

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-352 Zanubrutinib

Stand: Januar 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Zanubrutinib

als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

- Die aufgeführten Arzneimittel weisen zum Teil eine Zulassung für das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphome“ auf, hierbei sind Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad nicht berücksichtigt worden.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Autologe Stammzelltransplantation
- Allogene Stammzelltransplantation
- Plasmapherese

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Ibrutinib (Monotherapie): Beschluss vom 21.07.2016
- Ibrutinib (Kombinationstherapie): Beschluss vom 20.02.2020

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): VI. Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL

- Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label- Indikation):
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Zanubrutinib

als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe „systematische Literaturrecherche“

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zanubrutinib N.N. N.N.	<u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u> Zanubrutinib als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien- Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.
Bendamustin L01AA09 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie. • [...]
Chlorambucil L01AA02 Leukeran	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL), niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome, Waldenström Makroglobulinämie
Cyclophosphamid	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Zanubrutinib

als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

L01AA01 generisch	Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> • Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie) • [...]
Ibrutinib L01XE27 Imbruvica	<ul style="list-style-type: none"> • IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. • IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW.
Dexamethason H02AB02 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • Palliativtherapie maligner Tumoren • [...]
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie/Onkologie: <ul style="list-style-type: none"> • akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) • [...]
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie/Onkologie: <ul style="list-style-type: none"> • akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) • [...]
Cytarabin L01BC01 generisch	Alexan 50 mg/ml - Infusionslösung wird eingesetzt zur Hochdosistherapie bei: <ul style="list-style-type: none"> • refraktären (anderweitig therapieresistenten) Non-Hodgkin-Lymphomen • [...]

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Zanubrutinib

als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Doxorubicin L01DB01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome
Mitoxantron L01DB07 generisch	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Trofosfamid L01AA07 Ixoten	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 generisch	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: <ul style="list-style-type: none">- maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none">- malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1 Indikation	3
2 Systematische Recherche.....	3
3 Ergebnisse.....	4
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	4
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	14
Referenzen	17

Abkürzungsverzeichnis

AHCT	autologous hematopoietic cell transplantation
allo-HCT	allogeneic hematopoietic cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
GvHD	graft-versus-host disease
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MW	Morbus Waldenström
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Newcastle–Ottawa scale
NRM	nonrelapse mortality
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression free survival
RCT	Randomised controlled trial
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Indikation laut Beratungsanforderung: Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Indikation der Synopse: Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Morbus Waldenström durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 24.11.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, ESMO, G-BA, NCI, NCCN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 145 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [1].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström (Kombination mit Rituximab) vom 20. Februar 2020.

Anwendungsgebiet

IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström.

Zweckmäßige Vergleichstherapie & Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
-

G-BA, 2016 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 – Ibrutinib.

Anwendungsgebiet

IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit (...) Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind:

- Eine patientenindividuelle optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus, sowie unter Beachtung von Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label Use)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Zheng YH et al., 2019 [5].

Rituximab-based combination therapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of rituximab-based combination therapy for Waldenström macroglobulinemia (WM).

Methodik

Population:

- WM patients including relapsed or refractory, previously untreated patients

Intervention/Komparator:

- therapeutic regimen must contain rituximab

Endpunkte:

- response rates, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, EMBASE, and the Cochrane Library: The latest literature search was updated on May 31, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle–Ottawa Scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 studies with a total of 806 symptomatic WM patients
- 15 articles were single-arm phase II clinical trials, six articles were retrospective studies, and one article was a phase III RCT

Charakteristika der Population:

- Six of the identified studies focused on previously untreated WM patients, five of the studies enrolled pretreated patients with relapsed or refractory WM, while the rest 11 studies enrolled both.

Qualität der Studien:

- The NOS score ranges from zero to nine stars, with six or more stars considered to be of high quality. With respect to the sole RCT, we merely evaluated the experimental group (rituximab-based group) with reference to the NOS. All the studies in our meta-analysis

obtained at least seven stars, indicating that the quality of the included original studies was fully guaranteed.

Studienergebnisse:

- Rituximab-based combination therapy achieved an overall response rate (ORR) of 84% (95% CI: 81%–87%), a major response rate (MRR) of 71% (95% CI: 66%–75%), and a complete response rate (CRR) of 7% (95% CI: 5%–10%).
- Rituximab plus conventional alkylating agents-containing chemotherapy (subgroup A) yielded an ORR of 86% (95% CI: 81%–89%), an MRR of 74% (95% CI: 69%–79%), and a CRR of 8% (95% CI: 4%–14%).
- Rituximab plus purine analog (subgroup B) resulted in an ORR of 85% (95% CI: 79%–89%), an MRR of 74% (95% CI: 66%–81%), and a CRR of 9% (95% CI: 4%–15%).
- Rituximab plus proteasome inhibitor (subgroup C) resulted in an ORR of 86% (95% CI: 81%–90%), an MRR of 68% (95% CI: 58%–77%), and a CRR of 7% (95% CI: 3%–11%).
- Rituximab plus immunomodulatory drug (subgroup D) attained relatively lower response rates, with an ORR of 67% (95% CI: 51%–81%), an MRR of 56% (95% CI: 27%–83%), and a CRR of 5% (95% CI: 1%–12%).
- Common grade ≥ 3 hematological adverse events consisted of neutropenia (33%, 95% CI: 17%–52%), thrombocytopenia (7%, 95% CI: 3%–11%), and anemia (5%, 95% CI: 3%–9%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, our meta-analysis indicated that rituximab-based chemoimmunotherapy is highly effective with tolerable toxicity, serving as the backbone of both the initial and salvage treatment in a relatively economical manner. More importantly, we should choose the most suitable combination regimen in accordance with the individual patient's clinical features and related comorbidities.

Parrondo RD et al., 2020 [4].

Efficacy of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Waldenström Macroglobulinemia: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

a systematic review and meta-analysis that assessed the totality of the evidence pertaining to the efficacy of AHCT and allo-HCT in WM

Methodik

Population:

- Patients with WM

Intervention/Komparator:

- AHCT and allo-HCT

Endpunkte:

- OS, PFS, and ORR and harms (relapse, nonrelapse mortality [NRM], acute and chronic graft-versus-host disease [GVHD])

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/Medline and EMBASE on September 10, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle-Ottawa scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 studies (8 AHCT [n = 278 patients], 7 allo-HCT [n = 311 patients]) were included in this systematic review/meta-analysis

Charakteristika der Population:

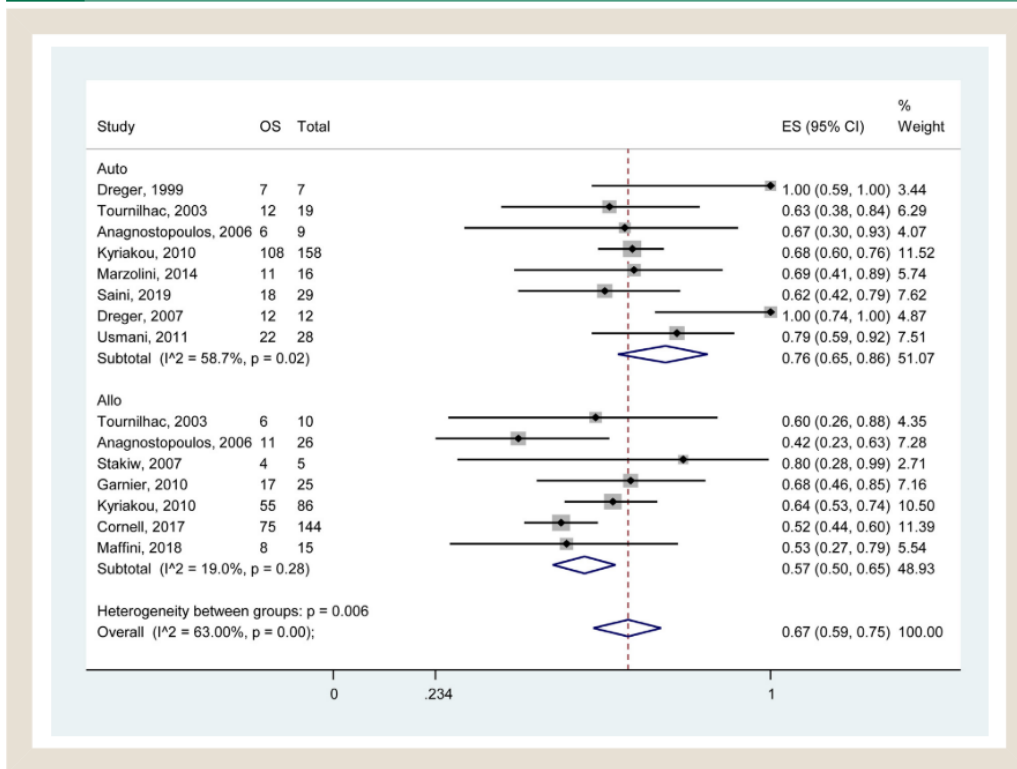
- The median age for AHCT recipients ranged from 49 to 60 years and ranged from 43 to 57 years for allo-HCT recipients.
- All patients had relapsed/refractory WM in the allo-HCT studies and all but 2 AHCT studies (Dreger 199918 and Dreger 200750) had patients with relapsed/refractory WM.
- Fifty-eight percent and 41% of AHCT recipients received melphalan and BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan) conditioning, respectively. Of the patients who underwent allo-HCT, 48.4% received myeloablative conditioning, 67% received hematopoietic stem cells from a matched sibling donor, and 81% received peripheral blood stem cells.
- Thirty (9.6%) of 311 allo-HCT recipients underwent a prior AHCT.
- The proportion of patients that were chemorefractory at the time of AHCT and allo-HCT were 10% and 33%, respectively. The median follow-up in Allo-HCT studies ranged from 20.5 months to 11.3 years and from 20.5 months to 5.3 years in AHCT studies.

Qualität der Studien:

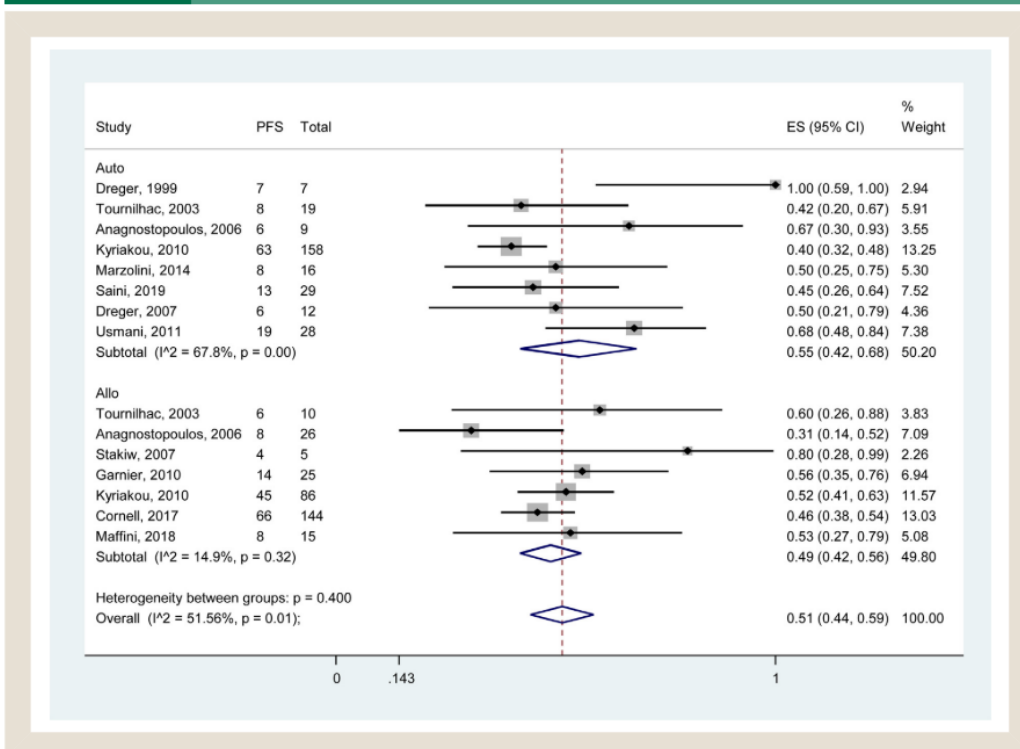
- All included studies were retrospective cohort studies. Exposure was ascertained from secure records in each study, and adequate measures were taken to ensure that outcomes of interest were not present at the start of each study. All studies had an adequate follow-up time for outcomes of interest (>1 year).

Studienergebnisse:

- Pooled OS, progression-free survival (PFS), and nonrelapse mortality (NRM) rates post AHCT were 76% (95% confidence interval [CI], 65%-86%), 55% (95% CI, 42%-68%), and 4% (95% CI, 1%-7%), respectively.
- Pooled OS, PFS, and NRM rates post allografting were 57% (95% CI, 50%-65%), 49% (95% CI, 42%-56%), and 29% (95% CI, 23%-34%), respectively.
- OS and PFS rates were reported at 3 to 5 years, and NRM was reported at 1 year in most studies.

Figure 2 Overall Survival


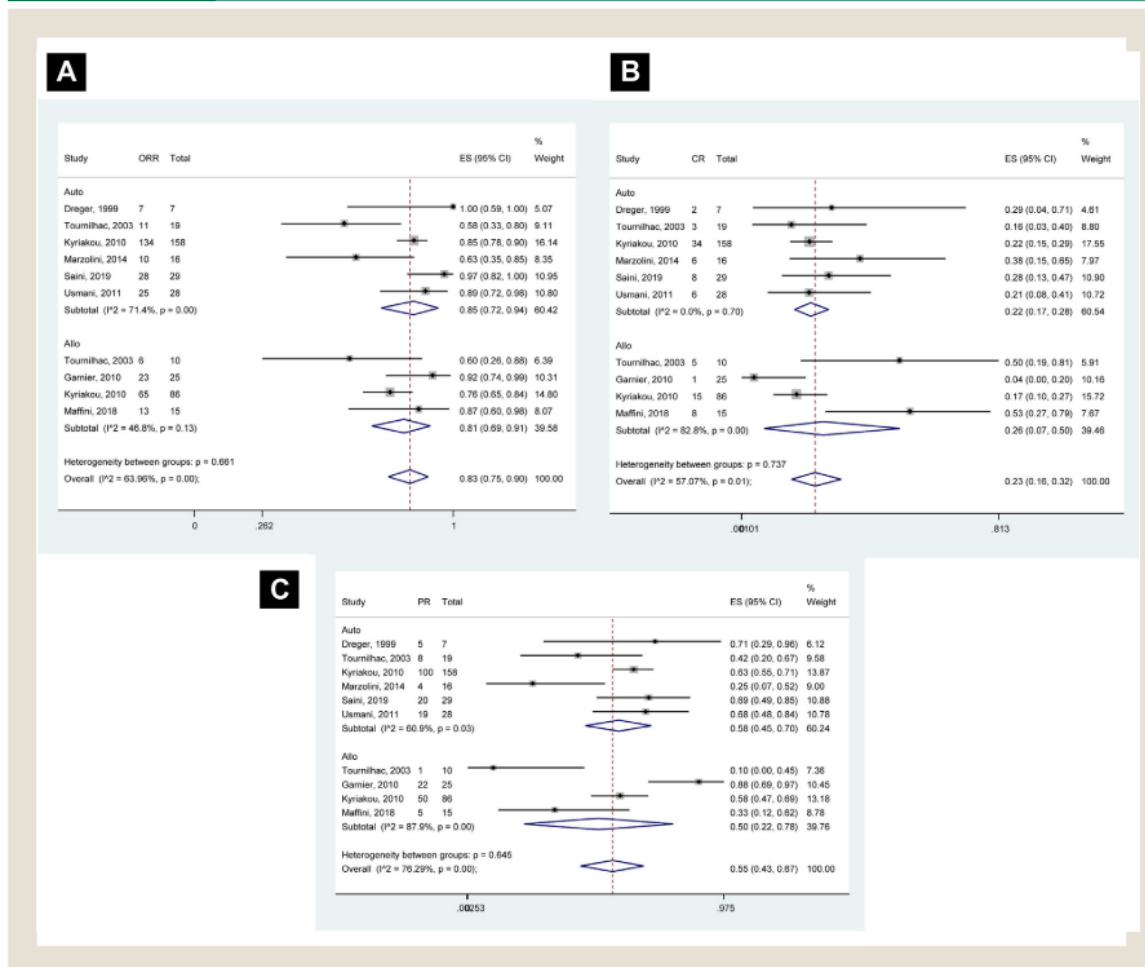
Abbreviations: Allo = Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Auto = autologous hematopoietic stem cell transplantation; CI = confidence interval; OS = overall survival.

Supplemental Figure 2 Progression-Free Survival


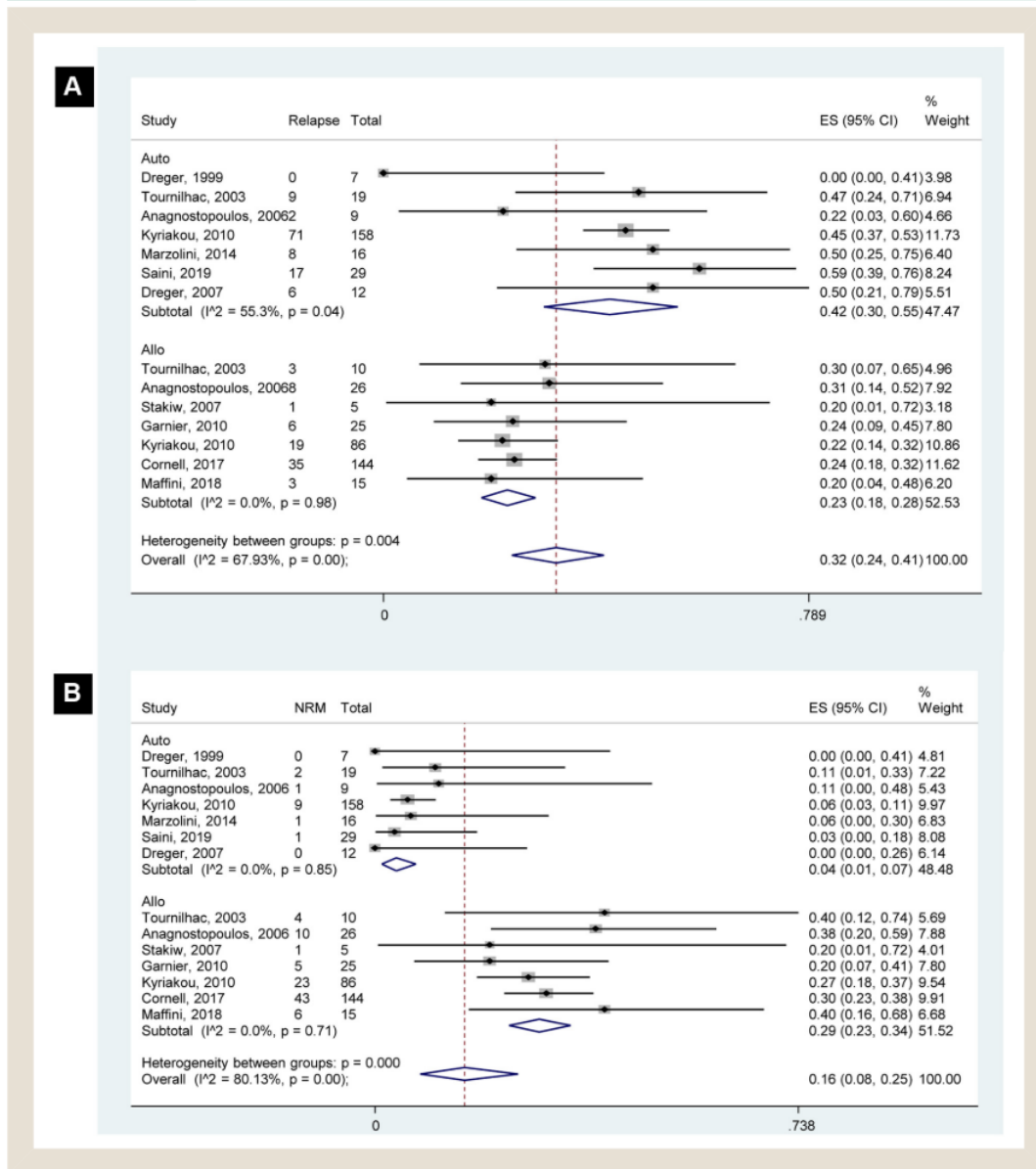
Abbreviations: Allo = Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Auto = autologous hematopoietic stem cell transplantation; CI = confidence interval; PFS = progression-free survival

- Pooled ORR (at day 100) post AHCT and allo-HCT were 85% (95% CI, 72%-94%) and 81% (95% CI, 69%-91%), respectively.
- Pooled complete response rates post AHCT and allo-HCT were 22% (95% CI, 17%-28%) and 26% (95% CI, 7%-50%), respectively.
- Relapse rates post AHCT and allo-HCT were 42% (95% CI, 30%-55%) and 23% (95% CI, 18%-28%), respectively.

Supplemental Figure 3 A, Overall Response Rate; B, Complete Response Rate; C, Partial Response Rate



Abbreviations: Allo = Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Auto = autologous hematopoietic stem cell transplantation; CI = confidence interval; CR = complete response; ORR = overall response rate; PR = partial response

Supplemental Figure 4 A, Relapse Rate; B, Nonrelapse Mortality


Abbreviations: Allo = Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Auto = autologous hematopoietic stem cell transplantation; CI = confidence interval; NRM = nonrelapse mortality

Anmerkung/Fazit der Autoren

AHCT and allo-HCT are effective treatment modalities for WM. Given that the majority of the data analyzed in the study came from patients with relapsed/refractory disease, both AHCT and allo-HCT afford relatively high complete response rates when compared with established chemo-immunotherapy regimens and novel agents. AlloHCT affords a circa 2-fold lower relapse rate, which is offset by a 7 fold higher NRM. Hematopoietic cell transplantation affords a shorter duration of treatment, is more cost-effective, and in the case of allo-HCT, is a potentially curative treatment modality compared with some novel agents, many of which require continuous treatment. Identification of the ideal patient population who should undergo hematopoietic cell transplantation, particularly allo-HCT, is a question that merits further investigation in the era of well tolerated and highly efficacious novel agents.

3.4 Leitlinien

NCCN et al., 2020 [3].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Waldenström Macroglobulinemia / Lymphoplasmacytic Lymphoma, Version 1.2021.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of Waldenström Macroglobulinemia.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed. K.A. Suchzeitraum

LoE/GoR

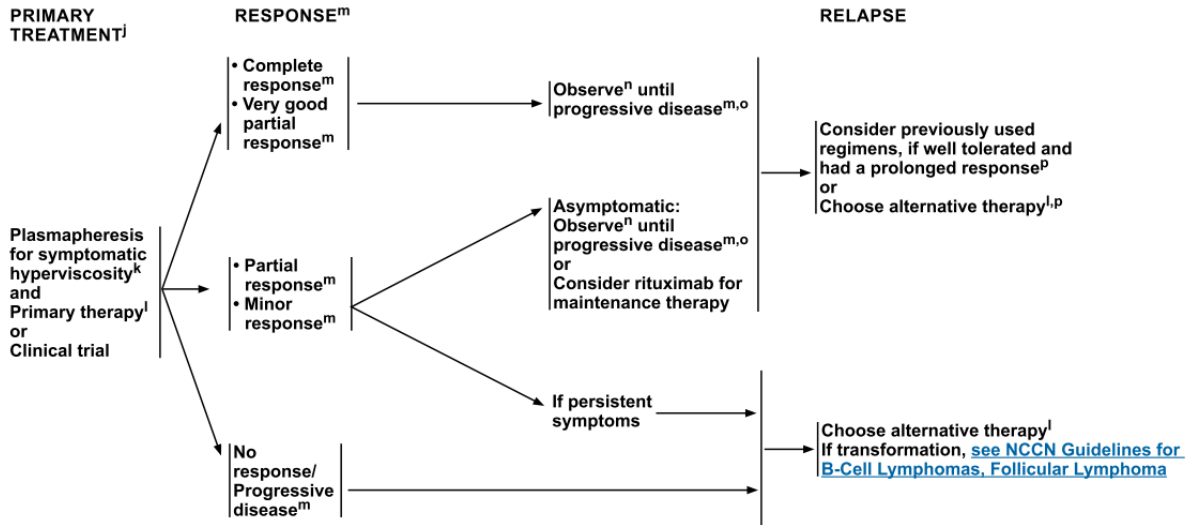
NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Recommendations



^j Intent of therapy should be based on palliation of symptoms, not necessarily levels of IgM unless the patient is exhibiting evidence of symptomatic hyperviscosity.

^k Plasmapheresis should be performed for patients with symptomatic hyperviscosity, and before treatment with rituximab-containing regimen in patients with IgM ≥ 4000 mg/dL. IgM should be monitored closely in these patients thereafter and plasmapheresis should be considered again if symptomatic hyperviscosity recurs or if IgM is ≥ 4000 mg/dL while on rituximab-containing therapy. RBC transfusion, if indicated, should be done after plasmapheresis to prevent added hyperviscosity load.

^l See [Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma Therapy \(WM/LPL-B\)](#).

^m See [Response Criteria for WM/LPL \(WM/LPL-C\)](#).

ⁿ See [NCCN Guidelines for Survivorship](#).

^o IgM every 3 months for 2 years, then every 4–6 months for additional 3 years, then every 6–12 months. Progression based on IgM levels alone, without symptoms, should not be reason to retreat.

^p Caution should be used when re-treating with myelosuppressive regimens due to cumulative toxicities.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2021, 09/01/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

WM/LPL-2

WHO CRITERIA FOR LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA AND WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA

- **Lymphoplasmacytic lymphoma:**
 - ▶ Neoplasm of small B lymphocytes, plasmacytoid lymphocytes, and plasma cells
 - ▶ Usually involving bone marrow and sometimes lymph nodes and spleen
 - ▶ Does not fulfill criteria of any other small B-cell lymphoid neoplasm that may also have plasmacytic differentiation

Reproduced with permission from Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. IARC, Lyon 2017.

- **Waldenström macroglobulinemia:**
 - ▶ Lymphoplasmacytic lymphoma with bone marrow involvement and IgM monoclonal gammopathy of any concentration

Adapted with permission. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological Definition of Waldenström's Macroglobulinemia: Consensus Panel Recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003;30(2):110-115.

WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA INTERNATIONAL WORKSHOP CRITERIA

Proposed Criteria for the Diagnosis of Waldenström Macroglobulinemia

- IgM monoclonal gammopathy of any concentration
- Bone marrow infiltration by small lymphocytes, plasmacytoid cells, and plasma cells
- Diffuse, interstitial, or nodular pattern of bone marrow infiltration
- CD19+, CD20+, sIgM+; CD5, CD10, CD23 can be expressed in some cases of Waldenström macroglobulinemia and does not exclude diagnosis.

Reprinted with permission from Elsevier. Owen RG. Developing diagnostic criteria in Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:196-200.

REVISED IPSS WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA SCORING SYSTEM

Criteria for the Diagnosis of Waldenström Macroglobulinemia (only at the time of initial treatment prognostication)

Table 1

	Points
Age <65	0
Age 66–75	1
Age >75	2
B2 microglobulin >4 mg/L	1
LDH >250 IU/L	1
Serum albumin <3.5 g/dL	1

Table 2

Score*	Stage
0	Very Low
1	Low
2	Intermediate
3	High
4–5	Very High

*Sum of total points in table 1

Adapted with permission from: Kastritis E, Morel P, Duhamel A, et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2019;33(11):2654-2661.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2021, 09/01/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

WM/LPL-A



WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA/LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA THERAPY (Order of regimens is alphabetical and does not indicate preference)

Primary Therapy¹

Preferred Regimens

- Bendamustine/rituximab^{2,3,4,10}
- Bortezomib/dexamethasone/rituximab^{3,4,5,6,7,8,10}
- Ibrutinib⁹ ± rituximab^{3,4,10} (category 1)
- Rituximab¹⁰/cyclophosphamide/dexamethasone^{3,4}

Other Recommended Regimens

- Bendamustine⁴
- Bortezomib ± rituximab^{3,4,5,6,7,8,10}
- Bortezomib/dexamethasone^{4,6,7,8}
- Carfilzomib¹¹/rituximab¹⁰/dexamethasone^{3,4,6}
- Cladribine ± rituximab^{3,4,6,10,12,13}
- Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone/rituximab^{3,4,7,10,14}
- Fludarabine ± rituximab^{3,4,6,10,12,13}
- Fludarabine/cyclophosphamide/rituximab^{2,3,4,6,10,12,13}
- Ixazomib/rituximab^{4,6,10}/dexamethasone³
- Rituximab^{3,4,10}
- Rituximab¹⁰/cyclophosphamide/prednisone^{3,4}

¹ See [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).

² Pneumocystis jiroveci pneumonia (PJP) prophylaxis should be considered for patients receiving bendamustine/rituximab or fludarabine/cyclophosphamide/rituximab.

³ In patients with symptomatic hyperviscosity, plasmapheresis should first be performed; plasmapheresis should also be considered before treatment with rituximab or ofatumumab for asymptomatic Waldenström macroglobulinemia patients with an IgM $\geq 4,000$ mg/dL or who are symptomatic to avoid aggravation of serum viscosity on the basis of rituximab-related IgM flare. Rituximab or ofatumumab may also be held in patients with elevated serum IgM levels for initial treatment cycles. Blood warmers should be used for apheresis if cryoprecipitate or cryoglobulin are present.

⁴ Serial serum IgA and IgG levels should be carefully monitored as these can be depleted with these therapies. Test for hepatitis B before starting therapy with rituximab, ofatumumab, or carfilzomib.

⁵ Consider for patients presenting with symptomatic hyperviscosity, or in whom rapid IgM reduction is required.

⁶ Herpes zoster prophylaxis should be considered for patients receiving these regimens.

⁷ These regimens are associated with treatment-related neuropathy and should be avoided in patients with disease-related neuropathy. See [Discussion](#).

⁸ Subcutaneous bortezomib is the preferred method of administration.

⁹ Lower overall and absence of major responses observed in MYD88 wild-type patients.

¹⁰ Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous administration may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion.

¹¹ Can potentially cause cardiac and pulmonary toxicity, especially in elderly patients.

¹² May be associated with disease transformation and/or development of MDS/AML in Waldenström macroglobulinemia patients.

¹³ Avoid in patients who are potential autologous stem cell transplant candidates.

¹⁴ Vincristine is associated with a high risk of peripheral neuropathy in patients with WM/LPL. Consider alternative regimens without vincristine (eg, cyclophosphamide, dexamethasone, rituximab) if cyclophosphamide-based therapy is being considered.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued
References](#)

WM/LPL-B
1 OF 3

Version 1.2021, 09/01/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA/LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA THERAPY (Order of regimens is alphabetical and does not indicate preference)

Therapy for Previously Treated WM/LPL¹

Preferred Regimens

- Bendamustine/rituximab^{2,3,4,10}
- Bortezomib/dexamethasone/rituximab^{3,4,5,6,7,8,10}
- Ibrutinib⁹ ± rituximab^{3,4,10} (category 1)
- Rituximab¹⁰/cyclophosphamide/dexamethasone^{3,4}

Useful In Certain Circumstances

- Everolimus
- Ofatumumab (for rituximab-intolerant individuals)^{3,4,15}

Stem Cell Transplant

- In selected cases stem cell transplantation may be appropriate with either:
 - ▶ Autologous stem cell transplant
 - ▶ Allogeneic stem cell transplant (ablative or nonablative)¹⁶

Other Recommended Regimens

- Bendamustine⁴
- Bortezomib ± rituximab^{3,4,5,6,7,8,10}
- Bortezomib/dexamethasone^{4,6,7,8}
- Cladribine ± rituximab^{3,4,6,10,12,13}
- Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone/rituximab^{3,4,7,10,14}
- Fludarabine ± rituximab^{3,4,6,10,12,13}
- Fludarabine/cyclophosphamide/rituximab^{2,3,4,6,10,12,13}
- Rituximab^{3,4,10}
- Rituximab¹⁰/cyclophosphamide/prednisone^{3,4}
- Acalabrutinib

¹ See [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).

² PJP prophylaxis should be considered for patients receiving bendamustine/rituximab or fludarabine/cyclophosphamide/rituximab.

³ In patients with symptomatic hyperviscosity, plasmapheresis should first be performed; plasmapheresis should also be considered before treatment with rituximab or ofatumumab for asymptomatic Waldenström macroglobulinemia patients with an IgM $\geq 4,000$ mg/dL or who are symptomatic to avoid aggravation of serum viscosity on the basis of rituximab-related IgM flare. Rituximab or ofatumumab may also be held in patients with elevated serum IgM levels for initial treatment cycles. Blood warmers should be used for apheresis if cryoprecipitate or cryoglobulin are present.

⁴ Serial serum IgA and IgG levels should be carefully monitored as these can be depleted with these therapies. Test for hepatitis B before starting therapy with rituximab or ofatumumab.

⁵ Consider for patients presenting with symptomatic hyperviscosity, or in whom rapid IgM reduction is required.

⁶ Herpes zoster prophylaxis should be considered for patients receiving these regimens.

⁷ These regimens are associated with treatment-related neuropathy and should be avoided in patients with disease-related neuropathy. See [Discussion](#).

⁸ Subcutaneous bortezomib is the preferred method of administration.

⁹ Lower overall and absence of major responses observed in MYD88 wild-type patients.

¹⁰ Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous administration may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion.

¹¹ May be associated with disease transformation and/or development of MDS/AML in Waldenström macroglobulinemia patients.

¹² Avoid in patients who are potential autologous stem cell transplant candidates.

¹³ Vincristine is associated with a high risk of peripheral neuropathy in patients with WM/LPL. Consider alternative regimens without vincristine (eg, cyclophosphamide, dexamethasone, rituximab) if cyclophosphamide-based therapy is being considered.

¹⁴ Ofatumumab may be used for rituximab-intolerant individuals as a single agent or in combination therapy anywhere that rituximab is given.

¹⁵ Should ideally be undertaken in the context of a clinical trial.

[References](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

WM/LPL-B
2 OF 3

Version 1.2021, 09/01/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2020) am 24.11.2020

#	Suchfrage
#1	[mh "Waldenstrom Macroglobulinemia"]
#2	(waldenstrom* OR waldenstroem* OR waldenström* OR macroglobulinemia* OR macroglobulinaemia* OR (macro NEXT globulinemia*) OR (macro NEXT globulinaemia*)):ti,ab,kw
#3	(lymphoplasmacytic OR lymphoplasmocytic OR lymphoplasmacytoid OR lymphoplasmocytoid OR lympho-plasmacytic OR lympho-plasmocytic OR lympho-plasmacytoid OR lympho-plasmocytoid OR lpl):ti,ab,kw
#4	((plasmacytoid OR plasmocytoid) AND lymphocytic):ti,ab,kw
#5	#3 OR #4
#6	(lymphom*):ti,ab,kw
#7	#5 AND #6
#8	[mh ^"non-hodgkin lymphoma"]
#9	[mh "b-cell lymphoma"]
#10	(nonhodgkin* OR non NEXT hodgkin* OR indolent OR "b cell"):ti,ab,kw AND (lymphom*):ti,ab,kw
#11	#1 OR #2 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12	#11 with Cochrane Library publication date Between Nov 2015 and Nov 2020

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 24.11.2020

#	Suchfrage
1	waldenstrom macroglobulinemia[MeSH Terms]
2	(waldenstrom*[Title/Abstract] OR waldenstroem*[Title/Abstract] OR macroglobulinemia*[Title/Abstract] OR macroglobulinaemia*[Title/Abstract] OR macroglobulinemia*[Title/Abstract] OR macro-globulinaemia*[Title/Abstract])
3	(lymphoplasmacytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytoid[Title/Abstract] OR lympho-plasmacytic[Title/Abstract] OR lympho-plasmocytic[Title/Abstract] OR lympho-plasmacytoid[Title/Abstract] OR lympho-plasmocytoid[Title/Abstract] OR lpl[Title/Abstract])
4	((plasmacytoid[Title/Abstract] OR plasmocytoid[Title/Abstract])) AND lymphocytic[Title/Abstract]
5	(#3 OR #4)
6	lymphom*[Title/Abstract]
7	(#5 AND #6)
8	(#1 OR #2 OR #7)
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw]

	OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
10	(#9) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 24.11.2020

#	Suchfrage
1	waldenstrom macroglobulinemia[MeSH Terms]
2	(waldenstrom*[Title/Abstract] OR waldenstroem*[Title/Abstract] OR macroglobulinemia*[Title/Abstract] OR macroglobulinaemia*[Title/Abstract] OR macroglobulinemia*[Title/Abstract] OR macro-globulinaemia*[Title/Abstract])
3	(lymphoplasmacytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytoid[Title/Abstract] OR lymphoplasmacytic[Title/Abstract] OR lympho-plasmocytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract] OR lympho-plasmocytoid[Title/Abstract] OR lpl[Title/Abstract])
4	((plasmacytoid[Title/Abstract] OR plasmocytoid[Title/Abstract])) AND lymphocytic[Title/Abstract]
5	(#3 OR #4)
6	lymphom*[Title/Abstract]
7	(#5 AND #6)
8	"Lymphoma, Non-Hodgkin"[mh:noexp]
9	"Lymphoma, B-Cell"[mh:noexp]

10	((nonhodgkin*[Title/Abstract] OR non-hodgkin*[Title/Abstract] OR indolent[Title/Abstract] OR b-cell[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]
11	#1 OR #2 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
13	(#12) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 23.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4173/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-489_BAnz.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 - Ibrutinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 23.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21_Geltende-Fassung_Ibrutinib_D-212.pdf.
3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Waldenström Macroglobulinemia / Lymphoplasmacytic Lymphoma, Version 1.2021 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2020. [Zugriff: 23.11.2020]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf.
4. **Parrondo RD, Reljic T, Iqbal M, Ayala E, Tun HW, Kharfan-Dabaja MA, et al.** Efficacy of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation in Waldenström Macroglobulinemia: a systematic review and meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020;20(10):e694-e711.
5. **Zheng YH, Xu L, Cao C, Feng J, Tang HL, Shu MM, et al.** Rituximab-based combination therapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther 2019;12:2751-2766.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-352**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei “*erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind*“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Der Morbus Waldenström ist eine seltene Erkrankung. Unter Abwägung von Nutzen und Risiken der Behandlung werden Patienten mit Morbus Waldenström nur beim Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, Einschränkung der Lebensqualität durch Lymphomprogression, Hyperviskositätssyndrom, IgM assoziierte Neuropathien) behandelt. Die systemische Therapie des Morbus Waldenström richtet sich nach dem Allgemeinzustand bzw. nach eventuell vorhandenen Komorbiditäten des Patienten.

Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit behandlungsbedürftigem Morbus Waldenström ist eine Immunchemotherapie. Bei älteren komorbiden Patienten, die für eine Immunchemotherapie in Standarddosierung nicht geeignet sind, werden eine Immunchemotherapie in reduzierter Dosierung, eine Rituximab-Monotherapie, oder Ibrutinib mit oder ohne Rituximab eingesetzt.

Bei Rezidiv oder Refraktärität werden eine erneute Immunchemotherapie, Ibrutinib, Ibrutinib in Kombination mit Rituximab, Bortezomib oder bei jüngeren Patienten auch die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation empfohlen.

Stand des Wissens

Der Morbus Waldenström ist eine seltene Erkrankung [1, 2]. Sie macht 1-3% aller Non-Hodgkin Lymphome aus. Der Morbus Waldenström gehört zu den indolenten Lymphomen. Männer sind deutlich häufiger als Frauen betroffen. In den USA wurde die Inzidenz mit 3,4/1.000.000 Einwohner in der männlichen und mit 1,7/1.000.000 Einwohner in der weiblichen Bevölkerung berechnet. In Südengland wurde die Europa-standardisierte Inzidenzrate mit 7,3/1.000.000 Einwohner für Männer und mit 4,2/1.000.000 Einwohner für Frauen berechnet. Das mediane Alter liegt bei 72 bis 75 Jahren.

Die WHO klassifiziert den Morbus Waldenström als lymphoplasmozytisches Lymphom mit obligater Infiltration des Knochenmarks und monoklonaler IgM Gammopathie. Die klinische Symptomatik wird vor allem durch die Folgen der Infiltration des Knochenmarks mit Verdrängung der normalen Hämatopoese

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

und durch die Hypersekretion von monoklonalem Immunglobulin M (IgM) bestimmt.

Die Prognose von Patienten mit Morbus Waldenström hat sich in den letzten 30 Jahren kontinuierlich verbessert. In einer aktuellen Auswertung der SEER-Datenbank der USA lag die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 1980 und 2010 bei 73%, für den Zeitraum zwischen 2001 und 2010 bei 78% [3]. Auch in Schweden lag die 5-Jahresüberlebensrate von zwischen 2001 und 2005 diagnostizierten Patienten bei 78%.

In den letzten Jahren wurden deutliche Fortschritte im Verständnis der Pathogenese des Morbus Waldenström erzielt. Eine wichtige Rolle spielt die Mutation *MYD88*^{L265P}. Sie wird bei deutlich über 90% der Patienten mit Morbus Waldenström gefunden, auch bei einigen Personen mit IgM MGUS. Die Mutation triggert IRAK (Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase) und BTK (Bruton's Tyrosinkinase). Diese beiden Kinasen aktivieren NF- κ B, einen onkogenen Faktor in der Entstehung maligner Lymphome. Eine weitere Rolle spielen Mutationen von CXCR-4 (Chemokine receptor type 4), die bei ca. 30-40% aller Patienten auftreten. Basierend auf den beiden Mutationen treten drei Genotypen auf (*MYD88* mutiert mit oder ohne CXCR4 Mutation; *MYD88* Wildtyp und CXCR4 Wildtyp). Die Genotypen beeinflussen das Ansprechen der Patienten auf den BTK-Inhibitor Ibrutinib. Insbesondere Patienten mit *MYD88* und CXCR4 Wildtyp weisen niedrigere Ansprechraten auf.

Morbus Waldenström ist eine chronische Erkrankung, für die bisher keine Heilungsmöglichkeit besteht [1, 2]. Es gibt keine Daten, dass eine frühzeitige Behandlung die Prognose der Patienten verbessert. Unter Abwägung von Nutzen und Risiken der Behandlung werden Patienten mit Morbus Waldenström nur beim Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, Einschränkung der Lebensqualität durch Lymphomprogression, Hyperviskositätssyndrom, IgM assoziierte Neuropathien) behandelt. Bei IgM über 6g/dl liegt aufgrund des drohenden Hyperviskositätssyndroms in der Regel eine Therapieindikation vor.

Eine Plasmapherese ist die Therapie der Wahl bei Vorliegen eines Hyperviskositätssyndroms.

Die systemische Therapie des Morbus Waldenström richtet sich nach dem Allgemeinzustand bzw. nach eventuell vorhandenen Komorbiditäten des Patienten. Der Standard der Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt. Er enthält auch die Empfehlungen für Patienten, die nicht für Immunchemotherapie in Standarddosierung geeignet sind.

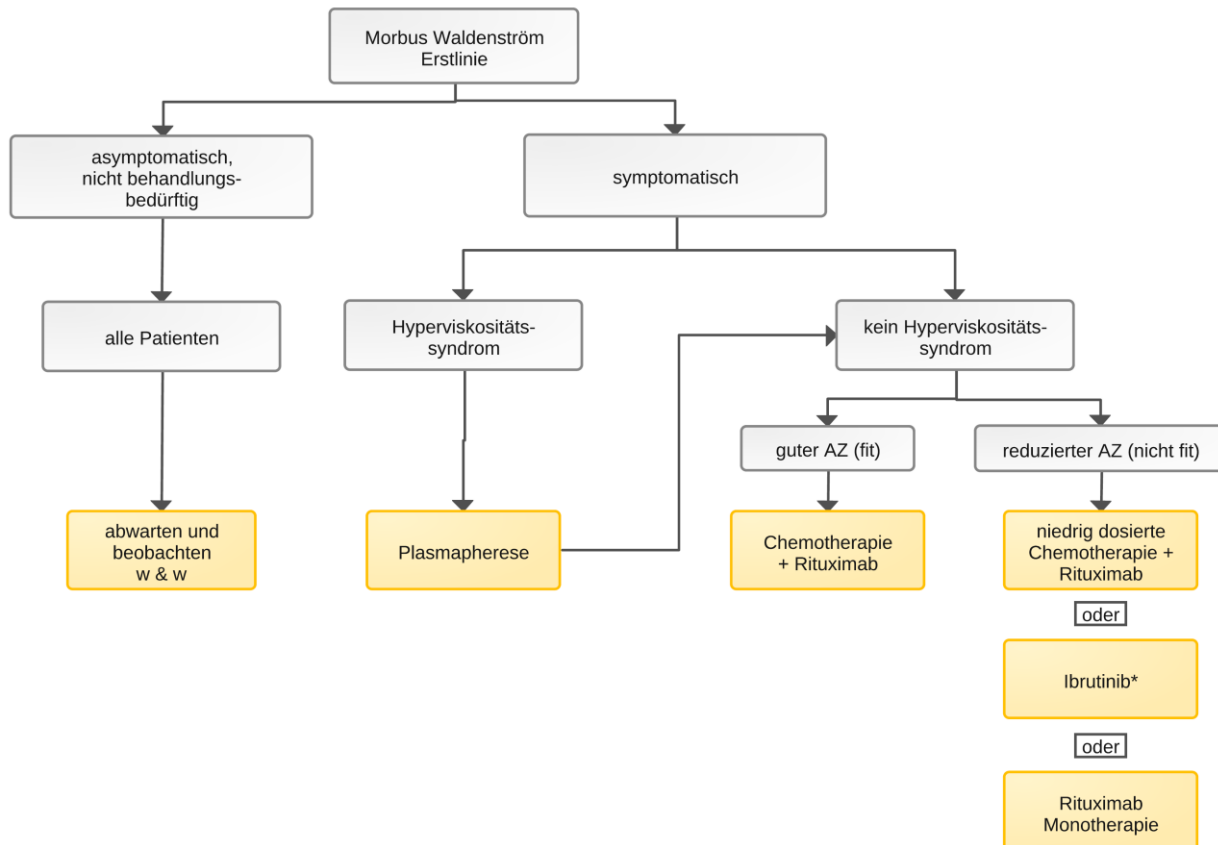
Abbildung 1: Algorithmus für die Erstlinientherapie [1]

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.



Legende: * Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab

Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit behandlungsbedürftigem Morbus Waldenström ist eine Immunchemotherapie. Früher wurde R-CHOP eingesetzt. In der Versorgung haben sich Kombinationen wie Bendamustin / Rituximab (B-R) und Dexamethason / Rituximab / Cyclophosphamid durchgesetzt (DRC) [1, 2, 4]. Vor kurzem wurden auch Daten einer europäischen Phase-II-Studie zur Wirksamkeit der Kombination Bortezomib / Dexamethason / Rituximab / Cyclophosphamid in der Erstlinientherapie vorgestellt [4].

Bei älteren komorbiden Patienten ist eine Rituximab-Monotherapie eine Alternative, allerdings ist die Ansprechrate (20 – 50 %) niedriger und das mediane progressionsfreie Intervall deutlich kürzer als nach einer kombinierten Immunchemotherapie [4 - 6]. Ibrutinib ist eine hochwirksame Einzelsubstanz zur Behandlung des Morbus Waldenström [7, 8]. Die Ibrutinib Monotherapie stellt eine Therapieoption bei Patienten dar, die für eine Rituximab/Chemotherapie nicht geeignet sind. Ibrutinib/Rituximab ist ebenfalls in der Erstlinie zugelassen, und stellt insbesondere bei Patienten mit CXCR4 Mutation oder nicht

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

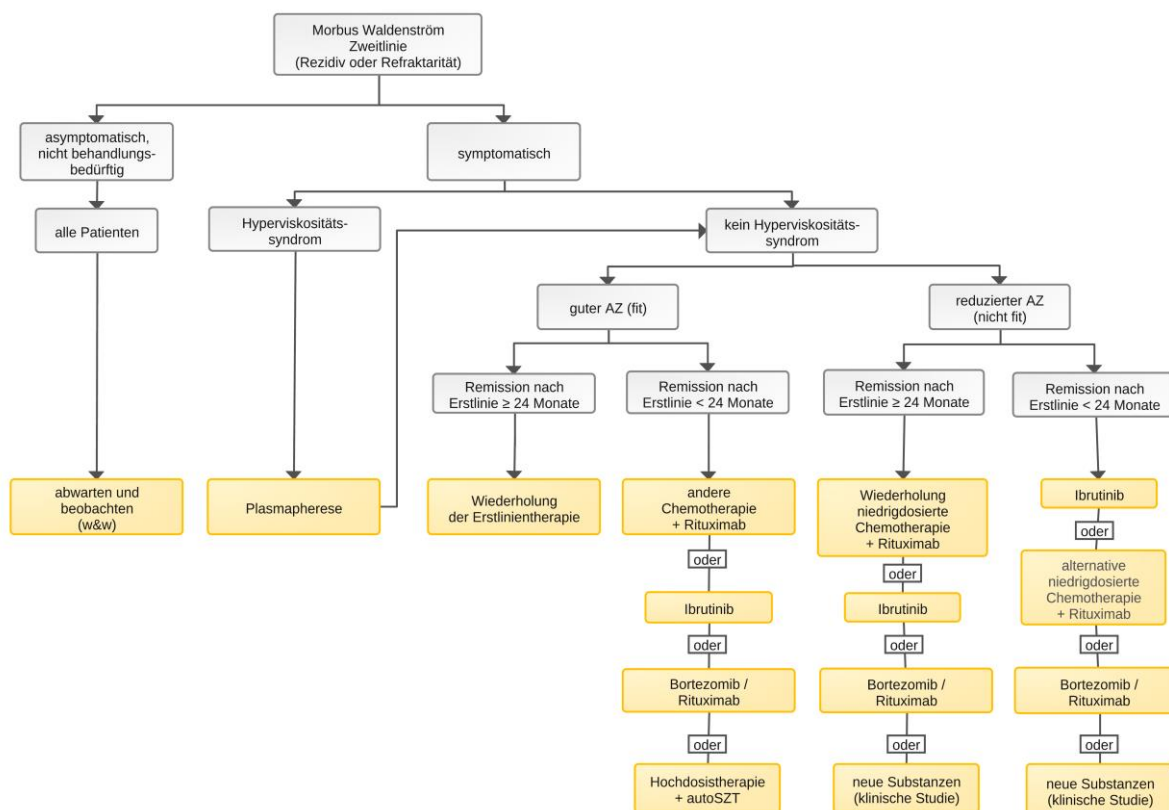
Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

mutiertem MYD88 und CXCR4 eine Alternative dar [9].

Die Therapiestruktur bei Rezidiv oder Refraktärität ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Algorithmus für die Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität [1]



Legende:

In Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Erstlinientherapie wird bei einer Remissionsdauer ≥ 24 Monaten nach initialer Therapie eine Wiederholung mit demselben Schema empfohlen, z. B. R-Bendamustin. Bei einer Remissionsdauer < 24 Monate wird eine alternative Therapie empfohlen, z. B. R-Bendamustin nach initialer Gabe von Dexamethason/ Cyclophosphamid/ Rituximab. Eine hochwirksame Therapieoption ist der orale BTK – Inhibitor Ibrutinib, der als Monotherapie eine Ansprechrate bei rezidivierten/refraktären Patienten von 90% beim Morbus Waldenström erzielt [8, 9]. Die Wirksamkeit von Ibrutinib wird durch den Mutationsstatus des MYD88 Gens und des CXCR4 Gens beeinflusst: bei MYD88 mutierten Patienten mit mutiertem CXCR4 Gen ist die Ansprechrate geringer als bei MYD88 mutierten Patienten ohne CXCR4 Mutation, bei fehlender Mutation des MYD88 Gens (in $< 10\%$ der Patienten) vermag Ibrutinib keine

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

partiellen oder kompletten Remissionen zu erzielen. Speziell in diesen beiden Situationen scheint die Kombination von Ibrutinib und Rituximab den negativen prognostischen Wert des Genotyps zu überkommen [9]. Eine Bestimmung des MYD88 Mutationsstatus bei Planung einer Ibrutinib-Therapie wird deshalb empfohlen.

Die Kombination Bortezomib/Rituximab ist auch im Rezidiv hochwirksam (nur als ‚off label use‘ einsetzbar) [10].

Bei klinisch aggressivem Verlauf ist die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) im Rezidiv bei jüngeren Patienten eine Therapieoption mit hoher Anti-Lymphomaktivität und akzeptabler Toxizität [11].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind in den oben dargestellten Therapieempfehlungen enthalten.

Referenzen

1. Buske C et al.: Morbus Waldenström, 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmozytisches-lymphom/@@guideline/html/index.html>
2. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA et al.: Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 29(Suppl 4):iv41-iv50, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy146](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy146)
3. Castillo JJ, Olszewski AJ, Cronin AM et al.: Survival trends in Waldenstrom macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Blood 123:3999-4000, 2014. DOI: [10.1182/blood-2014-05-574871](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-574871)
4. [Buske C, Dimopoulos MA, Grunenberg A et al.](#): Bortezomib in Combination with Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (B-DRC) As First – Line Treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia: Results of a Prospectively Randomized Multicenter European Phase II Trial. [ASH Annual Meeting, Abstract 337, 2020. https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper140933.html](#)
5. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A et al.: Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. J Clin Oncol 20:2327-2333, 2002. DOI:
6. Santos-Lozano A, Morales-Gonzalez A, Sanchis-Gomar F et al.: Response rate to the treatment of

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

- Waldenström macroglobulinemia. A meta-analysis of the results of clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol 105:118-125, 2016. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2016.06.004](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.06.004)
7. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al.: Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. N Engl J Med 378:2399-2410, 2018. DOI:[10.1056](https://doi.org/10.1056)
 8. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al.: Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med 372:1430-1440, 2015. DOI:[10.1056/NEJMoa1501548](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501548)
 9. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al.: Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:241-250, 2017. DOI:[10.1016/S1470-2045\(16\)30632-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30632-5)
 10. Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S et al.: Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. J Clin Oncol 28:1422-1428, 2010. DOI:[10.1200/JCO.2009.25.3237](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.3237)
 11. Kyriakou C, Canals C, Sibon D et al.: High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrom macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 28: 2227-2232, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.24.4905](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.4905)