter Studien bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Idelalisib ist ein oraler Inhibitor der Phosphatidylinositol 3-kinase  $\delta$  (PI3K  $\delta$ ). PI3K  $\delta$  spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung normaler B Lymphozyten und ist überexprimiert in B-Zell-Lymphomen. Die Wirksamkeit von Idelalisib bei CLL-Patienten wurde in mehreren multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studien untersucht [4, 5, 6]. Die Daten dieser Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zu Idelalisib bei CLL**

Studie, Erstautor / Jahr	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> )
GS-US-312-0116 Furman, 2014 [4], Dossier	Progress $\leq$ 24 Monate nach letzter Behandlung, Komorbidität	Rituximab	Rituximab + Idelalisib	220	14,5 vs 74,5 p < 0,0001	14,5 vs 53,6 0,18 <sup>7</sup> p < 0,0001	n. e. vs n. e. 0,34 p < 0,001
	Subgruppe: mit del(17p13) oder TP53-Mutation	Rituximab	Rituximab + Idelalisib	95	12,2 vs 78,3	4,0 vs n. e. 0,16 (0,07-0,37)	n. e. vs n. e. 0,14 (0,03-0,64)
GS-US-312-0119 Jones, 2016 [5], Dossier	Progress $\leq$ 24 Monate nach letzter Behandlung	Ofatumumab	Ofatumumab + Idelalisib	261	18,4 vs 75,3 p < 0,0001	8,0 vs 16,4 0,27 p < 0,0001	21,7 vs 25,8 0,75 n. s.
	Progress $\leq$ 24 Monate nach letzter Behandlung, für Chemotherapie geeignet	Ofatumumab	Ofatumumab + Idelalisib	113	26,3 vs 82,7 p < 0,001	8,1 vs 21,6 0,18 p < 0,0001	n. e. vs n. e. 0,39 p = 0,046
	Subgruppe: mit del(17p13) oder TP53-Mutation	Ofatumumab	Ofatumumab + Idelalisib	37	0 vs 81 <sup>6</sup>	8,0 vs 19,1 0,22 (0,08 – 0,56)	19,3 vs 25,8 0,52 p = 0,03

Zelentz, 2015 [6]	Progress $\leq 36$ Monate nach letzter Behandlung	Rituximab + Bendamustin	Rituximab + Bendamustin + Idelalisib	416		11 vs 23 0,33 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,55 p = 0,008
-------------------	---	-------------------------	--------------------------------------	-----	--	--------------------------------	-----------------------------------

<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**, in Klammern die Konfidenzintervalle;

Idelalisib wurde von der FDA im Juli 2014, von der EMA im Oktober 2014 zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Idelalisib

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es gibt zurzeit kein Therapieregimen, das als Standard für alle Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL gültig ist. Für die vom G-BA gebildeten Teilpopulationen wären als Vergleichstherapie geeignet:

- del17p bzw. TP53 Mutation
  - Ibrutinib, ggf. gefolgt von allogener Stammzelltransplantation
- keine del17p bzw. TP53 Mutation, Chemotherapie indiziert
  - Frührezidiv
    - Ibrutinib, ggf. gefolgt von allogener Stammzelltransplantation
  - Spätrezidiv
    - Wiederholung der Chemoimmuntherapie aus der Erstlinie
    - andere Chemoimmuntherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (in alphabetischer Reihenfolge: Obinutuzumab, Ofatumumab, Rituximab) in Kombination mit einem Zytostatikum (in alphabetischer Reihenfolge: Bendamustin, Chlorambucil), oder Ibrutinib.
- Chemotherapie nicht indiziert
  - Patienten-individuelle Therapie

##### 4. 2. Studien

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich auf die Daten der Studie GS-US-312-0116, der anschließenden Extensionsstudie und der Studie GS-US-312-0119.

Die Studie GS-US-312-0116 wurde schwerpunktmäßig in den USA durchgeführt, 53 der 220 Patienten kamen aus Europa, davon 12 aus Deutschland. Die Studie war zweiarstig, der Vergleichsarm enthielt Rituximab. Crossover war bei Beibehaltung der Verblindung erlaubt. Im Dossier des pU wurden aus dieser Studie die Daten der 95 Patienten mit del(17p13) oder TP53- Mutation für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Daten sind in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].

Die Studie GS-US-312-0119 wurde in 11 Ländern durchgeführt, Zentren aus Deutschland waren nicht beteiligt. Die Studie war nicht verblindet. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Die Ergebnisse der Studie sind bisher nicht in einem Peer-Review-Journal publiziert.

##### 4. 3. Endpunkte

#### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit CLL. In der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 war die Gesamtüberlebenszeit im Idelalisib-Arm signifikant verlängert gegenüber Rituximab mit einem Hazard Ratio von 0,34. Der Unterschied war vor allem durch die Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation bedingt, mit einem Hazard Ratio von 0,14. Auch gegenüber Ofatumumab war die Gesamtüberlebenszeit in der Studie GS-US-312-0119 signifikant verlängert mit einem Hazard Ratio von 0,39.

#### **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**

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt beider Studien. Im Idelalisib-haltigen Arm war das progressionsfreie Überleben gegenüber dem jeweiligen Kontrollarm (Rituximab, Ofatumumab) jeweils hoch signifikant verlängert mit einem Hazard Ratio in den relevanten Teilpopulationen zwischen 0,16 und 0,22, siehe Tabelle 3.

##### **4. 3. 2. 2. Remissionsrate**

Die Rate hämatologischer Remissionen lag im Idelalisib-Arm in den relevanten Teilpopulationen zwischen 70 und 85%, jeweils hoch signifikant höher als in den Kontrollarmen (Rituximab, Ofatumumab).

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

Idelalisib+Rituximab führte in der Studie GS-US-312-0116 zu einer signifikanten Reduktion von Symptomen wie Lymphadenopathie und zu einer signifikanten Verbesserung des Allgemeinzustands. Der Karnofsky-Index verbesserte sich von 80,7 auf 89,8 ( $p=0,007$ ).

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

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Studien mittels der FACT-Leu- und der EQ-5D-Fragebögen erhoben. Die Rücklaufquoten für den FACT-Leu-Fragebogen waren hoch. Die Fragebogen sind validiert. Die Auswertung von FACT-Leu in der Studie GS-US-312-0116 zeigte eine signifikante Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Die Unterschiede waren besonders deutlich bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation.

Methodische Einschränkung in der Studie GS-US-312-0116 ist die Frage, ob Rituximab einer Best Supportive Care gleichzusetzen ist. Möglicherweise wird der positive Einfluss von Idelalisib durch den Vergleich mit Rituximab unterschätzt.

Methodische Einschränkung in der Studie GS-US-312-0119 ist die fehlende Verblindung.

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

Schwere Nebenwirkungen der Kombinationstherapie von Idelalisib + Rituximab aus der Studie GS-US-312-0116 im CTCAE Grad 3/4 waren Neutropenie (34%), Thrombozytopenie (10%), Anämie (5%), Erhöhung der Transaminasen (5%), Diarrhoe (4%), Fieber (3%), Fatigue (3%) und Schüttelfrost (2%). Im letzten Studienbericht von GS-US-312-0116 lag die Inzidenz schwerer Nebenwirkungen im Verum-Arm

bei 73,6% vs. 52,7% im Kontrollarm. Bei der Bewertung der Nebenwirkungen ist zu berücksichtigen, dass diese Patienten mit Zytostatika vorthherapiert waren und dass vor allem die hämatologischen Effekte auch durch die Grunderkrankung sowie die Vorthherapie bedingt sein können.

Eine vollständige Auflistung aller unerwünschten Ereignisse für die Studie GS-US-312-0119 liegt im Dossier leider nicht vor. Selektiv beschriebene Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Exanthem, Infektionen und Pneumonitis.

Im Frühjahr 2016 zeigten Zwischenergebnisse aus drei laufenden Studien eine erhöhte Anzahl infektionsbedingter Todesfälle im Behandlungsarm unter Idelalisib. In den Studien wurde Idelalisib als Zusatztherapie zur standardmäßigen Erstlinientherapie der CLL und zur Behandlung des rezidivierten indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms/kleinzelligen lymphozytischen Lymphoms (iNHL/SLL) eingesetzt. In dem dazu gerade abgeschlossenen Bericht des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA) wird jetzt eine antibiotische Prophylaxe für *Pneumocystis jirovecii* und die regelmäßige Überprüfung auf Infektionszeichen empfohlen [1]. Diese infektiösen Komplikationen sind nicht Idelalisib-spezifisch, sondern treten bei diesen Erkrankungen auch unter Therapie mit unterschiedlichen anderen Substanzen auf. Der PRAC-Bericht bestätigt, dass der Nutzen von Idelalisib die Risiken überwiegt.

Ebenfalls in der Erstlinientherapie wurde eine deutlich höhere Inzidenz schwerer Hepatotoxizität unter Idelalisib beschrieben [6]. Hier sind möglicherweise immunvermittelte Mechanismen verantwortlich.

## 5. Bericht des IQWiG

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Fachexperten und ohne Beteiligung von Patientenvertretern erstellt.

## 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Idelalisib führt bei rezidivierten/refraktären CLL-Patienten und bei Patienten mit del17p bzw. TP53-Mutation in Kombination mit Rituximab zu sehr hohen Remissionsraten, zu einer beeindruckenden Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu einer Rituximab-Monotherapie mit einem Hazard Ratio um 0,2 und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Idelalisib führte ebenfalls zur Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität.

Die erhöhte Todesfallrate durch schwere Infektionen, vor allem Pneumonien mit *Pneumocystis jirovecii* und Reaktivierungen von Cytomegalievirus-Infektionen, sind auf die anhaltende Immunsuppression zurückzuführen. Infektionen durch *Pneumocystis jirovecii* können hoch effektiv durch antibiotische Prophylaxe, schwere CMV-Infektionen durch regelmäßiges Monitoring verhindert werden [7, 8].

Idelalisib gehört zusammen mit Ibrutinib und Venetoclax zu den wirksamsten Einzelsubstanzen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie. Da bestimmte Patientengruppen für eine Therapie mit Ibrutinib (z. B. Antikoagulation, Vorhofflimmern) oder Venetoclax (z. B. Niereninsuffizienz) nicht geeignet sind, stellt Idelalisib eine wertvolle Ergänzung dar. Die langfristige Positionierung der einzelnen Substanzen im Therapiealgorithmus der CLL ist offen. Eine zuverlässige Quantifizierung des Zusatznutzens ist zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund noch nicht vollständig ausgewerteter Ergebnisse weiterer informativer Studien nicht möglich.

## 7. Literatur

1. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/07/news\\_detail\\_002568.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/07/news_detail_002568.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

2. 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](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf)
3. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
4. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al: Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 370:997-1007, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1315226
5. Jones JA, Wach M, Robak T et al.: Results of a phase III randomized, controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib (IDELA) in combination with ofatumumab (OFA) for previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). ASCO Annual Meeting 2015 (Abstract), <http://meetinglibrary.asco.org/content/163777-176>
6. Zelentz AD, Robak T, Coiffier B et al.: Idelalisib Plus Bendamustine and Rituximab (BR) Is Superior to BR Alone in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Phase 3 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. ASH Annual Meeting 2015 (Abstract LBA5), <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper87420.html>
7. Sandherr M et al. für die Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO) der DGHO: Antivirale Prophylaxe, September 2014. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antivirale-prophylaxe/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antivirale-prophylaxe/@_@view/html/index.html)
8. Neumann S et al. für die Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO) der DGHO: Bakterielle Infektionen und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie – Prophylaxe, September 2014. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/bakterielle-infektionen-und-pneumocystis-jirovecii-pneumonie-prophylaxe/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/bakterielle-infektionen-und-pneumocystis-jirovecii-pneumonie-prophylaxe/@_@view/html/index.html)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit 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. 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