

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

5. April 2022

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

**Zanubrutinib  
(Morbus Waldenström)**

**veröffentlicht am 15. März 2022  
Vorgangsnummer 2022-12-15-D-761  
IQWiG Berichte Nr. 1314**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Zanubrutinib (Brukinsa®)
  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

## 1. Zusammenfassung

Dies ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Morbus Waldenström und das erste Verfahren zu Zanubrutinib (Brukinsa®). Zanubrutinib ist zugelassen zur Behandlung von Patient\*innen mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patient\*innen, die für eine Immunchemotherapie nicht geeignet sind. 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		Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie	gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht unseren Empfehlungen. In der Erstlinie bei Patient\*innen mit Kontraindikationen gegen eine Chemoimmuntherapie ist Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab eine wesentliche Therapieoption, bei Kontraindikationen gegen Anti-CD20-Antikörper die Ibrutinib-Monotherapie. Alternative zu konventionell dosierter Chemotherapie ist grundsätzlich auch eine reduzierte Dosierung. Im Rezidiv ist bei längerer Remissionsdauer eine erneute Immunchemotherapie möglich, in allen anderen Fällen ist Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab wichtigster Therapiebaustein.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist ASPEN, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Studie zum Vergleich von Zanubrutinib vs Ibrutinib.
- Zanubrutinib und Ibrutinib führten zu hohen Ansprechraten und zu hohen Raten des progressionsfreien Überlebens nach 24 Monaten und der Gesamtüberlebenszeit nach 30 Monaten. Die Ergebnisse waren nicht signifikant unterschiedlich.
- Zanubrutinib führte im Vergleich mit Ibrutinib zu niedrigen Raten an Vorhofflimmern/Vorhofflattern, Blutungskomplikationen und arterieller Hypertonie, gleichzeitig zu höheren Raten an Neutropenie, auch febriler Neutropenie.

Zanubrutinib ist ein weiterer, hochwirksamer BTK-Inhibitor für die Therapie von Patient\*innen mit therapiepflichtigem Morbus Waldenström. Die Indikation definiert sich vor allem durch das günstigere Nebenwirkungsspektrum bei Patient\*innen mit erhöhtem Risiko für Herzrhythmusstörungen und Blutungen.

## 2. Einleitung

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

Die Prognose von Patient\*innen mit Morbus Waldenström hat sich in den letzten 30 Jahren kontinuierlich verbessert. In einer 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]. In einer retrospektiven Analyse aus Europa lag die 10-Jahresüberlebensrate von zwischen 2000 und 2014 diagnostizierten Patient\*innen bei 69% [4]. Eine Verbesserung der Überlebensrate war vor allem durch die Einführung von Rituximab erreicht worden [5].

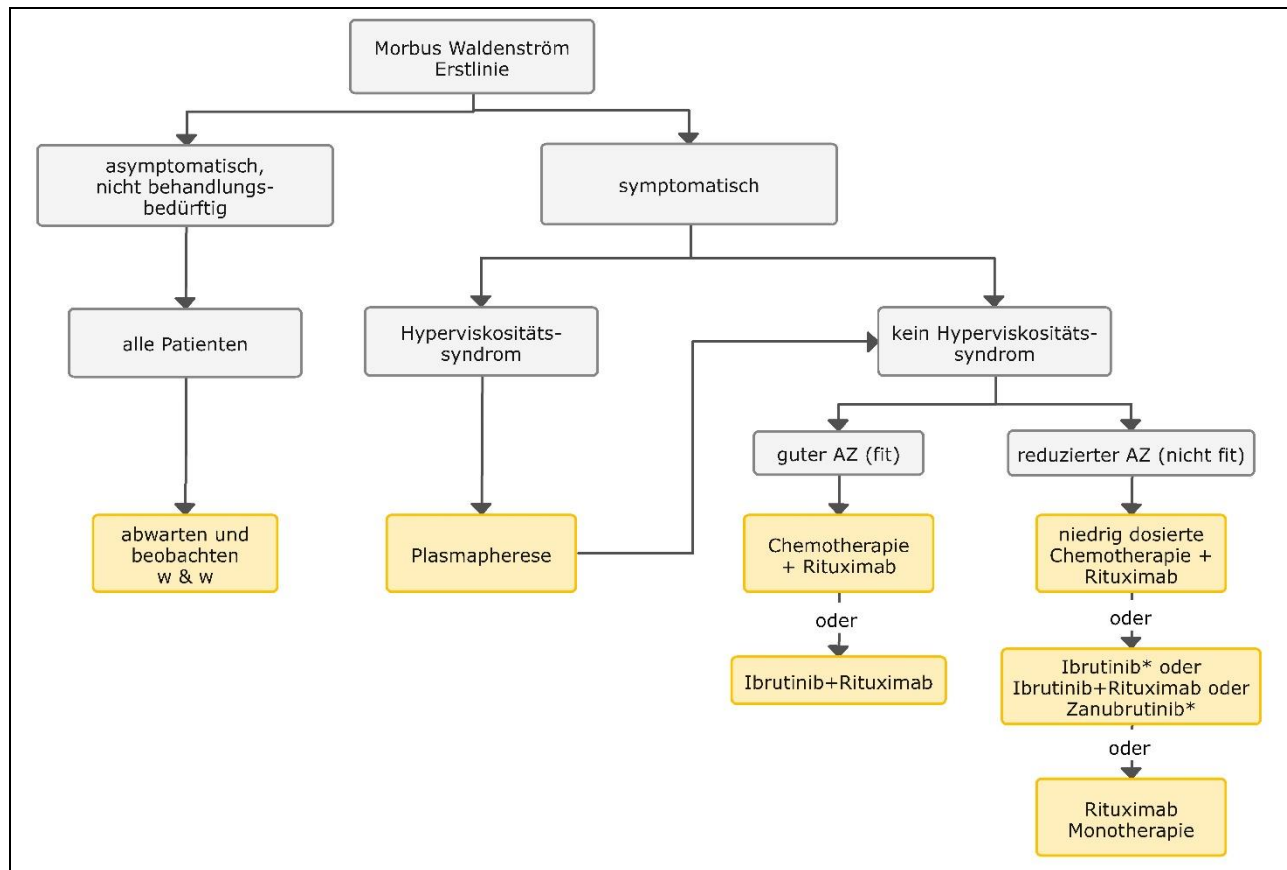
In den letzten Jahren wurden deutliche Fortschritte im Verständnis der Pathogenese des Morbus Waldenström erzielt. Eine wichtige Rolle spielt die Mutation *MYD88*<sup>L265P</sup>. Sie wird bei ca. 95% der Patient\*innen mit Morbus Waldenström gefunden, auch bei einigen Personen mit IgM MGUS. Die Mutation triggert IRAK (Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase) und BTK (Bruton's Tyrosinkinase). Diese beiden Kinasen aktivieren NF- $\kappa$ B, einen onkogenen Faktor in der Entstehung maligner Lymphome. Eine weitere Rolle spielen Mutationen von CXCR-4 (Chemokine receptor type 4), die bei 30-40% aller Patient\*innen 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 Patient\*innen auf die BTK-Inhibitoren Ibrutinib und Zanubrutinib. Insbesondere Patient\*innen mit *MYD88* und CXCR4 Wildtyp weisen niedrigere Ansprechraten auf.

Unklar sind die Rolle chronischer Immunstimulation durch Infektionen oder Autoimmunerkrankungen, und des Mikroenvironment auf Entstehung und Ausprägung des Morbus Waldenström.

### 3. Stand des Wissens

Morbus Waldenström ist eine chronische Erkrankung, für die bisher keine Heilungsmöglichkeit besteht [1, 2]. Es gibt keine Daten, die zeigen, dass eine frühzeitige Behandlung die Prognose der Patient\*innen verbessert. Unter Abwägung von Nutzen und Risiken der Behandlung werden Patient\*innen 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. Der Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt [1].

#### **Abbildung 1: Erstlinientherapie beim Morbus Waldenström [1]**



→ palliativer Therapieansatz; \* nicht geeignet für Immunchemotherapie

Die Therapieoptionen können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- **Plasmapherese:** Eine Plasmapherese ist die Therapie der Wahl bei Vorliegen eines Hyperviskositätssyndroms. Sie führt rasch zur Rückbildung der klinischen Symptomatik. Bei hohen IgM-Werten kann eine Plasmapherese auch zur Senkung des IgM-Plasmaspiegels diskutiert werden. Es gilt jedoch zu beachten, dass die Plasmapherese nur kurzzeitig wirkt und deshalb eine länger wirkende Anti-Lymphomtherapie nachgeschaltet werden muss.

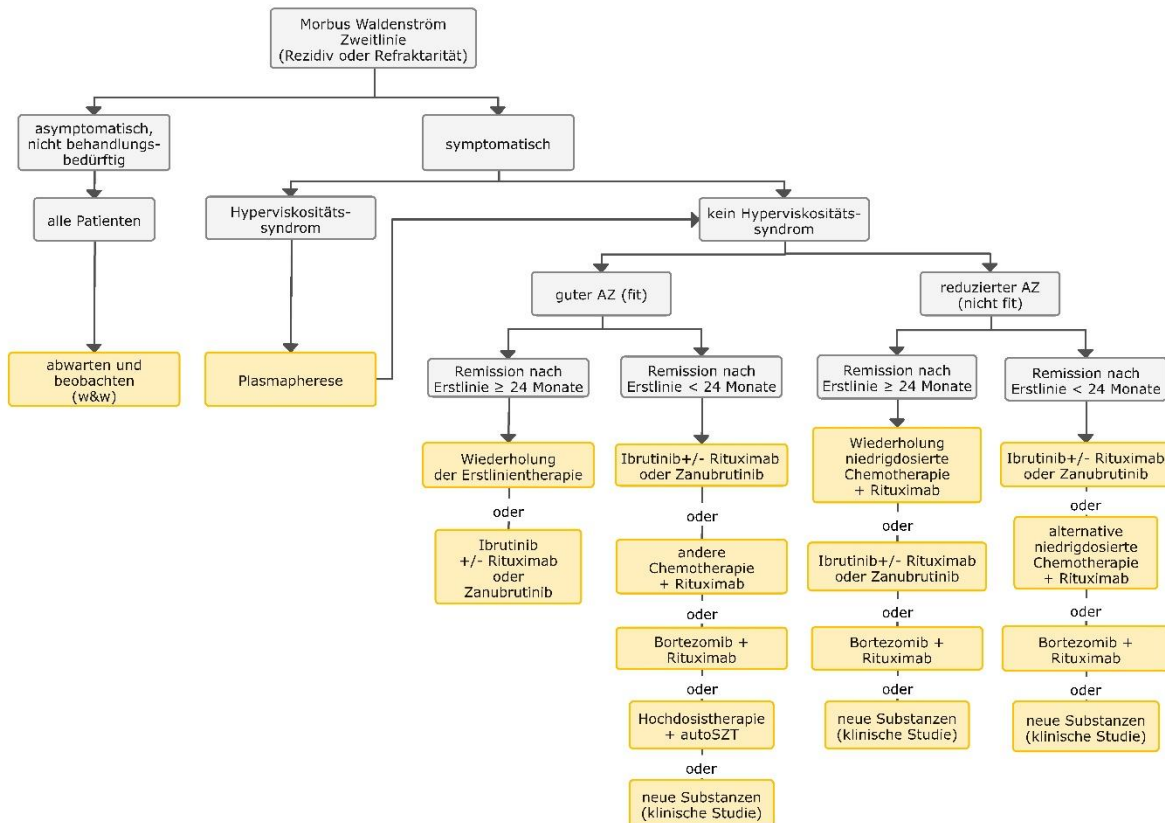
- **Systemische Erstlinientherapie:** Standard für die Induktionstherapie bei ‚medically fit‘ Patient\*innen mit Morbus Waldenström ist die Kombinationstherapie mit Rituximab und einer Standardchemotherapie. Mögliche Kombinationsregime sind R-Bendamustin, DCR (Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab), und R-CHOP (letzteres nicht geeignet bei Vorliegen einer mit Morbus Waldenström assoziierten Neuropathie). Aufgrund des Nebenwirkungsprofils sind R-Bendamustin (4-6 Zyklen) und DCR (6-Zyklen) (Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab) Therapie der Wahl.

Bei älteren komorbiden Patient\*innen ist eine Rituximab-Monotherapie eine Alternative, allerdings ist die Ansprechrates (20 – 50 %) niedriger und das mediane progressionsfreie Intervall deutlich kürzer als nach einer kombinierten Immunchemotherapie [1, 2]. Speziell ist zu beachten, dass das Ansprechen nach Rituximab verzögert mit einer medianen Zeit bis zum Ansprechen von z.T. über 4 Monaten erfolgt, und es zu einem vorübergehenden IgM-Anstieg, dem sog. Flare-Phänomen, mit der Gefahr einer Hyperviskosität kommen kann. Bei hohen IgM Werten (über 5g/dl) kann ggf. vor der Gabe von Rituximab durch Plasmapherese die IgM Konzentration im Serum gesenkt werden.

Ibrutinib und Zanubrutinib sind hochwirksame Einzelsubstanzen zur Behandlung des Morbus Waldenström. Sie sind in der Primärtherapie eine Therapieoption bei Patient\*innen dar, die für eine Rituximab/Chemotherapie nicht geeignet sind. Insbesondere bei Vorliegen einer CXCR4 Mutation

oder nicht mutierten MYD88 ist in einem historischen Vergleich eine Ibrutinib Therapie in Kombination mit Rituximab wirksamer als eine Ibrutinib Monotherapie und sollte deshalb in diesem Fall einer Monotherapie mit Ibrutinib vorgezogen werden [6].

**Abbildung 2: Therapie beim refraktären/rezidierten Morbus Waldenström [1]**



Die Therapieoptionen können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- In Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Erstlinientherapie wird bei einer Remissionsdauer  $\geq 24$  Monaten nach initialer Therapie eine erneute Immunchemotherapie empfohlen, z. B. R-Bendamustin. Bei einer Remissionsdauer  $< 24$  Monate wird eine alternative Therapie empfohlen, z. B. auch der frühzeitige Einsatz von BTK-Inhibitoren.
- In Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Erstlinientherapie wird bei einer Remissionsdauer  $\geq 24$  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.
- Hochwirksame Therapieoptionen sind die oralen BTK – Inhibitoren Ibrutinib, Zanubrutinib und Acalabrutinib, die als Monotherapien eine Ansprechrate bei rezidierten/refraktären Patient\*innen um die 90% beim Morbus Waldenström erzielen [7-10]. Aufgrund dieser Daten wurde Ibrutinib sowie Zanubrutinib für Patient\*innen mit rezidiertem Morbus Waldenström zugelassen. Die Wirksamkeit von Ibrutinib und in geringerem Maße von Zanubrutinib wird durch den Mutationsstatus des MYD88 Gens beeinflusst: bei fehlender Mutation des MYD88 Gens (in  $< 10\%$  der Patient\*innen) vermag Ibrutinib keine partiellen oder kompletten Remissionen zu erzielen, während Zanubrutinib bei 50% der Patient\*innen eine PR oder VGPR erzielen konnte [8, 11]. Eine Bestimmung des MYD88 Mutationsstatus bei Planung einer Ibrutinib Therapie wird deshalb empfohlen. In einer

prospektiven randomisierten Phase III Studie wurde gezeigt, dass Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im Rezidiv und in der Erstlinientherapie unabhängig vom MYD88 Mutationsstatus wirkt [12].

Zanubrutinib ist ein BTK Inhibitor der sog. zweiten Generation. Es bindet kovalent und irreversibel an Cys481 innerhalb der Adenosintriphosphat-Bindungstasche des BTK-Proteins. Daten randomisierter Studien beim Morbus Waldenström sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

**Tabelle 2: Zanubrutinib in der Therapie des Morbus Waldenström**

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	VGPR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLR <sup>5</sup>
Tam, 2020 [7], Dossier	MYD88 <sup>L265P</sup> Mutation, Erstlinie oder Rezidiv	Ibrutinib	Zanubrutinib	201	19 vs 28 <sup>6,8</sup>  p = 0,09	81,5 vs 79,4 <sup>6,8</sup>  n. s. <sup>8</sup>	90,6 vs 90,7  n. s.

<sup>1</sup> N - Anzahl Patient\*innen; <sup>2</sup> VGPR – sehr gute partielle Remission, in %; <sup>3</sup> PFÜ – Progressionsfreie Überlebensrate, in % nach 24 Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLR - Gesamtüberlebensrate, in % nach 30 Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. s. – nicht signifikant;

#### 4. Dossier und Bewertung von Zanubrutinib

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung einer „patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien“ ist eine angemessene ZVT angesichts der Heterogenität innerhalb dieses Krankheitsbildes.

In der Erstlinie empfehlen wir bei Patient\*innen in gutem Allgemeinzustand eine Immunchemotherapie mit Kombination von Zytostatika und dem Anti-CD20 Antikörper Rituximab, bei Patient\*innen in reduziertem Allgemeinzustand Ibrutinib als Monotherapie, Ibrutinib in Kombination mit Rituximab, oder Rituximab als Monotherapie. Die empfohlene Therapie im Rezidiv richtet sich nach Art und Ansprechdauer der vorhergehenden Therapie, dem MYD88 Mutationsstatus und dem Allgemeinzustand des Patient\*innen.

##### 4. 2. Studien

Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von ASPEN, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie zum Vergleich von Ibrutinib versus Zanubrutinib mit Morbus Waldenström und Nachweis einer Mutation MYD88<sup>L265P</sup>. Die Patient\*innen teilten sich folgendermaßen auf:

keine Vortherapie	18,4%
1-3 Vortherapien	74,6%
>3 Vortherapien	7,0%

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Datenschnitt für die Auswertungen des Dossiers war der 31. August 2020.

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

### **4. 3. Endpunkte**

#### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein sinnvoller Endpunkt, auch in Studien beim Morbus Waldenström. Allerdings stehen bei diesen Patient\*innen angesichts des hohen Erkrankungsalters und des langen Krankheitsverlaufs oft andere Endpunkte im Vordergrund. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum Datenschnitt zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Zu diesem Zeitpunkt waren (erfreulicherweise) erst 9% der Patient\*innen verstorben.

Eine Unklarheit findet sich im Text des Dossiers (Modul 4, Seite 97). Hier wird berichtet, dass die Überlebensrate unter Zanubrutinib nach 24 Monaten bei 89,5% und nach 30 Monaten bei 90,7% lag. Ein solches Auferstehungsphänomen ist sehr selten.

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

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

##### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit**

Das progressionsfreie Überleben war ebenfalls einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. In ASPEN war der Median der progressionsfreien Überlebenszeit in den beiden Studienarmen zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht, es zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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

Die Ansprechrquote war primärer Endpunkt und wurde nach den modifizierten Konsensus-Responsekriterien des sechsten IWWM bewertet. Im Zanubrutinib-Arm lag die VGPR-Rate mit 28 vs 19% deutlich höher als im Kontrollarm, der Unterschied ist aber nicht statistisch signifikant. Die Gesamtrate lag bei 94% im Zanubrutinib- und bei 93% im Ibrutinib-Arm.

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

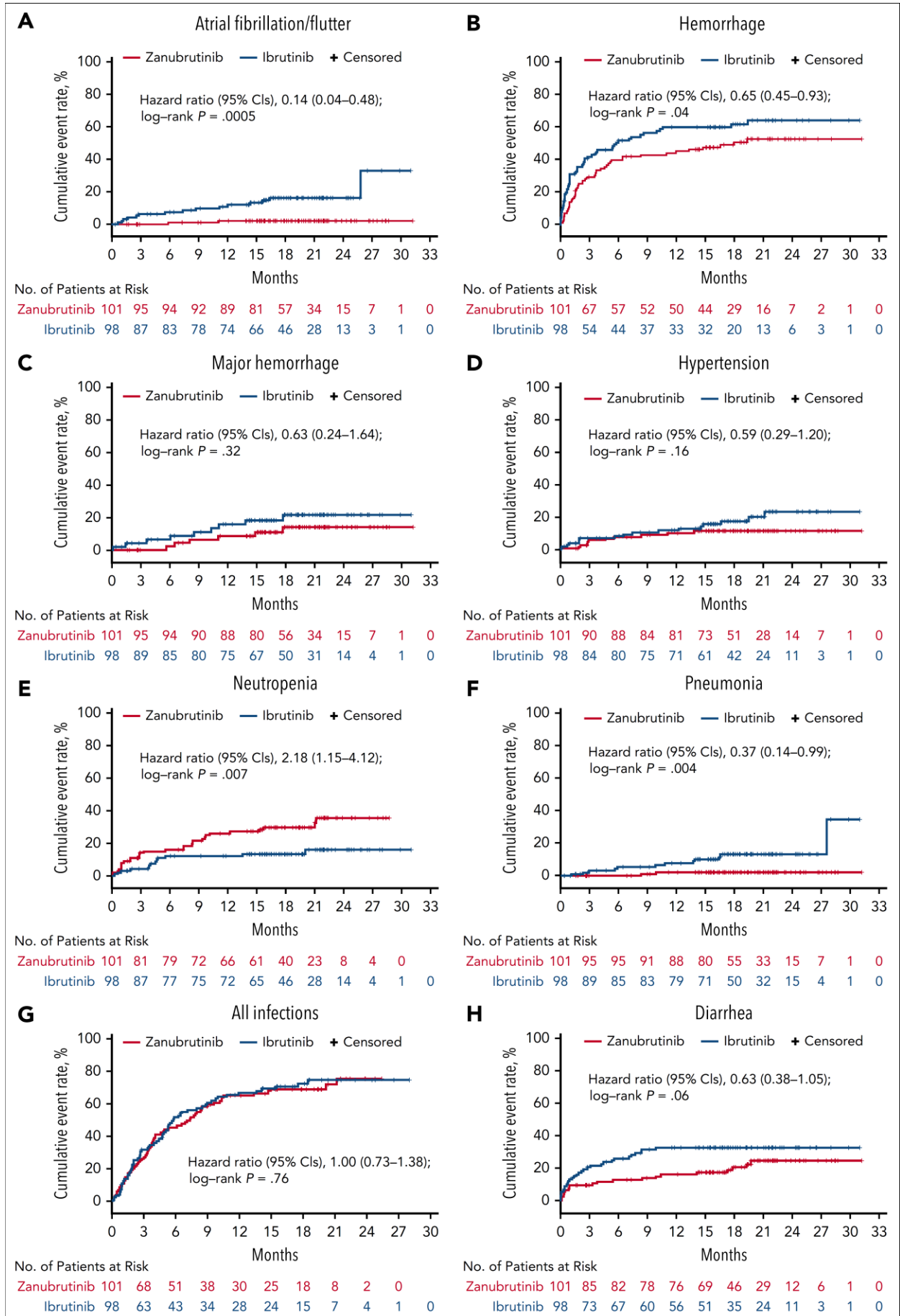
Für die Messung des Gesundheitszustands wurde die EORTC QLQ-C30-Skala eingesetzt. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

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

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag bei 58,4% im Zanubrutinib- und bei 63,3% im Ibrutinib-Arm. Unter Zanubrutinib traten häufiger Neutropenie und febrile Neutropenie auf. Unter Ibrutinib traten häufiger Vorhofflimmern, Hämorrhagien und Pneumonie auf. Ebenfalls häufiger war eine arterielle Hypertonie, der Unterschied ist aber nicht statistisch signifikant.

Die Nebenwirkungen lassen sich auf der Basis der Publikation der Ergebnisse besser darstellen, siehe Abbildung 3 [7].

**Abbildung 3: Nebenwirkungen unter Therapie mit Zanubrutinib [7]**





#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Schwerpunkt ist die Kritik am Kontrollarm von ASPEN. Die Unterschiede in den Nebenwirkungen werden nicht ausreichend analysiert. Patient\*innen waren in die Erstellung des Berichtes nicht einbezogen.

#### 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Morbus Waldenström ist eine seltene Erkrankung. Umso erfreulicher ist das Vorliegen weiterer Daten aus randomisierten Studien. Die Daten bestätigen die hohe Wirksamkeit von BTK-Inhibitoren bei diesem indolenten Lymphom.

Im folgenden Verfahren sind zu diskutieren:

##### Kontrollarm der Zulassungsstudie

Ibrutinib ist eine relevante Therapieoption bei Patient\*innen mit Morbus Waldenström und wird von uns bei Patient\*innen in reduziertem Allgemeinzustand in der Erstlinientherapie und als Option in der Zweitlinientherapie empfohlen. Alternative zu einer Ibrutinib Monotherapie in der Erstlinien- und Rezidivtherapie ist die Kombination von Ibrutinib mit Rituximab, insbesondere bei Vorliegen einer CXCR4 Mutation oder einer fehlenden Mutation von MYD88.

##### Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen im Zanubrutinib-Arm entsprechen dem bisher beschriebenen Spektrum von BTK-Inhibitoren. Im Vergleich mit Ibrutinib ist das signifikant seltenere Auftreten von Herzrhythmusstörungen und Hämorrhagien, aber auch das seltenere Auftreten arterieller Hypertonie insbesondere in dieser älteren Patientenpopulation für die Versorgung relevant.

#### 6. Literatur


1. Buske C et al.: Morbus Waldenström, Januar 2022. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmozytisches-lymphom/@\\_@guideline/html/index.html](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, Sadullah S, Kastritis E, et al.: Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenström's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review. Lancet Haematol 5:e299-e309, 2018. DOI:[10.1016/S2352-3026\(18\)30087-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30087-5)
5. Amaador K, Kersten MJ, Visser O et al.: Primary therapy and relative survival in patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinaemia: a population-based study in the Netherlands, 1989-2018. Br J Haematol 196:660-669, 2021. DOI: [10.1111/bjh.17856](https://doi.org/10.1111/bjh.17856)
6. Buske C, Tedeschi A, Trotman J, et al.: Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III iNOVATE Study. J Clin Oncol 40:52-62, 2022. DOI:[10.1200/JCO.21.00838](https://doi.org/10.1200/JCO.21.00838)

7. Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al.: A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood 136:2038-2050, 2020. [DOI:10.1182/blood.2020006844](https://doi.org/10.1182/blood.2020006844)
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 (iNNOVATE): 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. Owen RG, McCarthy H, Rule S, et al.: Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Haematol 7:e112-e121, 2020. [DOI:10.1016/S2352-3026\(19\)30210-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30210-8)
11. Treon SP, Xu L, Yang G, et al.: MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med 367:826-833, 2012. [DOI:10.1056/NEJMoa1200710](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200710)
12. 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/NEJMoa1802917](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802917)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Ulm), Prof. Dr. M. Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern, München) und Prof. Dr. M. Herold (Helios Klinikum Erfurt, 4. Medizinische Klinik, Hämatologie/internistische Onkologie, Erfurt) erarbeitet.*

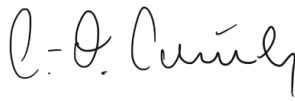
Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

  
Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Geschäftsführender Vorsitzender

  
Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus  
Vorsitzender

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

  
Dr. med. Carsten-Oliver Schulz  
Mitglied im Vorstand