

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches
Sozialgesetzbuch (SGB V):

Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: systemische
Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit
Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason)

Vom 21. August 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21
5.	Beschluss	24
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	36
B.	Bewertungsverfahren	37
1.	Bewertungsgrundlagen	37
2.	Bewertungsentscheidung	37
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	37
2.2	Nutzenbewertung	37
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	38
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	43
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	44
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	44
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	45
5.1	Stellungnahme Johnson & Johnson	45

5.2	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten	86
5.3	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	112
5.4	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.....	117
E.	Anlagen	147
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	147
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	158

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Daratumumab (Darzalex) wurde am 1. Juni 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Daratumumab ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Bereits innerhalb der zuvor zugelassenen Anwendungsgebiete überstieg der Umsatz von Daratumumab mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 30 Millionen Euro, sodass für Daratumumab Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfo zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Daratumumab (Darzalex) am 29. Juli 2021 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 20. Januar 2022 wurde für Patientenpopulation a1) (Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt) eine Befristung bis zum 1. März 2025 ausgesprochen. Die vorliegende Neubewertung nach Fristablauf (Beschluss vom 21. August 2025) befasst sich nur mit Patientenpopulation a1); die Feststellungen des Beschlusses vom 20. Januar 2022 zu Patientenpopulation a2) bleiben davon unberührt.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Darzalex am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 28. Februar 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Daratumumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex) gemäß Fachinformation

Darzalex ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.08.2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason liegen keine weiteren Zulassungen vor.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt grundsätzlich eine autologe Stammzelltransplantation für geeignete Patientinnen und Patienten in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason (Beschluss vom 20. Januar 2022)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es sind schriftliche Äußerungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der AkdÄ eingegangen.

a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

In den Empfehlungen der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) werden für die Behandlung der AL-Amyloidose verschiedene Bortezomib-, Carfilzomib-, Daratumumab-, Lenalidomid- oder Melphalan- basierte Therapieregime empfohlen, wobei grundsätzlich zwischen dem Mayo Staging und dem Vorliegen einer signifikanten Neuropathie differenziert wird. Im Mayo Stage I-IIIa wird für geeignete Patientinnen und Patienten auch eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) empfohlen.

Die in den schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der DGHO zur Frage der Vergleichstherapie genannten Bortezomib-, Daratumumab-, oder Melphalan-basierten Therapieoptionen richten sich nach patientenindividuellen Kriterien, einschließlich Alter, Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden. Genannt werden dabei insbesondere der Grad von Herz- und Niereninsuffizienz sowie das Vorliegen einer Amyloid-bedingten Polyneuropathie. Diesbezüglich wird von der DGHO empfohlen Patientinnen und Patienten mit vorbestehenden Polyneuropathien nicht mit Bortezomib zu behandeln.

Bei Ansprechen auf die initiale Behandlung (Induktionstherapie) wird in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ empfohlen, bei geeigneten Patientinnen und Patienten eine Hochdosis-Melphalantherapie mit autologer Stammzelltransplantation anzuschließen. Eine Hochdosis-Therapie sei aufgrund des Alters der Patientinnen und Patienten oder aufgrund eingeschränkter Organfunktion aber nur für wenige Patientinnen und Patienten indiziert.

Für die Behandlung der Leichtketten-(AL-) Amyloidose sind neben der hier bewerteten Wirkstoffkombination Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason keine weiteren Arzneimittel zugelassen.

Laut den Stellungnahmen von DGHO und Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten (DGAK) entspricht die Wirkstoffkombination Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason im vorliegenden Anwendungsgebiet dem Standard vor Einführung der Daratumumab-haltigen Kombinationstherapie.

Aus den vorgenannten Gründen wird somit Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zur Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie:

Neben dem Arzneimittel Darzalex mit dem zu bewertenden Wirkstoff Daratumumab sind zur Behandlung der systemischen Leichtketten-(AL-) Amyloidose keine weiteren Arzneimittel zugelassen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist in diesem Zusammenhang bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde.

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason wird in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) basierend auf Ergebnissen von retrospektiven Kohortenstudien empfohlen.^{1,2} Zudem wird diese Kombination auch von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) im Rahmen der Beteiligung nach § 35a Abs. 7 SGB V als eine Behandlungsoption benannt. Der Einsatz von Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ist medizinisch notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Hinblick auf die zu bewertende Patientengruppe als Therapiestandard. Mit dem zu bewerteten Arzneimittel steht erstmals ein im Anwendungsgebiet und damit für die zu bewertende Patientengruppe zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV).

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason wie folgt bewertet:

- a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der offenen randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ANDROMEDA vorgelegt, in der Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) verglichen wird.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose), die mindestens ein von der AL-Amyloidose betroffenes Organ und einen ECOG PS von maximal zwei aufwiesen. Patientinnen und Patienten mit auffälligen kardiovaskulären Zuständen, wie zum Beispiel einer Herzinsuffizienz im New-York-Heart-Association (NYHA)-Stadium IIIb oder IV sowie einer

¹ Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, Whelan CJ, Lachmann HJ, Gillmore JD, Hawkins PN, Wechalekar AD. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. Blood. 2012 May 10;119(19):4387-90. doi: 10.1182/blood-2011-10-388462. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22331187.

² Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, Stewart AK, Bergsagel PL, Fonseca R. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. Blood. 2012 May 10;119(19):4391-4. doi: 10.1182/blood-2011-11-390930. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22331188; PMCID: PMC3557400.

geplanten autologen Stammzelltransplantation (ASZT) innerhalb der ersten 6 Zyklen der Behandlung, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Auch Patientinnen und Patienten mit sensorischer peripherer Neuropathie vom Grad 2 oder schmerzhafter peripherer Neuropathie vom Grad 1 waren von der Teilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 388 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert, entweder einer Behandlung mit Daratumumab + VCd (N = 195) oder mit VCd (N = 193) zugeteilt.

Die Studie ANDROMEDA wurde von 10/2017 bis 11/2024 in 140 Zentren in Asien, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen die Ergebnisse des präspezifizierten finalen Datenschnitts vom 15. November 2024 herangezogen. Für die Endpunkte in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird der präspezifizierte Datenschnitt vom 17. April 2024 herangezogen.

Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 20. Januar 2022 fand die Befristung für die Patientenpopulation a1) ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie ANDROMEDA erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung relevant sein können. Insbesondere lagen die finalen Daten zum Gesamtüberleben aufgrund einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des herangezogenen 1. Datenschnitts der Studie ANDROMEDA nicht vor, deswegen wurden die Daten zum Gesamtüberleben als wenig aussagekräftig eingeschätzt.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten Auswertungen für Patientenpopulation a1) zu der erwarteten finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie insbesondere die Ergebnisse zum Endpunkt schwere Organschädigung und zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie ANDROMEDA vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier für die Nutzenbewertung die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 17. April 2024 dar und legt ergänzend für die Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen die relevanten finalen Auswertungen zum Datenschnitt vom 15. November 2024 vor. Für die Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen zum relevanten finalen Datenschnitt nicht zu allen Endpunkten Ergebnisse vor. Aufgrund der an die Behandlungsdauer gekoppelte Erhebung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen wurden diese nur bis zum 2. Datenschnitt erhoben und die Ergebnisse sind dementsprechend identisch mit den Ergebnissen zum finalen Datenschnitt. Der Endpunkt schwere Organschädigung wurde nur bis zum 2. Datenschnitt erhoben. Für die patientenberichteten Endpunkte wird der Einfluss der zusätzlichen Erhebungen auf die Ergebnisse zum finalen Datenschnitt gegenüber dem 2. Datenschnitt als sehr gering eingeschätzt, so dass insgesamt für die Endpunkte in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der 2. Datenschnitt für die erneute Nutzenbewertung herangezogen werden konnte. Die Befristungsaufgaben werden somit als umgesetzt angesehen.

Zur Eignung der in die Studie ANDROMEDA eingeschlossenen Patientenpopulation

Die vorliegende Nutzenbewertung umfasst ausschließlich Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Die Therapie von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose hängt von mehreren, individuellen Faktoren ab. Diese sind

neben Allgemeinzustand auch vorhandene Komorbidität und Organschäden der Patientinnen und Patienten. Entsprechend werden in Leitlinien beziehungsweise den schriftlichen Äußerungen von AkdÄ und wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie verschiedene Behandlungsregime, einschließlich einer Hochdosis-Melphalantherapie mit autologer Stammzelltransplantation, unter Berücksichtigung dieser Faktoren empfohlen.

In der Studie ANDROMEDA wurde im Vergleichsarm ausschließlich VCd eingesetzt. Es ist jedoch unsicher, ob eine Therapie mit VCd für alle Patientinnen und Patienten der Studie ANDROMEDA die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Für geeignete Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risikoprofil (entsprechend eines guten Performance-Status und milder Beeinträchtigung der Organfunktion) wird eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT mit oder ohne vorheriger Induktionstherapie empfohlen. VCd ist als Induktionstherapie geeignet, deshalb ist VCd auch für Studienteilnehmende mit niedrigem Risikoprofil eine hinreichend geeignete patientenindividuelle Therapieoption, wenn im Anschluss eine ASZT erfolgt oder durch die Erreichung einer kompletten Remission durch VCd auf eine ASZT verzichtet werden kann. Unsicherheiten bei der Eignung der Patientenpopulation ergeben sich daraus, dass die Studie ANDROMEDA auch in Ländern durchgeführt wurde, die typischerweise keine Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose anbieten. Insgesamt 24 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie wurden in solchen Ländern eingeschlossen. Für diese Patientinnen und Patienten ist unklar, wie viele hiervon für eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT infrage gekommen wären. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine Extrapolation bezüglich der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Ländern, die keine ASZT anbieten, für die aber eine ASZT in Frage gekommen wäre, vorgelegt. Diese Extrapolation wird in der vorliegenden Bewertung als nicht geeignet eingeschätzt.

Insgesamt wird trotz verbleibender Unsicherheiten die Studienpopulation als geeignet eingeschätzt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie ANDROMEDA definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab in Kombination mit VCd im Vergleich zu VCd.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

schwere Organschädigung

Der kombinierte Endpunkt schwere Organschädigung ist operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- klinische Manifestation des Herzversagens, definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems, oder einer intraaortalen Ballonpumpe

- klinische Manifestation des Nierenversagens, definiert als Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation)

Für den Endpunkt schwere Organschädigung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd. Die Ergebnisse werden insbesondere durch die Komponente klinische Manifestation des Nierenversagens beeinflusst. Das Ausmaß des Effekts wird vor dem Hintergrund der geringen Ereignisraten (1,5 % versus 5,7 %) als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe, Verbesserung bewertet.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die Symptomatik der Patienten wird in der Studie ANDROMEDA mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und für Zeit bis zur 1. Verbesserung vor.

Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn, werden für die vorliegende Bewertung die Responderanalysen um ≥ 10 Punkte zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen.

Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCd für die Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe. Bei den weiteren Symptomskalen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Symptomatik (Einzelitems des EORTC QLQ Ovarian Cancer 28 (OV28), Multiple Myeloma 20 (MY20) und Prostate Cancer 25 (PR25))

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier über die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 hinaus Ergebnisse zu den präspezifizierten EORTC-Einzelitems Kribbeln an Händen und Füßen des EORTC QLQ-MY20, Völlegefühl im Magen/Bauch des EORTC QLQ-OV28 und Schwellung der Beine oder Knöchel des EORTC QLQ-PR25 vor.

Die Auswahl der präspezifizierten Einzelitems ist vom pharmazeutischen Unternehmer nachvollziehbar begründet worden. Die Ergebnisse zu den Einzelitems werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und für Zeit bis zur 1. Verbesserung vor.

Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn, werden für die vorliegende Bewertung die Responderanalysen um ≥ 10 Punkte zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen.

Es zeigt sich für keine der vorgelegten Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Responderanalysen mit einer Veränderung um ≥ 15 Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Entsprechend den Ausführungen zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCD gegenüber VCD vor, der sich aus dem Vorteil beim Endpunkt schwere Organschädigung ergibt und durch den Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird. In den anderen Symptomskalen sowie in der EQ-5D VAS lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der Studie ANDROMEDA zum einen anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30.

Entsprechend den Ausführungen zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Weitere Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Studie ANDROMEDA mittels des Fragebogens SF-36 erhoben. Der psychische Summenscore (MCS) und der körperliche Summenscore (PCS) werden getrennt betrachtet.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Analysen mit einer Veränderung um $\geq 9,4$ Punkte (PCS) und $\geq 9,6$ Punkte (MCS) gegenüber dem Ausgangswert vor. Entsprechend den Ausführungen zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen.

Es zeigen sich in den Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen; sowohl für den PCS als auch für den MCS.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Nahezu alle Patientinnen und Patienten in der Studie ANDROMEDA haben ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Im Detail zeigt sich im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + VCD bezüglich des Endpunkts Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE); ein statistisch signifikanter Vorteil liegt hingegen für den Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UE) vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich anhand der Gesamtraten zu schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen sowohl ein Nachteil beim Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) als auch ein Vorteil beim Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UE).

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, liegen aus der Studie ANDROMEDA Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der Studie wird Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason mit Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) verglichen.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in dieser Patientengruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab in Kombination mit VCd im Vergleich zu VCd. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCd beim Endpunkt schwere Organschädigung, der durch einen weiteren Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich auf Basis der vorliegenden Daten insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich anhand der Gesamtraten zu schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen sowohl ein Nachteil beim Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) als auch ein Vorteil beim Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UE).

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse stehen dem Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben und dem Vorteil im Endpunkt schwere Organschädigung, der durch einen weiteren Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird, keine Nachteile gegenüber. Im Ergebnis stellt der G-BA für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason zur Behandlung der neu diagnostizierten systemischen Leichtketten-(AL-) Amyloidose, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ANDROMEDA. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Hinsichtlich des Endpunkts schwere Organschädigung ergeben sich bewertungsrelevante Unsicherheiten aus den geringen Ereignisraten.

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung als hoch eingestuft.

Eine relevante Unsicherheit ergibt sich aus der Frage zur Studienpopulation, ob eine Therapie mit VCd für alle Patientinnen und Patienten der Studie ANDROMEDA die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason nach Ablauf der Befristung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 zu dem Anwendungsgebiet:

Darzalex ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose.

Die hier bewertete Patientenpopulation lautet:

„Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung die Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ANDROMEDA vorgelegt, in der Daratumumab in Kombination mit VCd gegenüber VCd verglichen wird.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab in Kombination mit VCd. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil beim Endpunkt schwere Organschädigung, der durch einen weiteren Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Unsicherheiten verbleiben insbesondere aufgrund geringer Ereignisraten und des offenen Studiendesigns sowie aus der Frage zur Studienpopulation, ob eine Therapie mit VCd für alle Patientinnen und Patienten der Studie ANDROMEDA die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd gegenüber VCd festgestellt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der pharmazeutische Unternehmer macht ausschließlich Angaben zu Patientenzahlen für das gesamte Anwendungsgebiet. Angaben zur Anzahl der Erwachsenen, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, werden nicht vorgelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier geschätzte Patientenzahl für die Gesamtpopulation ist mit Unsicherheit behaftet, die sich im Wesentlichen aus dem Verwenden einer höheren Inzidenzrate im Vergleich zur Erstbewertung von Daratumumab in Kombination mit VCd (Beschluss vom 20. Januar 2022) ergibt.

Die Patientenzahlen für die Gesamtpopulation aus der Erstbewertung (Beschluss vom 20. Januar 2022) werden trotz der festgestellten Unsicherheiten als geeigneter angesehen. Deshalb werden mit dem vorliegenden Beschluss keine Änderungen der mit Beschluss vom 20. Januar 2022 festgestellten Patientenzahlen vorgenommen. Bei Patientenpopulation a1) (Patientinnen und Patienten, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt) ist davon auszugehen, dass die Patientenzahl auch niedriger liegen kann.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Im Ergebnis des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens bleiben die bereits mit Beschluss vom 20. Januar 2022 festgestellten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bestehen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Tabaxe (Stand: 1. August 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Kostendarstellung für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason erfolgt mit Bezug auf das in der Studie AMY3001 eingesetzte Behandlungsschema³.

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapieoptionen gibt es keine im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel. Die Kostendarstellung für Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) erfolgt mit Bezug auf das in der NCCN-Leitlinie referenzierte Behandlungsschema nach Mikhael JR et al.⁴.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

³ Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Daratumumab.

⁴ Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, Stewart AK, Bergsagel PL, Fonseca R. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBORd) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood*. 2012 May 10;119(19):4391-4. doi: 10.1182/blood-2011-11-390930. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22331188; PMCID: PMC3557400.

a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 - 8:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 - 24:</u> 1 x alle 14 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23 <u>Folgejahr:</u> 13	1	<u>1. Jahr:</u> 23
Bortezomib	1 x an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	4	24
Cyclophosphamid	1 x an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	4	24
Dexamethason	1 x an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	1. Jahr: 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6)	1. Jahr: 8 ⁵
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason</i>				
Bortezomib	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	4	24
	oder			
	Tag 1, 4, 8, 11 eines 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	4	24
Cyclophosphamid	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	4	24
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	4	24

⁵ An den Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation und 20 mg am Tag nach der Daratumumab-Gabe angewendet.

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁶.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	1. Jahr: 23	23 x 1 800 mg
Bortezomib	1,30 mg/m ² = 2,48 mg	2,48 mg	1 x 2,5 mg	24	24 x 2,5 mg
Cyclophosphamid	300 mg/m ² = 573 mg	500 mg ⁷	1 x 500 mg	24	24 x 500 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 8	<u>1. Jahr</u> 8 x 40 mg ⁵
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason</i>					
Bortezomib	1,50 mg/m ² = 2,48 mg	2,87 mg	1 x 3,5 mg	24	24 x 3,5 mg
	oder				
	1,30 mg/m ² = 2,48 mg	2,48 mg	1 x 2,5 mg	24	24 x 2,5 mg
Cyclophosphamid	300 mg/m ² = 573 mg	500 mg ⁴	1 x 500 mg	24	24 x 500 mg

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

⁷ Gemäß Fachinformation von Daratumumab liegt die maximale Dosierung von Cyclophosphamid bei 500 mg.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	24	24 x 40 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 809,87 €	1,77 €	0,00 €	5 808,10 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Cyclophosphamid 500 mg	50 TAB	56,83 €	1,77 €	17,65 €	37,41 €
Dexamethason 40 mg ⁸	10 TAB	46,29 €	1,77 €	0,00 €	44,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Bortezomib 3,5 mg	1 PIJ	255,31 €	1,77 €	11,58 €	241,96 €
Cyclophosphamid 500 mg	50 TAB	56,83 €	1,77 €	17,65 €	37,41 €
Dexamethason 40 mg ⁸	10 TAB	46,29 €	1,77 €	0,00 €	44,52 €
Dexamethason 40 mg ⁸	20 TAB	81,59 €	1,77 €	0,00 €	79,82 €
Abkürzungen: TAB = Tabletten, ILO = Injektionslösung, PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der

⁸ Festbetrag

Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie

aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet

zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Daratumumab (Darzalex); Johnson&Johnson; DARZALEX® 1 800 mg Injektionslösung; Stand: August 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 28. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Februar 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Daratumumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Mai 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juni 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juli 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. August 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. August 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Juli 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Juli 2025; 6. August 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. August 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason)

Vom 21. August 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. August 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. August 2025 (BAnz AT 15.09.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden die Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab in der Fassung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 (BAnz AT 14.03.2022 B4) wie folgt geändert:

1. Nach den Angaben

„Beschluss vom: 20. Januar 2022
In Kraft getreten am: 20. Januar 2022
BAnz AT 14.03.2022 B4“ werden folgende Angaben eingefügt:

„Beschluss vom: 21. August 2025
In Kraft getreten am: 21. August 2025
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx“

2. In der Überschrift „Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Januar 2022): Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.“ wird die Angabe „Beschluss“ durch die Angabe „Beschlüsse“ ersetzt und es werden nach „20. Januar 2022“ die Angaben „und vom 21. August 2025“ eingefügt.
3. Nummer 1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird wie folgt geändert:
 - a) Die Angaben vor der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten“ werden wie folgt geändert:
 - aa) Die Angaben „Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose Zweckmäßige Vergleichstherapie: eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination von Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ werden gestrichen.
 - bb) Nach den Angaben „a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt“ werden folgende Angaben eingefügt:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason gegenüber Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason“

- cc) Nach der Angabe „Anhaltspunkt für einen“ wird die Angabe „geringen“ durch die Angabe „beträchtlichen“ ersetzt.
- dd) Nach den Angaben „a2) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die eine andere Therapie als Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt“ werden die Angaben

„Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden“eingefügt.

b) Die Angaben nach der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten:¹“ werden wie folgt geändert:

aa) In der Fußnote ¹ wird nach den Angaben „Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG“ die Angabe „(A21-100)“ durch die Angabe „(A25-40)“ ersetzt.

bb) Die Angabe „Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose“ wird gestrichen.

cc) Die Angaben unter der Überschrift „a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt“ werden durch die folgenden Angaben ersetzt:

„Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteil insbesondere im Endpunkt schwere Organschäden, zudem Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail in spezifischen UE ein Vorteil bei Hypokaliämie und ein Nachteil bei Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ANDROMEDA: Daratumumab + Cyclophosphamid + Bortezomib + Dexamethason versus Cyclophosphamid + Bortezomib + Dexamethason (VCd)

Studiendesign: randomisiert, offen, zweiarmig

Mortalität⁹

Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Gesamtüberleben					
	195	n. e. 47 (24,1)	193	n. e. 67 (34,7)	0,62 [0,42; 0,90] 0,011

Morbidität¹⁰

Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
schwere Organschädigung					
	195	n. e. 3 (1,5)	193	n. e. 11 (5,7)	0,22 [0,06; 0,79] 0,011
Endpunktkomponente: klinische Manifestation des Herzversagens ^d	195	n. e. 1 (0,5) ^e	193	n. e. 1 (0,5) ^e	–
Endpunktkomponente: klinische Manifestation des Nierenversagens ^f	195	n. e. 2 ^g (1,0) ^e	193	n. e. 10 (5,2) ^e	–
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)^{h, i}					
Fatigue	195	2,14 [1,94; 3,71] 122 (62,6)	193	1,94 [1,87; 2,83] 128 (66,3)	0,81 [0,63; 1,04] 0,100
Übelkeit und Erbrechen	195	29,21 [9,43; n. b.]	193	40,80 [4,83; n. b.]	0,87 [0,64; 1,19]

⁹ Datenschnitt vom 15.11.2024

¹⁰ Datenschnitt vom 17.04.2024

Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
		82 (42,1)		78 (40,4)	0,390
Schmerzen	195	3,98 [2,86; 7,42] 130 (66,7)	193	3,81 [2,86; 5,16] 106 (54,9)	1,09 [0,84; 1,42] 0,516
Dyspnoe	195	29,04 [12,98; n.b.] 84 (43,1)	193	3,81 [2,79; 6,37] 95 (49,2)	0,71 [0,53; 0,97] 0,029 AD = 25,2 Monate
Schlaflosigkeit	195	4,67 [3,02; 18,69] 107 (54,9)	193	4,60 [2,89; 15,80] 99 (51,3)	1,00 [0,76; 1,33] 0,984
Appetitverlust	195	9,27 [4,47; 22,64] 99 (50,8)	193	5,78 [3,75; 15,84] 93 (48,2)	0,92 [0,69; 1,23] 0,580
Verstopfung	195	n. e. 56 (28,7)	193	n. e. 51 (26,4)	1,01 [0,75; 1,34] 0,969
Diarrhö	195	7,85 [4,67; 49,74] 99 (50,8)	193	6,44 [3,81; 14,65] 93 (48,2)	0,92 [0,68; 1,23] 0,565
Symptomatik (EORTC QLQ Einzelitems)^{j, i}					
Kribbeln an Händen und Füßen	195	13,08 [8,77; 60,06] 87 (44,6)	193	11,07 [4,73; 29,93] 88 (45,6)	0,83 [0,62; 1,13] 0,236
Völlegefühl im Bauch / Magen	195	3,88 [2,23; 9,27] 114 (58,5)	193	2,86 [1,94; 3,75] 113 (58,5)	0,89 [0,68; 1,16] 0,382
Schwellung der Beine oder Knöchel	195	7,20 [3,06; 34,14] 96 (49,2)	193	4,63 [2,89; 28,58] 92 (47,7)	0,99 [0,74; 1,32] 0,932
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^{i, k}					
	195	17,61 [4,96; 59,17]	193	6,24 [3,75; n. b.]	0,93 [0,68; 1,26]

Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
		90 (46,2)		86 (44,6)	0,627

Gesundheitsbezogene Lebensqualität¹¹

Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^{i,l}					
globaler Gesundheitsstatus	195	4,70 [2,96; 7,42] 107 (54,9)	193	2,89 [2,37; 3,78] 114 (59,1)	0,82 [0,63; 1,08] 0,158
körperliche Funktion	195	4,73 [2,83; 17,02] 112 (57,4)	193	3,75 [2,83; 4,76] 109 (56,5)	0,86 [0,66; 1,13] 0,279
Rollenfunktion ^m	195	2,69 [1,94; 4,60] 122 (62,6)	193	2,83 [1,97; 3,68] 122 (63,2)	0,88 [0,68; 1,13] 0,315
emotionale Funktion	195	47,70 [16,69; n. b.] 76 (39,0)	193	12,22 [4,21; 58,58] 82 (42,5)	0,78 [0,57; 1,08] 0,135
kognitive Funktion	195	5,58 [4,14; 9,23] 114 (58,5)	193	3,81 [2,83; 4,76] 111 (57,5)	0,85 [0,65; 1,11] 0,222
soziale Funktion	195	2,79 [1,94; 3,09] 125 (64,1)	193	2,86 [1,97; 3,75] 114 (59,1)	1,09 [0,84; 1,41] 0,521
SF-36^{i,n}					
körperlicher Summenscore (PCS)					

¹¹ Datenschnitt vom 17.04.2024

Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
	195	64,39 [32,23; n. b.] 74 (37,9)	193	24,21 [4,73; 59,70] 79 (40,9)	0,77 [0,55; 1,06] 0,106
psychischer Summenscore (MCS)					
	195	14,92 [8,12; 54,87] 88 (45,1)	193	28,62 [6,21; n. b.] 78 (40,4)	1,04 [0,77; 1,42] 0,788

Nebenwirkungen¹²

Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	193	0,10 [0,07; 0,13] 190 (98,4)	188	0,18 [0,10; 0,26] 185 (98,4)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	193	n. e. [9,43; n. b.] 91 (47,2)	188	n. e. 68 (36,2)	1,01 [0,73; 1,41] 0,934
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	193	3,61 [2,40; 4,86] 126 (65,3)	188	3,48 [2,53; 4,40] 114 (60,6)	1,01 [0,78; 1,32] 0,909
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^o					
	193	n. e. 22 (11,4)	188	n. e. 17 (9,0)	1,04 [0,54; 2,01] 0,895

¹² Datenschnitt vom 15.11.2024

Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
periphere Neuropathien (HLT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 2])	193	n. e. 28 (14,5)	188	n. e. 20 (10,6)	0,98 [0,54; 1,78] 0,943
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	193	14,85 [6,5; n. b.] 97 (50,3)	188	n. e. 42 (22,3)	2,00 [1,37; 2,92] < 0,001
Hypokaliämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	193	n. e. 4 (2,1)	188	n. e. 10 (5,3)	0,27 [0,07; 0,997] 0,0495
^a Hazard Ratio (inklusive 95 %-KI): wurde mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I versus Mayo-Stadium II versus Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja versus Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl < 60 ml/min versus CrCl ≥ 60 ml/min) berechnet ^b p-Wert: berechnet mit Log-rank-Test stratifiziert nach Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I versus Mayo-Stadium II versus Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja versus Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl < 60 ml/min versus CrCl ≥ 60 ml/min). ^c Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^d definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems oder einer intraaortalen Ballonpumpe ^e Berechnung durch das IQWiG ^f definiert als Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation) ^g Im Dossier liegen diskrepante Angaben in Modul 4A und Modul 5 vor; hier dargestellt: Zahlen aus Modul 5. ^h Zeit bis zur 1. Verschlechterung; definiert als Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten ⁱ Auswertung erfolgt nur von Studienteilnehmenden mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert; Studienteilnehmende ohne Baseline-Wert oder ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert; Patientinnen und Patienten, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Patientinnen und Patienten mit einem Ereignis gewertet ^j Einzelitems aus den krankheitsspezifischen Modulen EORTC-QLQ-MY20 (Kribbeln an Händen und Füßen), EORTC QLQ-OV28 (Völlegefühl im Bauch / Magen) und EORTC QLQ-PR25 (Schwellung der Beine oder Knöchel) ^k Zeit bis zur 1. Verschlechterung; definiert als Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten ^l Zeit bis zur 1. Verschlechterung; definiert als Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten ^m Im Dossier liegen zum Teil diskrepante Angaben in Modul 4 A und Modul 5 vor; dargestellt werden die Zahlen aus Modul 5 ⁿ Zeit bis zur 1. Verschlechterung; definiert als Abnahme des PCS um ≥ 9,4 Punkte beziehungsweise des MCS um ≥ 9,6 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert auf einer Skala von 7,3 bis 70,1 (PCS) und 5,8 bis 69,9 (MCS);					

Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 ¹³ ; zu Subskalen des SF-36v2 liegen keine Responderanalysen vor ° Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; AL = Amyloidogene, freie Leichtketten; CrCl = Kreatinin-Clearance; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HLT = High Level Term; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MY20 = Multiple Myeloma 20; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; OV28 = Ovarian Cancer 28; PR25 = Prostate Cancer 25; PT = Preferred Term; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SAP = statistischer Analyseplan; SF-36 = Short Form-36 Health Survey; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; VCd = Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason					

”

4. In Nummer 4 „Therapiekosten“ werden die Angaben nach der Überschrift „Jahrestherapiekosten:“ wie folgt geändert:

- a) Die Angaben „Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose“ werden gestrichen.
- b) Nach den Angaben „Die dargestellten Therapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr“ werden folgende Angaben eingefügt:

”

a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	133 586,30 €
+ Bortezomib	4 208,16 €

¹³ Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd edition). Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated. 2011.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
+ Cyclophosphamid	37,41 €
+ Dexamethason	44,52 €
Gesamt	137 876,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason</i>	
Bortezomib	4 208,16 € - 5 807,04 €
+ Cyclophosphamid	37,41 €
+ Dexamethason	124,34 €
Gesamt	4 369,91 € - 5 968,79 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	24,0	2 400 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	24,0	2 400 €

a2) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die eine andere Therapie als Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

5. Nach Nummer 4 „Therapiekosten“ wird die folgende Nummer 5 eingefügt:

„5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen

Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. August 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 26.09.2025 B6

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Februar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Daratumumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlini



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Daratumumab
- **Handelsname:** Darzalex
- **Therapeutisches Gebiet:** Systemische Leichtketten-Amyloidose (AL) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-03-01-D-1180

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.06.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.06.2025
- **Beschlussfassung:** Ende August 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO, zu Modul 4

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 396,45 kB)

Modul 2

(PDF 519,92 kB)

Modul 3

(PDF 1.023,90 kB)

Modul 4

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1187/>

02.06.2025 - Seite 1 von 4

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerFO

(PDF 1,06 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,30 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Daratumumab (Darzalex)

DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose.

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason:

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason

Stand der Information: Februar 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerFO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerFO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerFO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.06.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 2,15 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 239,34 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.06.2025
 - Mündliche Anhörung: 07.07.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.06.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.06.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Daratumumab - 2025-03-01-D-1180*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.07.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.06.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende August 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.06.2016 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.05.2017 \(Verfahren eingestellt\)](#)

[Verfahren vom 15.08.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.02.2020 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.02.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Juli 2025 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Daratumumab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Johnson & Johnson	23.06.2025
Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten	19.06.2025
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.06.2025
DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie)	24.06.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Johnson & Johnson						
Fr. Dr. Huschens	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Höhne	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Sindern	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Brand-Weiner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten						
Hr. PD Dr. Carpinteiro	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Hansen	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie)						
Fr. Prof. Dr. Hegenbart	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Schönland	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Johnson & Johnson

Datum	23. Juni 2025
Stellungnahme zu	Daratumumab / Darzalex®
Stellungnahme von	Johnson & Johnson

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Johnson & Johnson nimmt Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 27. Mai 2025 (Auftrag A25-40), veröffentlicht auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 2. Juni 2025 zu Daratumumab (Handelsname Darzalex®) in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason (D-VCd) für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Vorgang 2025-03-01-D-1180). Im Folgenden nimmt Johnson & Johnson zu folgenden Themen Stellung: 1. Dyspnoe ist ein Hauptsymptom von Patienten mit AL-Amyloidose 2. Die Auswertung der Verbesserung der Symptomatik ist relevant für Patienten mit AL-Amyloidose 3. Keine die Aussagesicherheit einschränkende Unsicherheit hinsichtlich der Eignung der Studienpopulation 3.1. Eignung der Patienten für eine ASZT 3.2. Eignung der Patienten mit einer t(11;14) Translokation	Die einleitenden Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Des Weiteren nimmt Johnson & Johnson zu folgenden Themen Stellung: 4. Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen 5. Nachbeobachtung PRO 6. Zusätzliche Angaben und Anmerkungen zu Folgetherapien	
Zusammenfassung der wesentlichen Punkte 1. Dyspnoe ist ein Hauptsymptom von Patienten mit AL-Amyloidose Das Krankheitsbild der AL-Amyloidose ist geprägt von starken Organschädigungen durch Amyloidablagerungen, wobei bei den meisten Patienten das Herz betroffen ist. Folge einer Kardiomyopathie sind viele belastende und den Alltag einschränkende Symptome. Hierunter fällt die auch bereits bei körperlicher Ruhe auftretende Atemnot, die allgemein mit Müdigkeit und verminderter Leistungsfähigkeit einhergeht. Daher ist die Dyspnoe ein Hauptsymptom der AL-Amyloidose. Die Patienten waren bei Einschluss in der Studie ANDROMEDA bereits stärker mit der Symptomatik Dyspnoe belastet als die Normalbevölkerung. Die für die Bestimmung der Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte herangezogene Responderanalyse verwendet als Schwellenwert den minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied (Minimal Clinically Important Difference, MCID), der aus Validierungsstudien ermittelt wird und den kleinsten, in Punkten ausgedrückten Unterschied, den ein Patient als relevant verspürt, heranzieht. Es liegt eine Analyse des patientenberichteten Symptoms	Die zusammenfassenden Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dyspnoe unter Anwendung eines von Patienten identifizierten Schwellenwertes vor. Die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe ist für das obere Konfidenzintervall in der Nutzenbewertung relevant und kann für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte beträgt im D-VCd-Arm 29,04 Monate, im VCd-Arm 3,81 Monate. Das Hazard Ratio beträgt 0,71 [0,53; 0,97], der p-Wert 0,0289. Das Verzögern der Verschlechterung der Dyspnoe um mehr als zwei Jahre ist mit einem Zusatznutzen für die Patienten verbunden. 2. Die Auswertung der Verbesserung des Gesundheitszustandes ist relevant für Patienten mit AL-Amyloidose Im Anwendungsgebiet der AL-Amyloidose ist die Verbesserung der Symptomatik ein wesentliches Therapieziel, sodass die Zeit bis zur Verbesserung ebenso wie die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik patientenrelevant ist. Die Studie ANDROMEDA zeigt, dass viele Patienten eine Verbesserung der Dyspnoe erreichen, die als Folge einer kardialen Funktionsstörung ein Hauptsymptom der AL-Amyloidose ist. Das Ergebnis im Endpunkt Dyspnoe wird gestützt durch eine signifikante Verbesserung im kardialen Ansprechen in der Studie ANDROMEDA. Daten aus der Literatur zeigen, dass Patienten mit einem kompletten kardialen Ansprechen hinsichtlich der Lebenserwartung vergleichbar mit der Normalbevölkerung sind. Der Zusammenhang verdeutlicht die hohe	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bedeutung des Therapieziels der Verbesserung der Symptomatik im Anwendungsgebiet der AL-Amyloidose. Daher ist auch die Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik für die Nutzenbewertung heranzuziehen. In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Dyspnoe ein signifikanter Vorteil ($p=0,028$) bei einem HR von 1,44. 3. Keine die Aussagesicherheit einschränkende Unsicherheit hinsichtlich der Eignung der Studienpopulation Es besteht weder in Bezug auf Patienten, die für eine ASZT in Frage kommen, noch in Bezug auf Patienten mit t(11;14) Translokation eine Unsicherheit hinsichtlich der Eignung der Studienpopulation derart, dass dadurch die Aussagesicherheit der Studie wesentlich beeinträchtigt würde. So ist die Anzahl der Patienten aus Ländern, in denen keine ASZT angeboten wird, die für eine ASZT in Frage kommen, als so klein anzunehmen, dass sie keinen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie ANDROMEDA haben kann. Zudem ist auch für Patienten mit t(11;14) Translokation VCd als geeigneter Komparator anzusehen. Daher kann aufgrund der Evidenz der Studie ANDROMEDA ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	
I.12, I.57	1. Dyspnoe ist ein Hauptsymptom von Patienten mit AL-Amyloidose <u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u> „Für den Endpunkt Dyspnoe (erhoben mit dem EORTC QLQ-C30) liegt in der Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zum 2. Datenschnitt vom 17.04.2024 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd vor. Das Ausmaß des Effekts ist jedoch für diesen Endpunkt nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“ „Es liegen für den Endpunkt Dyspnoe keine Informationen zur Zuordnung des Schweregrads vor, die zu einer Einordnung als schwerwiegend / schwer führen würden. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Der pU selbst nimmt im Dossier keine Zuordnung zu einer Endpunktkategorie vor.“ Anmerkung: Amyloidosen sind Proteinablagerungserkrankungen, bei denen es durch extrazelluläre Ablagerungen zu fehlgefalteten Proteinen kommt, was wiederum	Die Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens; S. 8f. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: <u>Morbidität</u> [...] Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Die Symptomatik der Patienten wird in der Studie ANDROMEDA mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und für Zeit bis zur 1. Verbesserung vor. Aufgrund des im

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit einer Schädigung innerer Organe einher geht (1). Bei der systemischen AL-Amyloidose bestehen die fehlgefalteten Proteine aus monoklonalen amyloidogenen Leichtketten (Amyloid Light-chain, AL), die teils rasch zu einer progredienten Organdysfunktion führen (1). Zu etwa 90 % ist die Erkrankung in einer monoklonalen Gammopathie begründet (2, 3) wie sie auch beim Multiplen Myelom vorliegt. Auch wenn beiden Erkrankungen eine monoklonale Gammopathie zugrunde liegt und die Therapieansätze vergleichbar sind, unterscheiden sich die Krankheitsbilder der systemischen AL-Amyloidose und des Multiplen Myeloms. Anders als beim symptomatischen Multiplen Myelom beträgt die Knochenmarkinfiltration nur knapp 10 % (1) (beim Multiplen Myelom kann diese nach SLiM-CRAB auch 60 % betragen (4)). Daher ist für das Krankheitsbild und die Prognose der systemischen AL-Amyloidose das Ausmaß der Organschädigung aufgrund von Amyloidablagerungen entscheidend. Patienten mit einer AL-Amyloidose leiden unter einer vielfältigen Symptomatik, welche den allgemeinen Gesundheitszustand sowie die Gesundheitsbezogene Lebensqualität stark beeinträchtigen. Die für die AL-Amyloidose typische Beeinträchtigung der Funktion einzelner Organe, welche sich bis zu einem Organausfall entwickeln kann, ist für die Patienten besonders belastend. Die AL-Amyloidose manifestiert sich hauptsächlich kardial (circa 71-90 %) und renal (circa 58-75 %), seltener hepatisch (16-30 %), neuronal (23 %) oder gastrointestinal (22 %) (5). Daher ist insbesondere die Herzbeteiligung relevant für	vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn, werden für die vorliegende Bewertung die Responderanalysen um ≥ 10 Punkte zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCD für die Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe. Bei den weiteren Symptomskalen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Patienten. Auch in der Studie ANDROMEDA haben die Studienteilnehmer im Durchschnitt zwei oder mehr an der Erkrankung beteiligte Organe, wobei bei 70 % der Studienteilnehmer das Herz betroffen ist (6). Die Diagnose der kardialen AL-Amyloidose geht einher mit einer rasch progredienten Kardiomyopathie, die mit einem hohen Risiko für kardiale Komplikationen verbunden sind (1). Das Vorliegen einer Kardiomyopathie bedeutet, dass jederzeit Herzrhythmusstörungen oder eine Herzinsuffizienz möglich sind. Zusätzlich ist eine Kardiomyopathie unmittelbar mit einer Vielzahl von belastenden und den Alltag einschränkenden Symptomen verbunden. Hierunter fällt insbesondere die unter körperlicher Belastung aber auch bereits bei körperlicher Ruhe auftretende Atemnot, die allgemein mit Müdigkeit und verminderter Leistungsfähigkeit einhergeht. Dyspnoe, vom Patienten als Atemnot oder Luftnot bezeichnet, ist ein häufiges Symptom bei der AL-Amyloidose, das signifikante Auswirkungen auf die Lebensqualität und die funktionellen Fähigkeiten der Betroffenen hat (7). Die Dyspnoe ist häufig Ausdruck einer Herzinsuffizienz, die durch die Ablagerung von Amyloidproteinen in den Herzmuskelzellen verursacht wird (3). Diese Ablagerungen führen zu einer gestörten Funktion des Herzens und einem verminderten Schlagvolumen und Herzzeitvolumen, was zu einer verminderten Sauerstoffversorgung der Gewebe führt (8). Durch die Herzmuskelschwäche kann die Dyspnoe dabei nicht nur bei körperlicher Aktivität, sondern auch in Ruhe	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auftreten. Patienten beschreiben dieses Symptom oft als ein Gefühl der Enge in der Brust (9). In qualitativen Interviews berichten Patienten unter anderem über Beeinträchtigungen der körperlichen Funktion und Mobilität, des Energieniveaus, der Arbeitsfähigkeit, der Teilnahme an Freizeitaktivitäten, der Rolle in der Familie, der sozialen Beziehungen, der psychischen Gesundheit, des Schlafs, der kognitiven Funktion, der Fähigkeit zur körperlichen Betätigung und der Fähigkeit zur Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens (10). Darüber hinaus kann die psychische Belastung durch ständige Atemnot zu Angstzuständen und Depressionen beitragen, was die Lebensqualität weiter herabsetzt (11). Patienten beschreiben, dass sie vor der Diagnosestellung nicht verstehen konnten, warum ihnen bei Aktivitäten, die sie normalerweise problemlos ausführen konnten, wie zum Beispiel Treppensteigen, die Luft wegblieb. Zusätzlich schildern Patienten, die vor ihrer Erkrankung und dem Auftreten der Atemnot körperlich sehr aktiv waren, dass die Kurzatmigkeit sehr frustrierend und lästig ist. (7) Die Kombination aus physischer Beeinträchtigung und emotionaler Belastung kann die soziale Interaktion und die psychische Gesundheit der Betroffenen zusätzlich negativ beeinflussen. Aus dem Vergleich der Ausgangswerte des mit dem EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunktes <i>Dyspnoe</i> der Studienteilnehmer in der Studie ANDROMEDA mit den Werten der Normalbevölkerung für diesen Endpunkt ist ersichtlich, dass die Studienteilnehmer in der Studie ANDROMEDA bereits stärker mit der	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
	Symptomatik Dyspnoe belastet sind als die Normalbevölkerung (12) und Patienten mit Multiplem Myelom (13) (siehe Tabelle 1). Tabelle 1: Vergleich der Baseline-Werte für die Symptomskala <i>Dyspnoe</i> für <table><tr><th>Mittelwert Skala</th><th>Werte D-VCd- Arm [Punkte]</th><th>Werte VCd-Arm [Punkte]</th><th>Werte Normalb evölkeru ng [Punkte] (12)</th><th>Werte Myelom- Patienten [Punkte] (13)</th></tr><tr><td>Dyspnoe</td><td>35,75</td><td>29,21</td><td>18,7</td><td>17</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>43,95</td><td>38,33</td><td>31,5</td><td>45</td></tr><tr><td>Rollenfunktion</td><td>63,41</td><td>68,10</td><td>80,8</td><td>49</td></tr><tr><td>Emotionale Funktion</td><td>74,16</td><td>73,41</td><td>73,9</td><td>82</td></tr><tr><td>Soziale Funktion</td><td>71,88</td><td>75,47</td><td>84,8</td><td>72</td></tr><tr><td>Physische Funktion</td><td>70,06</td><td>72,43</td><td>82,8</td><td>66</td></tr></table> Anmerkung: Symptome: ein höherer Wert bedeutet eine stärkere Ausprägung des Symptoms; Funktionen: ein höherer Wert bedeutet eine höhere Ausprägung der Funktion Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Studienteilnehmer der Studie ANDROMEDA mit den Werten für die Normalbevölkerung und Myelompatienten	Mittelwert Skala	Werte D-VCd- Arm [Punkte]	Werte VCd-Arm [Punkte]	Werte Normalb evölkeru ng [Punkte] (12)	Werte Myelom- Patienten [Punkte] (13)	Dyspnoe	35,75	29,21	18,7	17	Fatigue	43,95	38,33	31,5	45	Rollenfunktion	63,41	68,10	80,8	49	Emotionale Funktion	74,16	73,41	73,9	82	Soziale Funktion	71,88	75,47	84,8	72	Physische Funktion	70,06	72,43	82,8	66	
Mittelwert Skala	Werte D-VCd- Arm [Punkte]	Werte VCd-Arm [Punkte]	Werte Normalb evölkeru ng [Punkte] (12)	Werte Myelom- Patienten [Punkte] (13)																																	
Dyspnoe	35,75	29,21	18,7	17																																	
Fatigue	43,95	38,33	31,5	45																																	
Rollenfunktion	63,41	68,10	80,8	49																																	
Emotionale Funktion	74,16	73,41	73,9	82																																	
Soziale Funktion	71,88	75,47	84,8	72																																	
Physische Funktion	70,06	72,43	82,8	66																																	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Von der Therapie einer Erkrankung wird erwartet, dass sie nicht nur die Erkrankung selbst, sondern auch ihre Symptome behandelt. Dies kann in der Studie ANDROMEDA eindrucksvoll an dem patientenberichteten Symptom <i>Dyspnoe</i> demonstriert werden. Unter der Therapie mit D-VCd ist im Vergleich zu VCd das Risiko, eine patientenrelevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Symptomskala <i>Dyspnoe</i> zu erleiden, um 29 % reduziert (HR=0,71 [0,53; 0,97]; p=0,0289). Die mediane <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> um ≥ 10 Punkte in der Symptomskala <i>Dyspnoe</i> beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 29,04 Monate und im Kontrollarm 3,81 Monate (siehe Tabelle 2). Das Herausögern einer Verschlechterung der Dyspnoe um mehr als 2 Jahre stellt einen für Patienten relevanten und bedeutsamen Zusatznutzen dar. Durch eine langfristige Vermeidung der Verschlechterung der Atemnot können die Patienten länger ein aktiveres und komfortables Leben führen. Weniger Atemnot bedeutet, dass tägliche Aktivitäten und soziale Interaktionen weniger eingeschränkt sind. Die Patienten können in der Lage sein, mehr selbstständig zu tun, ohne Angst vor einer plötzlichen Verschlechterung ihrer Atemnot haben zu müssen. Der Beibehalt der Autonomie kann zu einem größeren Gefühl der Kontrolle über ihre Erkrankung beitragen. Das Gefühl, dass eine Therapie die Atemnot vermindert oder sogar nimmt, kann auch zu einer Reduzierung von Angst und Stress führen. Die damit einhergehende	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	psychologische Entlastung wirkt sich positiv auf den Patienten im Rahmen eines ganzheitlichen Behandlungsansatzes aus.	

Tabelle 2: Ergebnisse für Symptomskala *Dyspnoe*, Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte für Studienteilnehmer der Studie ANDROMEDA

D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
84/195 (43,1%)	29,04 [12,98; NA]	95/193 (49,2%)	3,81 [2,79; 6,37]	0,71 [0,53; 0,97] p=0,0289

Analyse-Population: ITT-Population.

Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit der Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms *Dyspnoe* als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Lungentransplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥ 60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht anwendbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: versus.

Die Zeit bis zur Bestimmung der Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte herangezogene Responderanalyse verwendet als Schwellenwert den minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied (Minimal Clinically Important Difference, MCID), der aus Validierungsstudien ermittelt wird und den kleinsten, in Punkten ausgedrückten Unterschied, den ein Patient als relevant verspürt heranzieht. Damit liegt mit der vorgelegten Responderanalyse eine Analyse des patientenberichteten Symptoms *Dyspnoe* unter Anwendung eines von Patienten identifizierten Schwellenwertes. Die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms *Dyspnoe* ist ungeachtet der vom IQWiG

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	herangezogenen Schwellenwerte für das obere Konfidenzintervall für die Nutzenbewertung relevant. Insgesamt trägt die Therapie mit D-VCd entscheidend dazu bei, die Auswirkungen der Krankheit zu minimieren und den Patienten zu unterstützen, ein besseres und vor allem autonomes Leben zu führen. Vorgeschlagene Änderung: Aus der Amyloidablagerung im Herz resultieren kardiale Funktionsstörungen wie Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz. Diese manifestieren sich in einer Dyspnoe und werden vom Patienten spürbar wahrgenommen. Die Dyspnoe stellt damit das Hauptsymptom bei der AL-Amyloidose dar. Die für die Bestimmung der Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte herangezogene Responderanalyse verwendet als Schwellenwert den minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied (Minimal Clinically Important Difference, MCID), der aus Validierungsstudien ermittelt wird und den kleinsten, in Punkten ausgedrückten Unterschied, den ein Patient als relevant verspürt heranzieht. Es liegt eine Analyse des patientenberichteten Symptoms <i>Dyspnoe</i> unter Anwendung eines von Patienten identifizierten Schwellenwertes vor. Die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe ist für das obere Konfidenzintervall in der Nutzenbewertung relevant und kann für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte beträgt im D-VCd-Arm 29,04 Monate, im VCd-Arm 3,81 Monate. Das	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hazard Ratio beträgt 0,71 [0,53; 0,97], der p-Wert 0,0289. Damit ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt <i>Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte</i> .	
I.44	2. Die Auswertung der Verbesserung der Symptomatik ist relevant für Patienten mit AL-Amyloidose <u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u> „Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs, und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes relevant.“ Anmerkung: Die Verbesserung der Symptomatik ist im Anwendungsgebiet AL-Amyloidose für die Patienten besonders relevant. Die hohe Bedeutung des Therapieziels der Verbesserung der Symptomatik war bereits Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens der ersten Bewertung (Wortprotokoll 2021-08-01-D-715 (14):	Die Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. <i>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens; S. 8ff. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</i> <u>Morbidität</u> [...] Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Die Symptomatik der Patienten wird in der Studie ANDROMEDA mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Prof. Dr. Wörmann: „Das Hauptziel ist nicht die Zeit bis zur Verschlechterung, sondern das Hauptziel ist die Verbesserung des insgesamt schlechten Allgemeinzustands und der Organsymptomatik, mit der diese Patienten kommen. Es ist nicht genau dasselbe, was wir beim multiplen Myelom diskutieren.“ Prof. Dr. Einsele: „Bei diesen Patienten geht es zunächst einmal um eine Verbesserung der wirklich erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität. Anders als beim Myelom kommt die Verschlechterung der Organfunktion häufig sehr rasch, wenn der Patient wieder progredient ist. Von daher ist es ein ganz anderes Krankheitsbild mit einer wesentlich dramatischeren Klinik für den betroffenen Patienten.“ Wie die Studie ANDROMEDA zeigt, ist für viele Patienten eine Verbesserung der Symptomatik möglich, sodass für die Nutzenbewertung neben der Zeit bis zur Verschlechterung auch die Zeit bis zur Verbesserung patientenrelevant ist. Die Verbesserung der Symptomatik wird in der Studie ANDROMEDA vor allem ersichtlich in der statistisch signifikanten, patientenberichteten Zeit bis zur Verbesserung des Symptoms Dyspnoe (siehe Tabelle 3).	Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und für Zeit bis zur 1. Verbesserung vor. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn, werden für die vorliegende Bewertung die Responderanalysen um ≥ 10 Punkte zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCD für die Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe. Bei den weiteren Symptomskalen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Tabelle 3: Ergebnisse für Symptomskala *Dyspnoe*, Verbesserung – MCID ≥ 10 Punkte für Studienteilnehmer der Studie ANDROMEDA

D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI] (Monate) b	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI] (Monate) b	HR [95%-KI] p-Wert c
90/195 (46,2%)	11,79 [4,14; NA]	65/193 (33,7%)	NA [21,39; NA]	1,44 [1,04; 1,98] p=0,0280

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl < 60 ml/min vs. CrCl ≥ 60 ml/min). Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: versus.

Die Verbesserung des Symptoms *Dyspnoe* steht in Einklang mit den Ergebnissen in anderen Endpunkten, wie bspw. dem kardialen Ansprechen. Dies ist aufgrund des eingangs dargestellten multidimensionalen Zusammenhangs der Erkrankung zu erwarten. So erreichen ein kardiales Ansprechen im D-VCd-Arm 38,5 % der Studienteilnehmer, im VCd-Arm 25,4 %. Die mediane Zeit bis zum kardialen

Symptomatik (Einzelitems des EORTC QLQ Ovarian Cancer 28 (OV28), Multiple Myeloma 20 (MY20) und Prostate Cancer 25 (PR25))

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier über die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 hinaus Ergebnisse zu den präspezifizierten EORTC-Einzelitems Kribbeln an Händen und Füßen des EORTC QLQ-MY20, Völlegefühl im Magen/Bauch des EORTC QLQ-OV28 und Schwellung der Beine oder Knöchel des EORTC QLQ-PR25 vor. Die Auswahl der präspezifizierten Einzelitems ist vom pharmazeutischen Unternehmer nachvollziehbar begründet worden. Die Ergebnisse zu den Einzelitems werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und für Zeit bis zur 1. Verbesserung vor.

Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung der Verteilung der

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ansprechen beträgt im D-VCD-Arm 7,42 Monate und wird im VCD-Arm nicht erreicht. Das kardiale Ansprechen wird in der Studie ANDROMEDA operationalisiert als Abnahme des NT-proBNP (NT-proBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide) oder als Besserung des NYHA-Stadiums. Die NYHA-Stadien dienen zur Einteilung der kardialen Funktionsstörung, wie der Herzinsuffizienz, in Schweregrade und basiert auf der körperlichen Leistungsfähigkeit des Patienten, welche u.a. das Ausmaß der Dyspnoe umfassen. In der Literatur wird das Erreichen eines kompletten kardialen Ansprechens als eine operative Heilung beschrieben (15). Patienten mit einem kompletten kardialen Ansprechen, definiert als NT-proBNP ≤ 350 pg/ml oder BNP ≤ 80 pg/ml, haben vergleichbare Überlebensraten wie eine entsprechende Gruppe innerhalb der Allgemeinbevölkerung. Muchtar et al. konnten zeigen, dass die 5-Jahres-Überlebensrate in der untersuchten AL-Amyloidose-Gruppe, die ein komplettes kardiales Ansprechen gezeigt haben, 93 % beträgt. In einer in Bezug auf Alter, Geschlecht und Land vergleichbaren Gruppe innerhalb der Normalbevölkerung beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 95 % (siehe Abbildung 1).	absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn, werden für die vorliegende Bewertung die Responderanalysen um ≥ 10 Punkte zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen. Es zeigt sich für keine der vorgelegten Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)</i> Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Responderanalysen mit einer Veränderung um ≥ 15 Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Entsprechend den Ausführungen

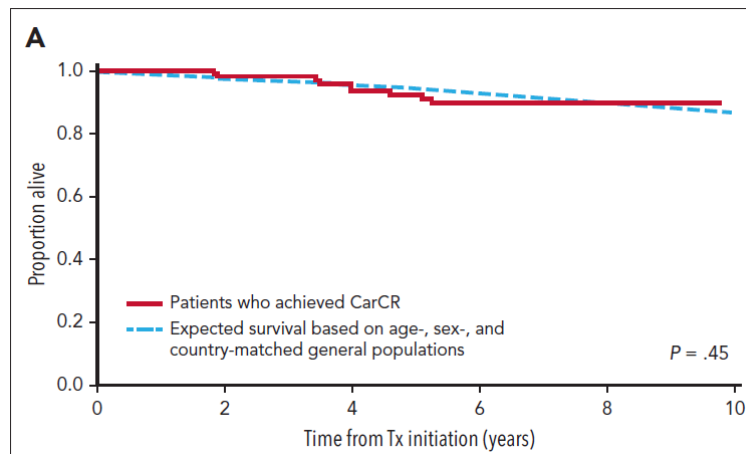


Abbildung 1: *Gesamtüberleben* für Patienten mit komplettem kardialen Ansprechen im Vergleich zu einer entsprechenden Gruppe in der Normalbevölkerung

Der Zusammenhang zwischen kardialem Ansprechen und Gesamtüberleben macht deutlich, welche Bedeutung die Verbesserung des Gesundheitszustands für Patienten mit AL-Amyloidose hat. Das für den Patienten spürbare Symptom der Dyspnoe ist wie bereits beschrieben eine direkte Folge der kardialen Funktionsstörung, die typisch für die AL-Amyloidose ist.

Eine Verbesserung in den patientenberichteten Symptomskalen, konkret hier in dem Symptom Dyspnoe, ist daher ein patientenrelevanter Endpunkt für Patienten mit AL-Amyloidose.

Vorgeschlagene Änderung:

Im Anwendungsgebiet der AL-Amyloidose ist die Verbesserung des Gesundheitszustandes für viele Patienten ein realistisches Therapieziel, sodass die

zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zeit bis zur Verbesserung ebenso wie die Zeit bis zur Verschlechterung als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt werden sollte. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte beträgt im D-VCd-Arm 11,8 Monate und wird im VCd-Arm nicht erreicht. Das Hazard Ratio beträgt 1,43[1,04; 1,98], der p-Wert 0,0280. Damit ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt <i>Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung – MCID ≥ 10 Punkte</i>.	
Zu 3.1: I.38, I.26, I.27 Zu 3.2: I.27	3 Keine die Aussagesicherheit einschränkende Unsicherheit hinsichtlich der Eignung der Studienpopulation 3.1 Eignung der Patienten für eine ASZT <u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u> <i>Zu der Durchführung einer ASZT (inkl. vorhergehender Hochdosis-Melphalantherapie) als 1. Folgetherapie liegen keine Angaben vor. Es findet sich in den Studienunterlagen lediglich die Angabe, dass bei 9 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 11 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine ASZT der Grund für den Beginn der 1. Folgetherapie war. Dabei besteht eine Unsicherheit, ob diese Patientinnen und Patienten eine ASZT als eine Folgetherapie oder als Teil der Therapiestrategie in der Erstlinie erhalten haben.</i> <i>Die Studie ANDROMEDA wurde auch in Ländern durchgeführt, die typischerweise keine Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten mit systemischer</i>	Die Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. <i>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens; S. 6ff.:</i> [...] <u>Zur Eignung der in die Studie ANDROMEDA eingeschlossenen Patientenpopulation</u> Die vorliegende Nutzenbewertung umfasst ausschließlich Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>AL-Amyloidose anbieten (siehe Studienbeschreibung oben). In der Studie ANDROMEDA wurden insgesamt 24 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm in solchen Ländern eingeschlossen. Für diese Patientinnen und Patienten ist unklar, wie viele sofort (bzw. im späteren Verlauf nach Induktionstherapie, siehe dazu Abschnitt zu Folgetherapien) für eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT als patientenindividuelle Therapie infrage gekommen wäre.</i> <i>Zusammenfassend besteht insbesondere aufgrund des Anteils der Patientinnen und Patienten, die wegen der Versorgungssituation keine ASZT erhalten konnten, eine Unsicherheit der in der Studie ANDROMEDA eingeschlossenen Patientenpopulation. Die Aussagesicherheit ist daher für alle Endpunkte reduziert. Somit können für alle Endpunkte auf Basis der in der Studie ANDROMEDA gezeigten Effekte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.</i> Anmerkung: Mit der vorliegenden Stellungnahme werden im Folgenden die vom IQWiG angefragten zusätzlichen Angaben zur Durchführung einer ASZT als erster Folgetherapie gemacht. Patienten, für die eine ASZT innerhalb der ersten 6 Studienzyklen geplant war, wurden von der Studie ANDROMEDA ausgeschlossen. Nach 6 Studienzyklen und	Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Die Therapie von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose hängt von mehreren, individuellen Faktoren ab. Diese sind neben Allgemeinzustand auch vorhandene Komorbidität und Organschäden der Patientinnen und Patienten. Entsprechend werden in Leitlinien beziehungsweise den schriftlichen Äußerungen von AkdÄ und wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie verschiedene Behandlungsregime, einschließlich einer Hochdosis-Melphalantherapie mit autologer Stammzelltransplantation,

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nach Evaluierung des Hämatologischen Ansprechens konnten die Studienteilnehmer eine ASZT erhalten. Dies entspricht auch der Onkopedia-Leitlinie. Falls eine Verbesserung der Patienten von der Risikogruppe intermediäres oder hohes Risiko (ASZT-ungeeignet) hin zur Niedrigrisikogruppe (ASZT-geeignet) stattfindet, kann die Option der Hochdosistherapie mit ASZT erneut geprüft werden (3). Entsprechend haben, wie dem Studienbericht zum 2. Datenschnitt zu entnehmen ist (16), im Interventionsarm 9 und im Kontrollarm 11 Patienten eine ASZT als Teil der Therapiestrategie in der Erstlinie erhalten. Eine ASZT als weitere Folgetherapie haben im Interventionsarm 8 und im Kontrollarm 16 Patienten erhalten. Insgesamt haben in der Studie ANDROMEDA 44 Patienten (17 im Interventionsarm, 27 im Kontrollarm) eine ASZT protokollkonform erhalten. Darüber hinaus haben gemäß der Disposition der Studienteilnehmer zum 2. Datenschnitt im Interventionsarm 12 und im Kontrollarm 3 Patienten die Behandlung aufgrund einer ASZT abgebrochen (z. B. wegen der Durchführung innerhalb der ersten 6 Studienzuklen). Diese Patienten werden nicht zu den 44 protokollkonformen ASZT-Patienten gezählt, jedoch zur ITT-Population (n=388) (siehe Tabelle 4).	unter Berücksichtigung dieser Faktoren empfohlen. In der Studie ANDROMEDA wurde im Vergleichsarm ausschließlich VCd eingesetzt. Es ist jedoch unsicher, ob eine Therapie mit VCd für alle Patientinnen und Patienten der Studie ANDROMEDA die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Für geeignete Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risikoprofil (entsprechend eines guten Performance-Status und milder Beeinträchtigung der Organfunktion) wird eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT mit oder ohne vorheriger Induktionstherapie empfohlen. VCd ist als Induktionstherapie geeignet, deshalb ist VCd auch für Studienteilnehmende mit niedrigem Risikoprofil eine hinreichend geeignete patientenindividuelle

Tabelle 4: Anzahl Studienteilnehmer in der Studie ANDROMEDA mit ASZT insgesamt und in der Erstlinientherapie

	D-VCd	VCd	Gesamt
ITT-Population	193	195	388
Patienten in Liste A ^a	147	146	293
ASZT erhalten	17 (11,6%) ^b	27 (18,5%) ^b	44 (15,0%) ^b
ASZT als Erstlinientherapie	9 (6,1%) ^b	11 (7,5%) ^b	20 (6,8%) ^b
ASZT in späteren Linien	8 (5,4%) ^b	16 (11,0%) ^b	24 (8,2%) ^b
Therapieabbruch aufgrund einer ASZT	12 (8,2%) ^b	3 (2,1%) ^b	15 (5,1%) ^b

a: Liste A inkludiert Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Stratifikationsvariable)

b: Anteil berechnet mit Patienten in Liste A als Nenner

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: (16)

Im eingereichten Dossier waren die insgesamt 44 Patienten, die eine ASZT protokollkonform erhalten haben und die insgesamt 15 Patienten, die einen Therapieabbruch aufgrund einer ASZT erhalten haben, bereits angegeben. Mit der ergänzenden Differenzierung der 44 Patienten in 20 Patienten, die eine ASZT als Erstlinientherapie, und 24 Patienten, die eine ASZT in späteren Linien erhalten haben, wurde die vom IQWiG angeführte Unsicherheit, ob eine ASZT als eine Folgetherapie oder als Teil der Therapiestrategie in der Erstlinie gegeben wurde, adressiert.

Aus Sicht des IQWiG besteht eine weitere Unsicherheit darüber, wie viele Studienteilnehmer in Ländern, in denen keine ASZT durchgeführt wird, für eine ASZT sofort oder im späteren Verlauf infrage gekommen wären. Im Folgenden

Therapieoption, wenn im Anschluss eine ASZT erfolgt oder durch die Erreichung einer kompletten Remission durch VCd auf eine ASZT verzichtet werden kann.

Unsicherheiten bei der Eignung der Patientenpopulation ergeben sich daraus, dass die Studie ANDROMEDA auch in Ländern durchgeführt wurde, die typischerweise keine Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose anbieten. Insgesamt 24 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie wurden in solchen Ländern eingeschlossen. Für diese Patientinnen und Patienten ist unklar, wie viele hiervon für eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT infrage gekommen wären.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine Extrapolation bezüglich der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Ländern, die keine ASZT anbieten, für die aber eine ASZT in Frage gekommen wäre, vorgelegt. Diese Extrapolation wird in der vorliegenden Bewertung als nicht geeignet eingeschätzt. Insgesamt wird

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	wird dieser Anteil auf Basis der Informationen für die Studienteilnehmer aus Ländern, in denen eine ASZT durchgeführt wird, geschätzt. Der Anteil der Patienten, die eine ASZT erhalten haben, wird in Tabelle 4 mit den Patienten aus dem Stratifikationsmerkmal „Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten: Liste A“ als Nenner berechnet. In Tabelle 5 werden diese Anteile auf die Patienten der Liste B (Länder, die typischerweise keine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten) übertragen, um zu beziffern, wie viele Patienten insgesamt in der Studie ANDROMEDA eine ASZT erhalten haben bzw. dafür infrage gekommen wären. Tabelle 5: Anzahl Studienteilnehmer in der Studie ANDROMEDA mit ASZT auf Liste B übertragen <table><tr><th></th><th>D-VCd</th><th>VCd</th><th>Gesamt</th></tr><tr><td>ITT-Population</td><td>193</td><td>195</td><td>288</td></tr><tr><td>Patienten in Liste B ^a</td><td></td><td>47</td><td>95</td></tr><tr><td>ASZT erhalten</td><td>6 (11,6%) ^b</td><td>9 (18,5%) ^b</td><td>15 (15,0%) ^b</td></tr><tr><td>ASZT in Erstlinientherapie</td><td>3 (6,1%) ^b</td><td>4 (7,5%) ^b</td><td>6 (6,8%) ^b</td></tr><tr><td>ASZT in späteren Linien</td><td>3 (5,4%) ^b</td><td>5 (11,0%) ^b</td><td>8 (8,2%) ^b</td></tr><tr><td>Therapieabbruch aufgrund einer ASZT</td><td>4 (8,2%) ^b</td><td>1 (2,1%) ^b</td><td>5 (5,1%) ^b</td></tr></table>		D-VCd	VCd	Gesamt	ITT-Population	193	195	288	Patienten in Liste B ^a		47	95	ASZT erhalten	6 (11,6%) ^b	9 (18,5%) ^b	15 (15,0%) ^b	ASZT in Erstlinientherapie	3 (6,1%) ^b	4 (7,5%) ^b	6 (6,8%) ^b	ASZT in späteren Linien	3 (5,4%) ^b	5 (11,0%) ^b	8 (8,2%) ^b	Therapieabbruch aufgrund einer ASZT	4 (8,2%) ^b	1 (2,1%) ^b	5 (5,1%) ^b	trotz verbleibender Unsicherheiten die Studienpopulation als geeignet eingeschätzt. <i>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens; Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens; S. 12:</i> <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ANDROMEDA. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Hinsichtlich des Endpunkts schwere Organschädigung ergeben sich bewertungsrelevante Unsicherheiten aus
	D-VCd	VCd	Gesamt																											
ITT-Population	193	195	288																											
Patienten in Liste B ^a		47	95																											
ASZT erhalten	6 (11,6%) ^b	9 (18,5%) ^b	15 (15,0%) ^b																											
ASZT in Erstlinientherapie	3 (6,1%) ^b	4 (7,5%) ^b	6 (6,8%) ^b																											
ASZT in späteren Linien	3 (5,4%) ^b	5 (11,0%) ^b	8 (8,2%) ^b																											
Therapieabbruch aufgrund einer ASZT	4 (8,2%) ^b	1 (2,1%) ^b	5 (5,1%) ^b																											

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	a: Liste B inkludiert Länder, die typischerweise keine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Stratifikationsvariable) b: Hochrechnung für Patienten aus Liste B mit Anteilen, übertragen aus Tabelle 4 Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention to treat; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Unter der Annahme, dass der Anteil der Patienten, die für eine ASZT in Frage kommen, in den Ländern der Liste B genauso groß ist wie in den Ländern der Liste A, hätten 15 dieser Patienten protokollkonform eine ASZT erhalten, und 5 weitere Patienten hätten die Therapie wegen einer ASZT abgebrochen. Bezogen auf die ITT-Population von 388 Patienten besteht somit eine Unsicherheit hinsichtlich der Eignung für eine ASZT für ca. 5 % der Patienten in der Studie, womit die Aussagesicherheit der Studie nicht wesentlich beeinträchtigt wird. 3.2 Eignung der Patienten mit einer t(11;14) Translokation <u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u> <i>„Eine weitere Unsicherheit besteht bezüglich des Anteils der in die Studie ANDROMEDA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einer Translokation t (11;14) im Plasmazellklon. Für diese Translokation wird ein potenziell schlechteres Therapieansprechen unter Bortezomib beschrieben.“</i> Anmerkung:	den geringen Ereignisraten. Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung als hoch eingestuft. Eine relevante Unsicherheit ergibt sich aus der Frage zur Studienpopulation, ob eine Therapie mit VCd für alle Patientinnen und Patienten der Studie ANDROMEDA die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Folgenden wird die Datenlage zur t(11;14) Translokation bei einer systemischen AL-Amyloidose, relevante Empfehlungen aus Leitlinien, Einschätzung klinischer Experten und Subgruppenanalysen der Studie ANDROMEDA betrachtet. 1. Datenlage zum Ansprechen bei t(11;14) Translokation unter Bortezomib Das vom IQWiG genannte vermeintlich schlechtere Therapieansprechen von Patienten mit einer t(11;14) Translokation unter Bortezomib basiert auf ausschließlich retrospektiven monozentrischen nicht-vergleichenden Analysen, die bereits in der letzten Stellungnahme des Verfahrens 2021-08-01-D-715 beschrieben wurden (17). Diese Analysen zeigen uneinheitliche Befunde zum Gesamtüberleben verschiedener Therapieregime bei Vorliegen einer t(11;14) Translokation. Es gibt keine vergleichende Evidenz, die einen Vorteil einer anderen in der AL-Amyloidose üblicherweise eingesetzten Therapie gegenüber Bortezomib-basierten Regimen in dieser Population gezeigt hätte. Es liegt somit keine Evidenz vor, auf deren Basis eine andere Therapie Bortezomib-basierten Kombinationen bei Vorliegen einer t(11;14) Translokation regelhaft vorzuziehen wäre. 2. Leitlinien und Therapieempfehlungen	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die deutsche Onkopedia-Leitlinie sowie die NCCN-Leitlinie geben keine separaten Therapieempfehlungen für neu diagnostizierte Patienten mit systemischer AL-Amyloidose in Abhängigkeit des Vorliegens einer t(11;14) Translokation (16, 18). Keine der beiden Leitlinien spricht sich somit gegen die Verwendung von VCD bei Patienten mit t(11;14) Translokation aus, vielmehr wird in beiden Leitlinien vorrangig ein Bortezomib-haltiges Regime in der gesamten Erstlinientherapie empfohlen, unabhängig von t(11;14) Translokation. 3. Einschätzung klinischer Experten In der mündlichen Anhörung zum letzten Verfahren 2021-08-01-D-715 (14) wurde die t(11;14) Translokation bereits diskutiert und die klinischen Experten sprachen sich gegen die t(11;14) Translokation als therapiereischränkenden prädiktiven Marker und für die Wirksamkeit von Bortezomib auch bei Patienten mit einer t(11;14) Translokation aus. Die Bortezomib-Kombination wurde als Standardtherapie bezeichnet. Von den klinischen Experten wird bestätigt, dass die vom IQWiG aufgeführte Literatur zum schlechten Ansprechen von t(11;14) Translokation, auf welche sich in der vorliegenden Bewertung (2025-03-01-D-1180) erneut berufen wird, keine	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	belastbare Evidenz darstellt. Folgend werden die Aussagen der klinischen Experten aus der mündlichen Anhörung zitiert: Prof. Dr. Einsele: „Es gab gewisse Einzelberichte – das war eine Rückmeldung, die ich vom IQWiG gesehen habe –, dass das Bortezomib bei dieser Subgruppe von Patienten mit t(11;14) Translokation nicht ganz so gut anspricht. Man kann allerdings ganz klar festhalten: Die Therapie Bortezomib in Kombination mit einem Zytostatikum, zum Beispiel Cyclophosphamid mit Melphalan und Dexamethason, ist auch bei dieser Subgruppe sehr wirksam und ist eigentlich die Standardtherapie.“ Prof. Dr. Schönland: „Dazu muss man wissen, dass die Untersuchungen zu Translokation t(11;14) und Bortezomib-Therapie und auch anderen Therapien rein retrospektive Auswertungen waren, meistens unizentrisch. Da hat sich gezeigt, dass Patienten mit t(11;14) etwas schlechter ansprechen und ein schlechteres längeres Überleben, progressionsfreies Überleben haben. Das hat in der klinischen Realität nicht dazu geführt, dass diesen Patienten Bortezomib vorenthalten wurde. Insofern muss man im Augenblick, wenn man das konservativ betrachtet, sagen: Translokation t(11;14) ist kein prädiktiver Marker.“	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Daten der Studie ANDROMEDA In der Studie ANDROMEDA wurde bei 82,7 % der Teilnehmer eine Erhebung der Zytogenetik mittels FISH oder Karyotyp Test durchgeführt. Bei 51 von 95 (53,7 %) getesteten Patienten im D-VCd-Arm bzw. 55 von 107 Patienten (51,4 %) im VCd-Arm wurde eine t(11;14) Translokation festgestellt. Die Subgruppe t(11;14) (FISH) ist gemäß statistischem Analyseplan für alle Wirksamkeitsendpunkte präspezifiziert. Die Ergebnisse sind im eingereichten Dossier vollständig dargestellt. Der p-Interaktionswert dieser Subgruppe ist in vereinzelt patientenberichteten Endpunkten statistisch signifikant, jedoch ist kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse der t(11;14) (FISH) Subgruppenmerkmale zeigt im Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> vergleichbare Ergebnisse: Gesamtüberleben – Subgruppe t(11;14) (FISH) – Finaler Datenschnitt (15.11.2024): 4 normal: HR=0,34 [0,14; 0,81]; p=0,0142 5 anormal: HR=0,44 [0,19; 1,02]; p=0,0548	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Somit ergeben sich auch in den Ergebnissen der Studie ANDROMEDA keine Hinweise auf ein schlechteres Therapieansprechen unter Bortezomib bei Patienten mit einer t(11;14) Translokation. Vorgeschlagene Änderung: Die Anzahl der Patienten aus Ländern, in denen keine ASZT angeboten wird, die für eine ASZT in Frage kommen, ist als so klein anzunehmen, dass von keinem wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie ANDROMEDA auszugehen ist. Zudem ist auch für Patienten mit t(11;14) Translokation VCd als geeigneter Komparator anzusehen. Daher kann aufgrund der Evidenz der Studie ANDROMEDA ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.	
I.45	4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen - <u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u> <i>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs legt der pU in Modul 4 A sowohl Auswertungen zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten als auch ≥ 1 Wirkstoffkomponente vor. Es werden die Auswertung zum Abbruch von ≥ 1</i>	<i>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens; Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens; S. 11:</i>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Wirkstoffkomponente herangezogen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Wirkstoffkomponente führt, relevant ist.</i> Anmerkung: Ein Therapieabbruch ist für den Patienten insbesondere relevant, wenn damit der Verlust einer wirksamen Therapie verbunden ist. Daher wird der Therapieabbruch aufgrund von Unverträglichkeit der Therapie generell als patientenrelevant erachtet. Wenn bei Therapieregimen aus mehreren Komponenten das gesamte Regime abgesetzt wird, ist das offensichtlich mit dem vollständigen Verlust der wirksamen Therapie verbunden, weshalb die Auswertung der UE, die zum kompletten Therapieabbruch führen, eine im Rahmen der Nutzenbewertung interpretierbare und aussagekräftige Analyse zur Ableitung des Zusatznutzens darstellt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine 4-fach-Kombination im Vergleich zu einer 3-fach-Kombination untersucht. Protokollgemäß können in der Studie ANDROMEDA bei Auftreten von UE einzelne Therapiekomponenten abgebrochen werden, jedoch gibt diese Auswertung nicht alleinig Aufschluss über die Verträglichkeit des gesamten Therapieregimes. Während der <i>Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)</i> Aussagen zum Beitrag einzelner Komponenten zur	<u>Nebenwirkungen</u> Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt Nahezu alle Patientinnen und Patienten in der Studie ANDROMEDA haben ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt werden nur ergänzend dargestellt. Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Spezifische UE Im Detail zeigt sich im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schwere der UE ermöglicht, gibt der Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> Aufschluss über die Verträglichkeit der gesamten Therapie. Für den behandelnden Arzt stellt der Abbruch aller Therapiekomponenten die letzte Handlungsmöglichkeit dar, auf UE zu reagieren. Damit verbunden ist daher auch eine Zeit, in der der Patient nicht adäquat behandelt wird und eine nachfolgende Eskalation der Therapie erforderlich wird. Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> ist sinnvoll interpretierbar und hat im Kontext eines Vergleichs einer 4-fach vs. 3-fach Kombinationen für den Patienten die höhere Relevanz. Der Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> ist für die Ableitung des Zusatznutzens relevant und sollte in der Nutzenbewertung herangezogen werden.	ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + VCD bezüglich des Endpunkts Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE); ein statistisch signifikanter Vorteil liegt hingegen für den Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UE) vor. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich anhand der Gesamtraten zu schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen sowohl ein Nachteil beim Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) als auch ein

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vorteil beim Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UE).
I.35	5 Nachbeobachtung PRO <u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u> <i>Die vom pU gemachten Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte basieren auf der Zeit bis zur letzten Erhebung vor dem Beginn einer Folgetherapie („prior to subtherapy“). Es ist unklar, warum der pU zur Berechnung der Beobachtungsdauern geplante Erhebungen nach dem Beginn einer Folgetherapie nicht berücksichtigt hat.</i> Anmerkung: Aufgrund der Anmerkung des IQWiG wird eine Neuberechnung der Nachbeobachtungszeiten vorgelegt (siehe Tabelle 6). Die mediane Nachbeobachtungszeit basiert auf dem gesamten Erhebungszeitraum, einschließlich der Erhebungen nach dem Beginn einer Folgetherapie.	Die Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	Tabelle 6: Beobachtungsdauer des Follow-up der PRO-Erhebungsinstrumente der Studie ANDROMEDA <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>D-VCd</th><th>VCd</th></tr> <tr> <th></th><th>Median (Monate)</th><th>Median (Monate)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EQ-5D-5L</td><td>46,916</td><td>15,441</td></tr> <tr> <td>EORTC QLQ-C30</td><td>46,916</td><td>15,639</td></tr> <tr> <td>SF-36v2</td><td>46,916</td><td>15,441</td></tr> </tbody> </table> Berechnung basierend auf der Zeit bis zur letzten PRO-Erhebung. Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Quelle: (19)		D-VCd	VCd		Median (Monate)	Median (Monate)	EQ-5D-5L	46,916	15,441	EORTC QLQ-C30	46,916	15,639	SF-36v2	46,916	15,441	
	D-VCd	VCd															
	Median (Monate)	Median (Monate)															
EQ-5D-5L	46,916	15,441															
EORTC QLQ-C30	46,916	15,639															
SF-36v2	46,916	15,441															
Fußnote a in Tabelle 11 & I.38	6 Zusätzliche Angaben und Anmerkungen zu Folgetherapien <u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u> <i>„Es liegen keine Angaben zur ASZT in der ersten Folgetherapie vor, sondern nur Angaben zur ASZT in jeglichen nachfolgenden Therapien; die Angaben hierzu sind innerhalb von Modul 4 A diskrepant, dargestellt werden hier die Angaben, die mit</i>	Die Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.															

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>den Angaben aus dem Studienbericht übereinstimmen: Gemäß Angaben im Studienbericht haben 17 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 27 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine ASZT als Folgetherapie erhalten. Dabei ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten im Rahmen der Erstlinienbehandlung eine ASZT erhalten haben (siehe Fließtext).“</i> <i>„Eine ASZT in einer der nachfolgenden Therapielinien erhielten 17 (8,8 %) der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 27 (14,4 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Es ist unklar ob, die Angaben des pU zur Melphalantherapie als erste Folgetherapie Hochdosis-Melphalantherapien, die vor einer ASZT verabreicht werden, umfassen. Zu der Durchführung einer ASZT (inkl. vorhergehender Hochdosis-Melphalantherapie) als 1. Folgetherapie liegen keine Angaben vor.“</i> Anmerkung: In Modul 4 werden in der Tabelle 4-15 die Einzelsubstanzen nach Substanzklassen für die Folgetherapien dargestellt. In der Tabelle 4-16 werden die Arzneimittelkombinationen der Folgetherapien präsentiert. Eine Unterscheidung nach Therapielinien erfolgt innerhalb der Tabellen im Dossier nicht. Die Angaben bzgl. der als Folgetherapie durchgeführten ASZT sind in der Tabelle 4-15 korrekt wiedergegeben und in der Tabelle 4-16 hinsichtlich der Zuordnung zu den	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	Therapiearmen vertauscht. Die korrekten Angaben sind in der Tabelle 7 dieser Stellungnahme aufgeführt. Der Tabelle 7 kann auch die Anzahl der ASZT als Erstlinientherapie entnommen werden. Tabelle 71: Anzahl der Studienteilnehmer mit einer ASZT als Folgetherapie <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>D-VCd</th><th>VCd</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASZT als nachfolgende Therapie unabhängig von der Therapielinie</td><td>17</td><td>27</td></tr> <tr> <td>ASZT als Erstlinientherapie</td><td>9</td><td>11</td></tr> </tbody> </table> Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason, VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Quelle: (16) Aufgrund der Anmerkung des IQWiG wird eine angepasste Version der Tabelle 4-16 aus dem zu bewertenden Dossier vorgelegt (siehe Tabelle 8 (Anhang)). In Tabelle 8 (Anhang) erhalten alle Regime, die im Kontext einer Hochdosistherapie oder Induktionstherapie mit ASZT gegeben wurden, den Zusatz ASZT.		D-VCd	VCd	ASZT als nachfolgende Therapie unabhängig von der Therapielinie	17	27	ASZT als Erstlinientherapie	9	11	
	D-VCd	VCd									
ASZT als nachfolgende Therapie unabhängig von der Therapielinie	17	27									
ASZT als Erstlinientherapie	9	11									

Literaturverzeichnis

1. Hansen T. *AL-Amyloidose – Aktuelle Diagnostik und Therapie*. best practice onkologie. 2024;19(10):416-427.
2. Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e.V. (DGAK). *Leichtketten AL-Amyloidose*. 2025 [abgerufen am: 16.06.2025]. Verfügbar unter: <https://www.amyloid.de/03-krankheitsbilder/leichtketten-al-amyloidose/>.
3. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. *Onkopedia-Leitlinien. Amyloidose (Leichtketten (AL) -Amyloidose)*. 2022 [abgerufen am: 20.06.2025]. Verfügbar unter: .
4. Leitlinienprogramm Onkologie. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. Version 1.0 - Februar 2022*. AWMF-Registernummer: 018/035OL. 2022 [abgerufen am: 16.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
5. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. *Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK)*. Clin Res Cardiol. 2021;110(4):479-506.
6. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen 54767414AMY3001 - 2. Datenschnitt*. 2025.
7. Lin HM, Seldin D, Hui AM, Berg D, Dietrich CN, Flood E. *The patient's perspective on the symptom and everyday life impact of AL amyloidosis*. Amyloid. 2015;22(4):244-251.
8. Ash S, Shorer E, Ramgobin D, Vo M, Gibbons J, Golamari R, et al. *Cardiac amyloidosis- A review of current literature for the practicing physician*. Clin Cardiol. 2021;44(3):322-331.
9. Yang J, Farhath MFF, Tian H, Yang L, Liu D. *A patient with AL amyloidosis presenting with refractory tuberculosis, chest tightness and hypotension: case report*. BMC Pulmonary Medicine. 2024;24(1):311.
10. White MK, Bayliss M, Finkel M, Lousada I, Guthrie S. *Health-Related Quality of Life in Patients with AL Amyloidosis: Qualitative Interviews with Physicians and Patients*. Blood. 2015;126(23):4525-4525.
11. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. *An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea*. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(4):435-452.
12. Nolte S, Waldmann A, Liegl G, Petersen MA, Groenvold M, Rose M. *Updated EORTC QLQ-C30 general population norm data for Germany*. Eur J Cancer. 2020;137:161-170.
13. Johnsen AT, Tholstrup D, Petersen MA, Pedersen L, Groenvold M. *Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients*. Eur J Haematol. 2009;83(2):139-148.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier: Wirkstoff Daratumumab (D-715). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. Dezember 2021*. 2021 [abgerufen am: 18.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-723/2021-12-06_Wortprotokoll_Daratumumab_D-715.pdf.

15. Muchtar E, Geyer S, Merlini G, Gertz MA. *Patients with a cardiac complete response in AL amyloidosis have survival rates similar to those of a matched general population.* Blood. 2024;144(7):790-793.
16. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared with CyBorD in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis. Protocol: 54767414AMY3001 Phase: 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 09 September 2024.* 2024.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Daratumumab. Datum: 20. Januar 2022.* 2022 [abgerufen am: 04.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9483/2022-01-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-715_ZD.pdf.
18. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Systemic Light Chain Amyloidosis. Version 1.2026 – June 11, 2025.* 2025 [abgerufen am: 18.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/amyloidosis.pdf.
19. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen 54767414AMY3001 - PRO Median Follow-Up und Folgetherapien. 2. Datenschnitt.* 2025.

Anhang

Tabelle 8 (Anhang)2: Folgetherapien – Arzneimittelkombinationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA		
	D-VCd	VCd
Safety-Population	N=193	N=188
Studienteilnehmer mit einer oder mehreren nachfolgenden Therapien	61	122
Anzahl nachfolgender Therapien	120	243
2. Datenschnitt (17.04.2024)		
Daratumumab	9 (7,5%)	32 (13,2%)
Daratumumab-Dexamethason-Lenalidomid	5 (4,2%)	23 (9,5%)
Melphalan-ASZT	16 (13,3%)	18 (7,4%)
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason	1 (0,8%)	14 (5,8%)
Dexamethason-Lenalidomid	7 (5,8%)	13 (5,3%)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	0 (0,0%)	12 (4,9%)
Daratumumab-Dexamethason-Pomalidomid	0 (0,0%)	9 (3,7%)
Dexamethason-Melphalan	3 (2,5%)	8 (3,3%)
Daratumumab-Dexamethason	2 (1,7%)	8 (3,3%)
Dexamethason-Pomalidomid	6 (5,0%)	8 (3,3%)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Daratumumab-Dexamethason	3 (2,5%)	4 (1,6%)
Daratumumab-Pomalidomid	1 (0,8%)	4 (1,6%)
Bortezomib-Dexamethason-Lenalidomid	0 (0,0%)	4 (1,6%)
Lenalidomid	1 (0,8%)	4 (1,6%)
Andere Monoklonale Antikörper	5 (4,2%)	3 (1,2%)
Dexamethason-Ixazomib-Lenalidomid	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Daratumumab-Lenalidomid	0 (0,0%)	3 (1,2%)
Venetoclax	3 (2,5%)	2 (0,8%)
Bortezomib	1 (0,8%)	2 (0,8%)
Bortezomib-Cyclophosphamid Monohydrat-Dexamethason	0 (0,0%)	2 (0,8%)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason-Investigativer Wirkstoff	0 (0,0%)	2 (0,8%)
Cyclophosphamid-Dexamethason	0 (0,0%)	2 (0,8%)
Melphalan	1 (0,8%)	2 (0,8%)
Melphalan Hydrochlorid-ASZT	0 (0,0%)	2 (0,8%)
Andere Antineoplastische Wirkstoffe	0 (0,0%)	2 (0,8%)
Pomalidomid	0 (0,0%)	2 (0,8%)
Dexamethason-Venetoclax	3 (2,5%)	1 (0,4%)

ANDROMEDA		
	D-VCd	VCd
Cyclophosphamid-Melphalan-ASZT	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Dexamethason-Isatuximab-Pomalidomid	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Dexamethason-Ixazomib Citrat-Lenalidomid	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Bendamustin-Bortezomib	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Bendamustin-Dexamethason	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Bortezomib-Daratumumab	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason-Pomalidomid-Dexamethason-Pomalidomid-Daratumumab	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Bortezomib-Daratumumab-Andere Monoklonale Antikörper	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Bortezomib-Dexamethason-Melphalan	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Bortezomib-Dexamethason-Pomalidomid	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Carfilzomib-ASZT	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Carfilzomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Carfilzomib-Dexamethason	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Carfilzomib-Dexamethason-Doxycyclin	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Carfilzomib-Dexamethason-Andere Monoklonale Antikörper-Pomalidomid	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Clarithromycin-Dexamethason-Lenalidomid	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Cyclophosphamid-Dexamethason-Lenalidomid	2 (1,7%)	1 (0,4%)
Cyclophosphamid-Dexamethason-Pomalidomid	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Daratumumab-ASZT	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Daratumumab-Dexamethason-ASZT	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Daratumumab-Dexamethason-Lenalidomid-Prednison	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Daratumumab-Melphalan	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Daratumumab-Melphalan-ASZT	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Daratumumab-Prednison	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Daratumumab-Prednison-ASZT	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Daratumumab-Venetoclax	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Dexamethason-Elotuzumab-Pomalidomid	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Dexamethason-Investigativer Antineoplastischer Wirkstoff-Pomalidomid	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Dexamethason-Ixazomib	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Dexamethason-Ixazomib-Pomalidomid	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Dexamethason-Lenalidomid-Melphalan	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Dexamethason-Melphalan Flufenamid	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Isatuximab	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Isatuximab-Pomalidomid	0 (0,0%)	1 (0,4%)

ANDROMEDA		
	D-VCd	VCd
Ixazomib-Pomalidomid-Prednisolon	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Melphalan Hydrochlorid	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Melphalan-Anderes Blutprodukt-ASZT	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason-Lenalidomid	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Bortezomib-Dexamethason-Venetoclax	2 (1,7%)	0 (0,0%)
Carfilzomib-Dexamethason-Lenalidomid	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Investigativer Wirkstoff	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Melphalan-Prednison	2 (1,7%)	0 (0,0%)
Bortezomib-Selinexor	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Cyclophosphamid-Methylprednisolon	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Cyclophosphamid-Prednison	3 (2,5%)	0 (0,0%)
Daratumumab-Dexamethason-Isatuximab-Pomalidomid	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Dexamethason-Investigativer Antineoplastischer Wirkstoff-Ixazomib Citrat-Andere Monoklonale Antikörper-Venetoclax	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Dexamethason-Ixazomib Citrat-Andere Monoklonale Antikörper-Venetoclax	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Dexamethason-Ixazomib Citrat-Venetoclax	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Dexamethason-Selinexor	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Doxycyclin	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Lenalidomid-Melphalan-ASZT	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Melphalan-Pomalidomid	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Pomalidomid-Prednison	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Prednison	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Prozentsätze sind mit der Anzahl nachfolgender Therapien in jeder Behandlungsgruppe als Nenner berechnet. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Quelle: (19)		

5.2 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten

Datum	<< 19.06.2025 >>
Stellungnahme zu	Stellungnahme - Daratumumab - 2025-03-01-D-1180
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten</i> Vertreten durch: Prof. Dr. med. Ute Hegenbart Dr. med. Timon Hansen PD. Dr. med. Alexander Carpinteiro

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die systemische Leichtketten Amyloidose ist eine Proteinfehlfaltungserkrankung, bei der amyloidogene freie Leichtketten aus klonalen Plasmazellen im Knochenmark produziert und in Organen abgelagert werden und diese schädigen. Durch Fehlfaltung nehmen hierbei Proteine, welche normalerweise eine physiologische dreidimensionale Struktur haben, eine sogenannte β-Faltblattstruktur an. Unter bestimmten Bedingungen lagern sich diese "Blätter" parallel an und bilden sog. Amyloid-Fibrillen. Dieser Prozess hängt von Faktoren wie der Proteinkonzentration, der Zeit und den sequenzspezifischen Eigenschaften des abgelagerten Proteins ab. Bei der Leichtketten-Amyloidose handelt es sich letztendlich um eine Erkrankung des Immunsystems. Das Eiweiß, welches sich als Amyloid ablagert, besteht aus dem variablen Abschnitt der Leichtketten, welche Bestandteile von Immunglobulinen sind. Die genaue Aminosäuren-Sequenz des sich ablagernden Eiweißes variiert von Patient zu Patient. Diese Unterschiede in den molekularen Eigenschaften des sich ablagernden Eiweißes hat zur Folge, dass die Erkrankung sich von Patient zu Patient durchaus unterschiedlich manifestiert; so können unterschiedliche Organe befallen sein und somit auch die klinische Symptomatik bei Erstdiagnose vielfältig variieren. Die Inzidenz der Erkrankung liegt bei 1/100000 Neudiagnosen/Jahr. Folglich werden in Deutschland in etwa 800 Patienten/Jahr diagnostiziert, wobei belastbare Schätzungen bezüglich der Dunkelziffer sind nicht bekannt. Am häufigsten sind das Herz und die Nieren betroffen. Unbehandelt führt die Erkrankung zum Organversagen und oft zum Tode. Vorhandensein und Schweregrad der kardialen Manifestation bestimmen im Wesentlichen die Prognose.	Die einleitenden Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Behandlung erfolgt durch Chemotherapie, welche auf den ursächlichen (meist Plasmazellklon) abzielt. In der ersten Linie ist eine Kombinationstherapie mit Daratumumab/Cyclophosphamid/Bortezomib und Dexamethason (Dara-CyBorD) zugelassen. Aufgrund fortgeschrittener Organschäden müssen Dosierungen oft reduziert werden, was sich dann letztendlich auch auf die Wirksamkeit der Therapie auswirkt. Die Dosisreduktion wird hierbei in erste Linie entsprechend des Nebenwirkungsprofil der verwendeten Therapiekomponenten durchgeführt; bei Polyneuropathie wird z.B. insbesondere Bortezomib reduziert, bei Niereninsuffizienz z.B. eher Cyclophosphamid. Das Ziel der Behandlung ist eine möglichst tiefe hämatologische Remission, um im Verlauf eine allmähliche Besserung der Organfunktionen (Organansprechen) zu ermöglichen bzw. zumindest eine weitere Verschlechterung der Organfunktion, was unbehandelt unweigerlich auftreten würde, zu verhindern.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Anmerkung:</i> Eignung der in die Studie ANDROMEDA eingeschlossenen Patientenpopulation für die vorliegende Fragestellung Anlage I Andere Therapien, welche beim Multiplen Myelom durchaus verwendet werden (z.B. Imide oder Carfilzomib), werden bei AL Amyloidose in der Regel aufgrund Ihrer schlechten Verträglichkeit nicht regelhaft eingesetzt. Randomisierte Studien zu Imiden in der Erstlinientherapie liegen nicht vor. Es gibt eine randomisierte Studie zur Kombinationstherapie mit VMDex (1), diese führte jedoch nicht zur Zulassung. In einzelnen ausgewählten Fällen ist eine Hochdosis-Therapie mit Melphalan mit anschließender autologer Stammzelltransplantation eine Option. Diese wird aber in der Praxis aufgrund der guten Wirksamkeit von CyBorD (=VCD) und DaraCyBouD nur selten als primäre Therapie angesehen. Bei Patienten mit t(11;14) wurde in retrospektiven Untersuchungen eine geringere Wirksamkeit von Bortezomib im Vergleich zu Patienten ohne t(11;14) festgestellt (2,3). Dies hat aber nicht zur Folge, dass bei Patienten mit t(11;14) primär andere	Die Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. <i>Aus den Tragenden Gründen; 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie; S. 3ff:</i> Zweckmäßige Vergleichstherapie Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a1) <u>Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: – Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason [...]

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie-Optionen gewählt werden. Schon gar nicht führte dies dazu, dass diese Patienten primär mit Hochdosis-Therapie behandelt wurden (4). Fazit: Die Vergleichstherapie mit CyBorD, wie in der ANDROMEDA-Studie gewählt, ist angemessen und entspricht dem damaligen Standard. Das IQWiG gibt aufgrund einer Unsicherheit hinsichtlich der Eignung der in die ANDROMEDA Studie eingeschlossenen Patientenpopulation angesichts von bestehenden Therapie-Alternativen eine reduzierte Aussagesicherheit sämtlicher erzielter Ergebnisse an. Somit können aufgrund der ANDROMEDA-Daten aus methodischen Erwägungen maximal „Anhaltspunkte“ festgestellt werden. Dieser Punkt ist nachvollziehbar und methodisch korrekt. Allerdings weisen wir darauf hin, dass vor Zulassung von Dara-CyBorD eine Therapie nach dem CyBorD Schema durchaus als Standard-Therapie zu werden war (s.o.). Die Hochdosis-Therapie kam nur für einen geringen Anteil an Patienten (ca. 20%) in Frage (4). Seit Zulassung von Daratumumab-CyBorD wird die Hochdosis-Therapie eher als Therapie-Alternative eingesetzt, wenn bestimmte Therapie-Ziele mit Dara-CyBorD nicht erreicht wurden (5). In der aktuellen Anpassung der DGHO- (Onkopedia) Leitlinie für AL Amyloidose, welche durch Experten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz verfasst wird, wird die Hochdosis-Therapie mittlerweile als 2. Linien-Therapie betrachtet (Onkopedia-Leitlinie,	<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV</u> [...] Zu 4. [...] a1) <u>Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u> In den Empfehlungen der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) werden für die Behandlung der AL-Amyloidose verschiedene Bortezomib-, Carfilzomib-, Daratumumab-, Lenalidomid- oder Melphalan- basierte Therapieregime empfohlen, wobei grundsätzlich zwischen dem Mayo Staging und dem Vorliegen einer signifikanten Neuropathie differenziert wird. Im Mayo Stage I-IIIa wird für geeignete Patientinnen und Patienten auch eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) empfohlen. Die in den

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	derzeit in Überarbeitung, Abbildung 1, siehe unten). Diese Punkte sollen die strenge, formal sicher nicht verkehrte Sichtweise des IQWiG relativieren. <i>Vorgeschlagene Änderung:</i> Die Einschränkung, dass maximal Anhaltspunkte für einen Nutzen festgestellt werden können halten wir zu streng; dieser Punkte sollte aufgrund der oben aufgeführten Begründung gestrichen werden. Die ANDROMEDA Daten zeigen einen klaren Nutzen für Daratumumab, die Studienpopulation war repräsentativ, die eingeschlossene Patientenpopulation geeignet.	schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der DGHO zur Frage der Vergleichstherapie genannten Bortezomib-, Daratumumab-, oder Melphalan-basierten Therapieoptionen richten sich nach patientenindividuellen Kriterien, einschließlich Alter, Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden. Genannt werden dabei insbesondere der Grad von Herz- und Niereninsuffizienz sowie das Vorliegen einer Amyloid-bedingten Polyneuropathie. Diesbezüglich wird von der DGHO empfohlen Patientinnen und Patienten mit vorbestehenden Polyneuropathien nicht mit Bortezomib zu behandeln. Bei Ansprechen auf die initiale Behandlung (Induktionstherapie) wird in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ empfohlen, bei geeigneten Patientinnen und Patienten eine Hochdosis-Melphalantherapie mit autologer Stammzelltransplantation anzuschließen. Eine Hochdosis-Therapie sei aufgrund des Alters der Patientinnen und Patienten oder aufgrund eingeschränkter Organfunktion aber nur für wenige Patientinnen und Patienten indiziert. Für die Behandlung der Leichtketten-(AL-) Amyloidose sind neben der hier bewerteten Wirkstoffkombination Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason keine weiteren

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Arzneimittel zugelassenen. Laut den Stellungnahmen von DGHO und Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten (DGAK) entspricht die Wirkstoffkombination Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason im vorliegenden Anwendungsgebiet dem Standard vor Einführung der Daratumumab-haltigen Kombinationstherapie. Aus den vorgenannten Gründen wird somit Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. <i>Aus den Tragenden Gründen; 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens; S. 8:</i> <u>Zur Eignung der in die Studie ANDROMEDA eingeschlossenen Patientenpopulation</u> Die vorliegende Nutzenbewertung umfasst ausschließlich Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Die Therapie von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose hängt

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		von mehreren, individuellen Faktoren ab. Diese sind neben Allgemeinzustand auch vorhandene Komorbidität und Organschäden der Patientinnen und Patienten. Entsprechend werden in Leitlinien beziehungsweise den schriftlichen Äußerungen von AkdÄ und wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie verschiedene Behandlungsregime, einschließlich einer Hochdosis-Melphalantherapie mit autologer Stammzelltransplantation, unter Berücksichtigung dieser Faktoren empfohlen. In der Studie ANDROMEDA wurde im Vergleichsarm ausschließlich VCd eingesetzt. Es ist jedoch unsicher, ob eine Therapie mit VCd für alle Patientinnen und Patienten der Studie ANDROMEDA die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Für geeignete Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risikoprofil (entsprechend eines guten Performance-Status und milder Beeinträchtigung der Organfunktion) wird eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT mit oder ohne vorheriger Induktionstherapie empfohlen. VCd ist als Induktionstherapie geeignet, deshalb ist VCd auch für Studienteilnehmende mit niedrigem Risikoprofil eine hinreichend geeignete patientenindividuelle Therapieoption, wenn im Anschluss

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		eine ASZT erfolgt oder durch die Erreichung einer kompletten Remission durch VCd auf eine ASZT verzichtet werden kann. Unsicherheiten bei der Eignung der Patientenpopulation ergeben sich daraus, dass die Studie ANDROMEDA auch in Ländern durchgeführt wurde, die typischerweise keine Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose anbieten. Insgesamt 24 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie wurden in solchen Ländern eingeschlossen. Für diese Patientinnen und Patienten ist unklar, wie viele hiervon für eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT infrage gekommen wären. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine Extrapolation bezüglich der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Ländern, die keine ASZT anbieten, für die aber eine ASZT in Frage gekommen wäre, vorgelegt. Diese Extrapolation wird in der vorliegenden Bewertung als nicht geeignet eingeschätzt. Insgesamt wird trotz verbleibender Unsicherheiten die Studienpopulation als geeignet eingeschätzt.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<i>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens; Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens; S. 12:</i> <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ANDROMEDA. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Hinsichtlich des Endpunkts schwere Organschädigung ergeben sich bewertungsrelevante Unsicherheiten aus den geringen Ereignisraten. Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung als hoch eingestuft. Eine relevante Unsicherheit ergibt sich aus der Frage zur Studienpopulation, ob eine Therapie mit VCd für alle Patientinnen und Patienten der Studie ANDROMEDA die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Einschätzung des klinischen Nutzens auf Basis der vorliegenden Evidenz (ANDROMEDA Daten) Gesamtüberleben Die ANDROMEDA-Studie, auf der die Bewertung basiert, zeigt im bisherigen Beobachtungszeitraum (Datenschnitt 15.11.24, HR 0,62, $p=0,0129$) einen klaren Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten der Daratumumab-haltigen Therapie. Dieser Vorteil spiegelt sich auch in der Bewertung des IQWiG wider, welches diesen Aspekt als „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ klassifiziert. Organansprechen Die Annahme des IQWiG, dass eine Verbesserung der Organfunktion bei systemischer AL-Amyloidose keinen relevanten Patienten- oder Überlebensnutzen darstellt, ist aus unserer Sicht nicht korrekt. Die Organschäden, insbesondere im Herzen und in den Nieren, sind zentrale Ursachen für Morbidität und Mortalität der Erkrankung. Eine Verbesserung oder Stabilisierung der Organfunktion ist ein unmittelbares Therapieziel und wird durch international anerkannte biomarkerbasierte Kriterien validiert (6,7).	Die Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. <i>Aus den Tragenden Gründen; 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens; S. 8ff:</i> <u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben ist in der Studie ANDROMEDA definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab in Kombination mit VCD im Vergleich zu VCD. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet. <u>Morbidität</u> <i>schwere Organschädigung</i> Der kombinierte Endpunkt schwere Organschädigung ist operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die ANDROMEDA-Studie zeigt eine signifikante Verbesserung der Organantwort unter Daratumumab (Erreichen eines kardialen Ansprechens 7,42 NA Monate, HR 1,92, $p=0,0006$, renales Ansprechen 2,4 vs. 18,64 Monate, $p<0,001$), die mit einer Verlängerung des Überlebens und einer verbesserten Lebensqualität einhergeht. Diese Organantworten gelten in der klinischen Praxis als therapeutisch valide Ziele. Die Einordnung dieser Response-Kriterien als „Surrogate“ in der IQWiG-Bewertung spiegelt die strengen methodischen Anforderungen der frühen Nutzenbewertung wider, erkennt jedoch den hohen Stellenwert dieser Parameter in der täglichen Versorgung und auch therapie-Steuerung. Die in der ANDROMEDA-Studie dokumentierte renale und kardiale Organresponse repräsentiert aus unserer Sicht unmittelbar patientenrelevante Therapieziele. Die Validierung dieser Endpunkte als prädiktive Faktoren für Überleben und Organerhalt erfolgte bereits in mehreren Kohorten (6,7).	• klinische Manifestation des Herzversagens, definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems, oder einer intraaortalen Ballonpumpe • klinische Manifestation des Nierenversagens, definiert als Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation) Für den Endpunkt schwere Organschädigung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCD. Die Ergebnisse werden insbesondere durch die Komponente klinische Manifestation des Nierenversagens beeinflusst. Das Ausmaß des Effekts wird vor dem Hintergrund der geringen Ereignisraten (1,5 % versus 5,7 %) als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe, Verbesserung bewertet. <i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</i> Die Symptomatik der Patienten wird in der Studie ANDROMEDA mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur 1.

Zusammenhang zwischen NT-proBNP, Dyspnoe und Lebensqualität bei AL-Amyloidose D. Die AL-Amyloidose stellt eine besondere kardiovaskuläre Erkrankung dar, bei der die kardiale Amyloidablagerung zu einer diastolischen Herzinsuffizienz führt, die sich klinisch in einer Belastungsdyspnoe, reduzierter Belastbarkeit und einer eingeschränkten Lebensqualität äußert. Anlage II NT-proBNP ist bei AL-Amyloidose der international anerkannte und validierte Biomarker zur Beurteilung des kardialen Organschadens sowie des kardialen Therapieansprechens. Seine Rolle als Surrogatparameter für Überleben und klinische Verbesserung ist in zahlreichen Studien belegt (8,9,10). Anlage III Allerdings ist der direkte Zusammenhang zwischen einer Verbesserung von NT-proBNP und den patientenberichteten Symptomen, insbesondere Dyspnoe und Lebensqualität, in der spezifischen Subgruppe der AL-Amyloidose bislang nur begrenzt systematisch untersucht worden. Ein wesentlicher Grund hierfür liegt in der bisherigen Studienlage: Viele dieser Daten stammen aus retrospektiven Kohorten, in denen Patient-Reported Outcomes-Daten häufig nicht standardisiert erfasst wurden. Somit konnten diese Zusammenhänge in der Vergangenheit nur indirekt oder unvollständig ausgewertet werden. Anlage IV Dennoch ist in der klinischen Praxis eine enge Parallelität zwischen sinkendem NT-proBNP und einer Verbesserung von kardialen Symptomen gut nachvollziehbar und allgemein akzeptiert. Patienten berichten bei sinkendem NT-proBNP in aller	Verschlechterung und für Zeit bis zur 1. Verbesserung vor. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn, werden für die vorliegende Bewertung die Responderanalysen um ≥ 10 Punkte zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab in Kombination mit Vcd für die Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe. Bei den weiteren Symptomskalen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. <i>Symptomatik (Einzelitems des EORTC QLQ Ovarian Cancer 28 (OV28), Multiple Myeloma 20 (MY20) und Prostate Cancer 25 (PR25))</i> Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier über die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 hinaus Ergebnisse zu den präspezifizierten EORTC-Einzelitems Kribbeln an Händen und Füßen des EORTC QLQ-MY20, Völlegefühl im Magen/Bauch des EORTC QLQ-OV28 und Schwellung der Beine oder Knöchel des EORTC QLQ-PR25 vor. Die Auswahl der präspezifizierten Einzelitems ist vom pharmazeutischen Unternehmer nachvollziehbar begründet worden. Die Ergebnisse zu den Einzelitems werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und für Zeit bis zur 1. Verbesserung vor. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn, werden für die
--	---

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Regel über eine Verbesserung der Dyspnoe, der körperlichen Belastbarkeit und der Alltagsfunktion. Anlage V Aktuelle Arbeiten beginnen, diesen Zusammenhang auch systematisch zu erfassen; in einer Beobachtungsstudie (11) konnte gezeigt werden, dass sich eine Reduktion von NT-proBNP bereits innerhalb des ersten Behandlungsjahres signifikant mit einer Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität assoziieren lässt. Anlage VI Zusätzlich zeigen auch Arbeiten aus der Herzinsuffizienzforschung dass NT-proBNP eng mit klinischen NYHA-Stadien (12) und damit auch mit Dyspnoe zusammenhängt. Da die kardiale Amyloidose pathophysiologisch im Wesentlichen eine diastolische Herzinsuffizienz mit erhaltenem Auswurf darstellt, sind diese Erkenntnisse auf die AL-Amyloidose übertragbar. Anlage VII Vor diesem Hintergrund erscheint es aus unserer Sicht nicht angemessen, die Biomarker-basierten Organantworten isoliert als „Surrogatendpunkte“ ohne klinische Relevanz zu betrachten. Vielmehr repräsentieren sie ein valides, früh messbares Maß für klinische Symptomverbesserung mit prognostischer Relevanz, insbesondere im Hinblick auf kardiale Symptome wie Dyspnoe und Belastbarkeit. Ihre Berücksichtigung bei der Nutzenbewertung erscheint daher zwingend angebracht.	vorliegende Bewertung die Responderanalysen um ≥ 10 Punkte zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen. Es zeigt sich für keine der vorgelegten Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)</i> Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Responderanalysen mit einer Veränderung um ≥ 15 Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Entsprechend den Ausführungen zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCd gegenüber VCd vor, der sich aus dem Vorteil beim Endpunkt schwere Organschädigung ergibt und durch den Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird. In den anderen Symptomskalen sowie in der EQ-5D VAS lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anlage VIII Patient reported Outcomes (PROs) Anlage IX Patient-Reported Outcomes (PROs) sind unverzichtbare Instrumente zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität und Symptomlast aus Patientensicht. In der ANDROMEDA-Studie wurden verschiedene PRO-Instrumente eingesetzt, um die Auswirkungen der Therapie auf den Alltag der Betroffenen zu erfassen. Anlage X Bei der Bewertung dieser Daten ist der statistische Bias der informative Zensur zu beachten: Da nur überlebende Patienten zu den jeweiligen Messzeitpunkten antworten können, resultiert eine Selektion. Da in der Kontrollgruppe (CyBorD) eine höhere Sterblichkeit vorliegt führt dies zu einer Verzerrung zugunsten der Kontrollgruppe, da vor allem „bessere“ Überlebende berichten, während schwerere Krankheitsverläufe und Verschlechterungen nicht erfasst werden können, da diese bereits verstorben sind. Anlage XI Trotz dieser methodischen Einschränkung zeigen die Daten einen deutlichen Vorteil der Daratumumab-Kombination bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe. Dyspnoe ist ein besonders belastendes und prognostisch bedeutsames Symptom bei kardialer Amyloidose, welches die Lebensqualität maßgeblich beeinflusst.	<u>Lebensqualität</u> <i>EORTC QLQ-C30</i> Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der Studie ANDROMEDA zum einen anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30. Entsprechend den Ausführungen zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Short Form-36 Health Survey (SF-36)</i> Weitere Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Studie ANDROMEDA mittels des Fragebogens SF-36 erhoben. Der psychische Summenscore (MCS) und der körperliche Summenscore (PCS) werden getrennt betrachtet. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Analysen mit einer Veränderung um $\geq 9,4$ Punkte (PCS) und $\geq 9,6$ Punkte (MCS) gegenüber dem Ausgangswert vor. Entsprechend

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anlage XII Nach unserer Einschätzung wird dieser wichtige patientenrelevante Endpunkt von IQWiG in der Bewertung nicht ausreichend gewürdigt. Die signifikante Verzögerung der Verschlechterung der Dyspnoe unter Daratumumab entspricht einem klaren klinischen Nutzen, der die Lebensqualität und funktionelle Kapazität der Patienten nachhaltig verbessert. Anlage XIII Zusammenfassend unterstützen die PRO-Daten, trotz der erwähnten Bias-Problematik, die Einschätzung eines Zusatznutzens von Daratumumab in der Erstlinientherapie der AL-Amyloidose. Anlage XIV Günstiges Nebenwirkungsprofil Anlage XV Die Therapie mit Daratumumab ist gut verträglich und führt statistisch signifikant lediglich zu häufigeren „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“. Diese Nebenwirkung ist jedoch nicht schwergradig und führt zu keine vermehrten Therapie-Abbrüchen oder sonstigen Einschränkungen.	den Ausführungen zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen. Es zeigen sich in den Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen; sowohl für den PCS als auch für den MCS. <u>Nebenwirkungen</u> <i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i> Nahezu alle Patientinnen und Patienten in der Studie ANDROMEDA haben ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt werden nur ergänzend dargestellt. <i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE</i> Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Spezifische UE</i> Im Detail zeigt sich im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Daratumumab + VCD bezüglich des Endpunkts Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE); ein statistisch signifikanter Vorteil liegt hingegen für den Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UE) vor. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich anhand der Gesamtraten zu schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen sowohl ein Nachteil beim Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) als auch ein Vorteil beim Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UE). <u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, liegen aus der Studie ANDROMEDA

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der Studie wird Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason mit Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) verglichen. Für das Gesamtüberleben zeigt sich in dieser Patientengruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab in Kombination mit VCd im Vergleich zu VCd. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCd beim Endpunkt schwere Organschädigung, der durch einen weiteren Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich auf Basis der vorliegenden Daten insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bei den Nebenwirkungen ergeben sich anhand der Gesamtraten zu schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen sowohl ein Nachteil beim Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) als auch ein Vorteil beim Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UE). In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse stehen dem Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben und dem Vorteil im Endpunkt schwere Organschädigung, der durch einen weiteren Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird, keine Nachteile gegenüber. Im Ergebnis stellt der G-BA für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason zur Behandlung der neu diagnostizierten systemischen Leichtketten-(AL-) Amyloidose, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ANDROMEDA. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Hinsichtlich des Endpunkts schwere Organschädigung ergeben sich bewertungsrelevante Unsicherheiten aus den geringen Ereignisraten. Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung als hoch eingestuft. Eine relevante Unsicherheit ergibt sich aus der Frage zur Studienpopulation, ob eine Therapie mit VCd für alle Patientinnen und Patienten der Studie ANDROMEDA die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.
	Anmerkung: Anlage XVI Veränderung der Therapielandschaft durch Daratumumab	Die Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anlage XVII Im klinischen Alltag ist die Hinzunahme von Daratumumab aufgrund der ANDROMEDA Daten für Patienten im Mayo Stadium I-IIIa der klare Therapie-Standard in der Primärtherapie der AL-Amyloidose geworden. Für das Mayo Stadium IIIB gibt es bisher keine Daten aus randomisierten Phase 3 Studien. Allerdings gibt es Daten aus der EMN22 Studie, Phase 2, in der eine Therapie mit Daratumumab und Dexamethason geprüft wurde (13). Hier konnte eine bei einem medianen Follow-up von 10,3 Monaten eine CR/VGPR Rate 55% und ein kardiales Ansprechen in 50% der Patienten erreicht werden und ein 12-Monats-Überlebensrate von 45% festgestellt werden. Dies bedeutet eine deutliche Verbesserung im Vergleich zu der historischen Kontrolle (9). In einer weiteren, retrospektiven, multizentrischen Untersuchung für 119 Patienten im Mayo Stadium IIIB wurden die Daratumumab-Dexamethason oder Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason im Vergleich zu Patienten verglichen, welche mit Bortezomib und Dexamethason behandelt wurden (14). Es zeigte sich auch hier ein deutlicher und hochsignifikanter Vorteil im hämatologischen Ansprechen, Organansprechen und im Gesamtüberleben. Anlage XVIII Letztendlich führten diese Daten dazu, dass die Hochdosis-Therapie weitestgehend aus der Primärtherapie verdrängt wurde, was sich auch auf die aktualisierte DGHO Leitlinie	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auswirkt, welche kurz vor Veröffentlichung steht (Abbildung 1, siehe unten).	
	Anmerkung: Anlage XIX Zusammenfassung: Anlage XX Aus unserer Sicht liegen für Daratumumab in der Erstlinientherapie der systemischen AL-Amyloidose folgender, klar belegbarer Zusatznutzen vor: • Eine international validierte und prognostisch bedeutsame Verbesserung der Organfunktion (Herz, Niere) • Ein signifikanter und vom IQWiG mit beträchtlichem Zusatznutzen bewerteter Überlebensvorteil • Verbesserte patientenberichtete Lebensqualität mit Verzögerung belastender Symptome, insbesondere Dyspnoe • Methodisch bedingte Einschränkungen in der PRO-Datenanalyse (informative Zensur) führen zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Unterschiede in der	Die zusammenfassenden Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebensqualität. Eine signifikante Verbesserung der Dyspnoe konnte deutlich nachgewiesen werden. • Die Bewertung der Organantwort als patientenrelevanter Nutzen sollte stärker gewichtet werden, da sie im klinischen Alltag zentrale Bedeutung besitzt und mit einer klaren Symptom-Verbesserung und Reduktion der Mortalität einhergeht. • Günstiges Nebenwirkungsprofil • Nachhaltige Veränderung in der Therapielandschaft in der Primärtherapie der AL Amyloidose <i>Vorgeschlagene Änderung:</i> Vor diesem Hintergrund empfehlen wir eine Gesamtbewertung, die den Zusatznutzen von Daratumumab als beträchtlich einzustufen.	

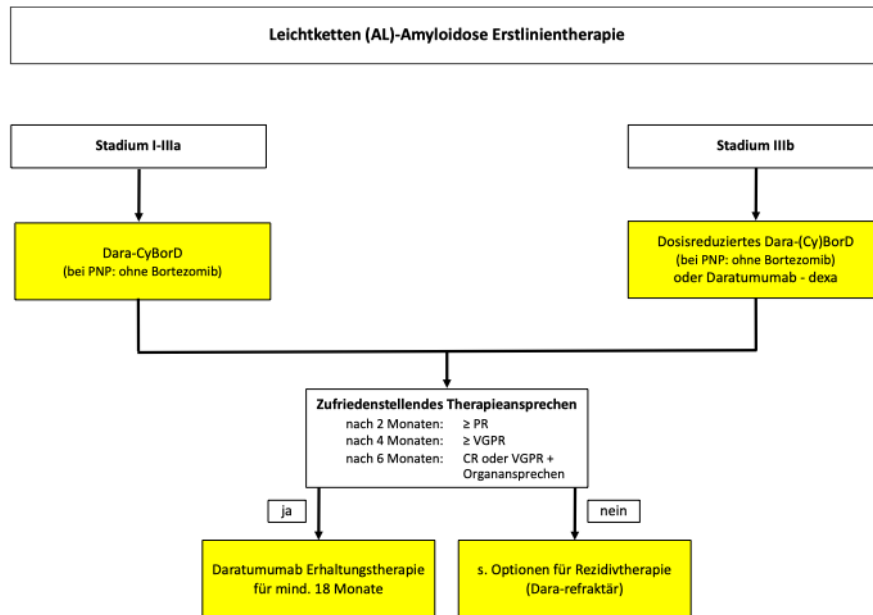


Abbildung 1, DGHO Onkopedia Leitlinie, derzeit in Überarbeitung.

Literaturverzeichnis

1. Kastiris E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F, Mollee P, Hájek R, Moreau P, Jaccard A, Schönland SO, Filshie R, Nicolas-Virelizier E, Augustson B, Mateos MV, Wechalekar A, Hachulla E, Milani P, Dimopoulos MA, Fermand JP, Foli A, Gavriatopoulou M, Klersy C, Palumbo A, Sonneveld P, Johnsen HE, Merlini G, Palladini G. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 1;38(28):3252-3260. doi: 10.1200/JCO.20.01285. Epub 2020 Jul 30.
2. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, Granzow M, Benner A, Seckinger A, Kimmich C, Goldschmidt H, Ho AD, Hose D, Jauch A, Schonland SO (2015) Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. *J Clin Oncol* 33 (12):1371-1378. doi:10.1200/JCO.2014.57.4947
3. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, Ketterling RP, Dingli D, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, Kapoor P, Leung N, Chakraborty R, Gonsalves W, Warsame R, Kourelis TV, Russell S, Lust JA, Lin Y, Go RS, Zeldenrust S, Kyle RA, Rajkumar SV, Gertz MA (2017) Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. *Leukemia* 31 (7):1562-1569. doi:10.1038/leu.2016.369
4. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood*. 2020 Dec 3;136(23):2620-2627. doi: 10.1182/blood.2020006913.

5. Sanchorawala V, Boccadoro M, Gertz M, Hegenbart U, Kastritis E, Landau H, Mollee P, Wechalekar A, Palladini G. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid*. 2022 Mar;29(1):1-7. doi: 10.1080/13506129.2021.2002841. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34783272.
6. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, Schonland S, Hegenbart U, Comenzo R, Kastritis E, Dimopoulos MA, Jaccard A, Klersy C, Merlini G. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4541-9. Epub 2012/10/24. doi:10.1200/JCO.2011.37.7614. Cited in: Pubmed; PMID 23091105.
7. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Folli A, Ho AD, Vidus Rosin M, Albertini R, Moratti R, Merlini G, Schonland S. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*. 2014 Oct 9;124(15):2325-32. Epub 2014/08/15. doi:10.1182/blood-2014-04-570010. Cited in: Pubmed; PMID 25115890.
8. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Rajkumar SV, Fonseca R, Zeldenrust SR, McGregor CG, Jaffe AS. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15;22(18):3751-7. Epub 2004/09/15. doi:10.1200/JCO.2004.03.029. Cited in: Pubmed; PMID 15365071.
9. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Lane T, Folli A, Foard D, Milani P, Rannigan L, Hegenbart U, Hawkins PN, Merlini G, Palladini G. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*. 2013 Apr 25;121(17):3420-7. Epub 2013/03/13. doi:10.1182/blood-2012-12-473066. Cited in: Pubmed; PMID 23479568.
10. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, Laumann K, Zeldenrust SR, Leung N, Dingli D, Greipp PR, Lust JA, Russell SJ, Kyle RA, Rajkumar SV, Gertz MA. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20;30(9):989-95. Epub 2012/02/15. doi:10.1200/JCO.2011.38.5724. Cited in: Pubmed; PMID 22331953.
11. Anita D'Souza, Ruta Brazauskas, Angela Dispenzieri, Julie Panepinto, Kathryn E Flynn. Changes in patient-reported outcomes in light chain amyloidosis in the first year after diagnosis and relationship to NT-proBNP change. *Blood Cancer J*. 2021 Feb 1;11(2):29. doi: 10.1038/s41408-021-00412-8.
12. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA; Breathing Not Properly Multinational

Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jul 18;347(3):161-7. doi: 10.1056/NEJMoa020233).

13. Kastiris E, Minnema MC, Dimopoulos MA, Merlini G, Theodorakakou F, Fotiou D, Huart A, Belhadj Merzoug K, Golfinopoulos S, Antoniou N, Psarros G, Sonneveld P, Palladini G. Efficacy and Safety of Daratumumab Monotherapy in Newly Diagnosed Patients with Stage 3B Light Chain Amyloidosis: A Phase 2 Study By the European Myeloma Network. *Blood* (2024), 144 (Supplement 1):1979.
14. Oubari S, Hegenbart U, Schoder R, Steinhardt M, Papathanasiou M, Rassaf T, Thimm A, Hagenacker T, Naser E, Duhrsen U, Reinhardt HC, Kortum M, Agis H, Schonland S, Carpinteiro A. Daratumumab in first-line treatment of patients with light chain amyloidosis and Mayo stage IIIb improves treatment response and overall survival. *Haematologica*. 2024 Jan 1;109(1):220-230. doi: 10.3324/haematol.2023.283325.

5.3 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.06.2025
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Juni 2025 eine Nutzenbewertung zu Daratumumab (Darzalex) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht. Daratumumab ist unter anderem zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) fest. Die Neubewertung bezieht sich auf die Patientengruppe a1) „Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt“ aus dem hierfür befristeten Beschluss vom 20.01.2022. Der G-BA sah hierfür einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Das IQWiG sieht in der vorliegenden Bewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und begründet dies u.a. mit einem Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben sowie bei schwerer Organschädigung. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Datum	23. Juni 2025
Stellungnahme zu	Daratumumab
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
1. Zusammenfassung Dieses Verfahren betrifft die Erweiterung der Zulassung von Daratumumab (Darzalex®) auf die Therapie der systemischen Leichtketten-Amyloidose. Daratumumab ist zugelassen für die Erstlinientherapie in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason. Das Verfahren wird nach Ablauf der im ersten Verfahren festgelegten Frist durchgeführt. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zur gleichen Bewertung der Zielpopulation. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Daratumumab <table><tr><th rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr><tr><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr><tr><td>Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>beträchtlich</td><td>Anhaltspunkt</td></tr></table> - - Unsere Anmerkungen sind: • Die vom G-BA festgelegte zVT nimmt die früher gültige Standardtherapie auf. Inzwischen ist Daratumumab / Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (Dara-CyBorD) zu einem eigenen Standard geworden. Es wird empfohlen bei Pat. mit niedrigem und intermediärem Risiko sowie bei Pat. mit hohem Risiko in adaptierter Form. • Basis der Nutzenbewertung ist die finale Auswertung der internationalen, multizentrischen, randomisierten, offene Phase-III-Studie ANDROMEDA zum Vergleich der Kombination von Die zusammenfassenden Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt
Zweckmäßige Vergleichstherapie		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG										
	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit										
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt										

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daratumumab / Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (D-CyBorD) gegenüber Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (CyBorD). • Die Kombinationstherapie mit Daratumumab führte zur Steigerung der Rate kompletter hämatologischer Remissionen, zur höheren Rate von Organansprechen, zur Verlängerung der Zeit bis zur Progression und jetzt auch zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch die Kombination mit Daratumumab nicht gesteigert. • Daratumumab wird nicht mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln kombiniert. Die Kombination CyBorD-Daratumumab ist rasch zu einem Standard in der Erstlinientherapie von Pat. mit AL-Amyloidose geworden.	
2. Einleitung Amyloidosen sind seltene Proteinfaltungskrankheiten, bei denen sich Proteine infolge einer Konformationsänderung als unlösliche fibrilläre Aggregate ablagern [1]. Dies kann systemisch (Produktions- und Ablagerungsort verschieden) oder lokalisiert (Produktions- und Ablagerungsort ident) erfolgen. Die Nomenklatur richtet sich nach dem amyloidogenen Protein. Systemische Amyloidosen sind lebensbedrohliche Komplikationen von monoklonalen Gammopathien (Leichtketten, AL-Amyloidosen), chronischen Entzündungen (Serum Amyloid A, AA-Amyloidosen) oder sie treten im Rahmen einer monogenetischen Erkrankung familiär auf (am häufigsten Transthyretin, TTR-Amyloidosen). Die bei uns häufigste Form ist die AL-Amyloidose (neben der Wildtyp ATTR Amyloidose, die hauptsächlich Männer älter als 75 Jahre betrifft).. Ihre Inzidenz beträgt 5-13 Personen pro Million Einwohner/Jahr in der nordamerikanischen Bevölkerung [2]. Für Deutschland liegen noch keine exakten Zahlen vor, da die Erkrankung erst seit 2018 in einem Register erfasst wird. Die Häufigkeit der Erkrankung nimmt mit steigendem Alter zu. Männer erkranken häufiger als Frauen. Bei 90% der Pat. mit AL-Amyloidose liegt als Ursache eine Plasmazell-Dyskrasie mit Expression einer monoklonalen Gammopathie (MG) vor; nur ca. 10% sind an einem symptomatischen multiplen Myelom oder einem B-Zell-Lymphom erkrankt. Bei den meisten Pat. wird daher die zu Grunde liegende klonale	Die einleitenden Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Knochenmarkerkrankung als monoklonale Gammopathie, Plasmazell-Dyskrasie (mit Signifikanz) oder smoldering myeloma bezeichnet. Das Paraprotein, das zur Amyloidose führt, ist zu 80% lambda-positiv und meist durch das Fehlen einer schweren Kette in der Immunfixation im Serum gekennzeichnet. In der zytogenetischen Untersuchung des Knochenmarks mittels iFISH findet sich bei > 50% der Pat. eine Translokation t(11;14). Erste Symptome wie Müdigkeit, Inappetenz, Gewichtsverlust oder verringerte körperliche Belastbarkeit sind unspezifisch, so dass in den seltensten Fällen, oder per Zufall bei einer Biopsie, eine Frühdiagnose gelingt. Wenn der Patient organbezogene Symptome entwickelt, ist es bereits häufig zu einer fortgeschrittenen Schädigung bzw. Störung der Organfunktion aufgrund massiver Amyloid-Ablagerungen gekommen.	
3. Stand des Wissens Eine Therapie ist bei jeder AL-Amyloidose mit signifikantem Organbefall indiziert. Die Kriterien für die Organbefälle wurden in Konsensuskriterien definiert [3, 4]. Ziel der Therapie ist es, weitere Amyloidablagerungen zu verhindern. Konsekutiv kommt es dadurch zu einer Stabilisierung der Organfunktionen, bei einigen Pat. sogar zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung, z.B. Rückgang der Albuminurie. Die Therapieauswahl richtet sich nach den folgenden Kriterien: Für die Auswahl der Therapie und der Dosierung sollten folgende Faktoren, welche das Risiko für therapieassoziierte Komplikationen beeinflussen können, herangezogen werden: • Grad der Herzinsuffizienz (NYHA Stadium, TNT, NT-proBNP → bei Erstdiagnose kardiale Stadieneinteilung) • Grad der Niereninsuffizienz (eGFR, Proteinurie → bei Erstdiagnose renale Stadieneinteilung) • Alter	Die Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Karnofsky-Index/ECOG • Anzahl der betroffenen Organe • Vorliegen einer Amyloidose-bedingten Polyneuropathie • Vorliegen einer GI-Trakt-Beteiligung mit Resorptionsstörung Ein Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt. Wenn möglich, sollen Pat. in Studien eingebracht werden. <i>Abbildung 1: Erstlinientherapie bei Leichtketten (AL)-Amyloidose [1]</i> <pre> graph TD A[Leichtketten (AL)-Amyloidose] --> B[Niedriges Risiko (~20%)] A --> C[Intermediäres Risiko (~60%)] A --> D[Hohes Risiko (~20%)] B --> E[für Hochdosistherapie geeignet] B --> F[für Hochdosistherapie nicht geeignet] E --> G[Dara-CyBorD, bei PNP: Dara-CyD] G --> H[Hochdosistherapie (MEL200) mit ASZT] F --> I[Dara-CyBorD, bei PNP: Dara-CyD] I --> J[Erhaltungstherapie mit Daratumumab] C --> K[mod. Mayo Stadium I-IIIa und Ausschlusskriterium für eine Hochdosistherapie] K --> L[Dara-CyBorD oder VMDEX, bei PNP: Dara-CyD] L --> M[Erhaltungstherapie mit Daratumumab] D --> N[mod. Mayo Stadium IIIb oder NYHA III/IV oder ECOG 4] N --> O[VDex oder Daratumumab bei PNP: Daratumumab-Monotherapie] </pre>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
Die meisten Pat. (75%) mit AL Amyloidose präsentieren sich bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium mit mehr oder weniger schweren Einschränkungen der Organfunktionen und sind daher oder aufgrund des Alters für eine Hochdosistherapie nicht geeignet. Die Chemotherapie inklusive der neuen Medikamente spielt daher eine übergeordnete Rolle in der Behandlung von AL-Amyloidose-Pat.. Welches Medikament primär eingesetzt wird, ist abhängig von der Schwere der Herz- oder Niereninsuffizienz (wie schnell soll eine Leichtkettensenkung erreicht werden), vom Allgemeinzustand des Pat. und ob eine symptomatische Polyneuropathie vorliegt (relative Kontraindikation für den Einsatz von Bortezomib). Nach der Zulassung von Daratumumab im Juni 2021 ist die Kombinationstherapie mit Daratumumab-CyBorD (Cyclophosphamid-Bortezomib-Dexamethason) rasch zu einem neuen Standard geworden [1, 5]. Daratumumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen CD38. CD38 ist auf allen Plasmazellen und auf vielen anderen hämatopoetischen Zellen nachweisbar. Das Glykoprotein spielt eine Rolle in der Regulation der Calciumströme und der Signalübertragung von lymphatischen und myeloischen Zellen. Daratumumab ist als Monotherapie in der Therapie des refraktären Multiplen Myeloms in und verschiedenen Kombinationen zur Erst- und Zweitlinientherapie des Multiplen Myeloms zugelassen. Ergebnisse der randomisierten Studie zu Daratumumab-CyBorD in der Erstlinientherapie der AL-Amyloidose sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Daratumumab in der Erstlinientherapie von Pat. mit AL-Amyloidose <table><tr><th>Studie</th><th>Pat.</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>MOD-PFÜ² (HR³)</th><th>ÜL⁴ (HR³)</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	MOD-PFÜ ² (HR ³)	ÜL ⁴ (HR ³)								
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	MOD-PFÜ ² (HR ³)	ÜL ⁴ (HR ³)									

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ANDROMEDA, Dossier	AL-Amyloidose, systemisch, diagnostiziert	neu	CyBorD ⁵	CyBorD + Daratumumab	388	28,4 vs n.e. ^{6, 8} 0,46 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,62 p = 0,0106
¹ N – Anzahl Pat.; ² Major Organ Deterioration-Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁵ CyBorD – Cyclophosphamid, Bortezomib, Dexamethason; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. e. – nicht erreicht; Aufgrund der Daten der ANDROMEDA-Studie war Daratumumab-CyBord im Januar 2021 von der FDA und im Juni 2021 von der EMA für die Erstlinientherapie der AL-Amyloidose zugelassen worden.							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Daratumumab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie In der Versorgung werden unterschiedliche Regime eingesetzt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (CyBorD) als patientenindividuell geeignete Therapie festgelegt. Das ist nachvollziehbar, entspricht seit der Zulassung von Daratumumab nicht mehr der Versorgungssituation. Bortezomib inzwischen durchgängig subkutan appliziert wird.	Die Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. <i>Aus den Tragenden Gründen; 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie; S. 3ff:</i> Zweckmäßige Vergleichstherapie Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a1) <u>Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: – Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		[...] <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV</u> [...] Zu 4. [...] a1) <u>Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u> In den Empfehlungen der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) werden für die Behandlung der AL-Amyloidose verschiedene Bortezomib-, Carfilzomib-, Daratumumab-, Lenalidomid- oder Melphalan- basierte

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Therapieregime empfohlen, wobei grundsätzlich zwischen dem Mayo Staging und dem Vorliegen einer signifikanten Neuropathie differenziert wird. Im Mayo Stage I-III A wird für geeignete Patientinnen und Patienten auch eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) empfohlen. Die in den schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der DGHO zur Frage der Vergleichstherapie genannten Bortezomib-, Daratumumab-, oder Melphalan-basierten Therapieoptionen richten sich nach patientenindividuellen Kriterien, einschließlich Alter, Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden. Genannt werden dabei insbesondere der Grad von Herz- und Niereninsuffizienz sowie das Vorliegen einer Amyloid-bedingten Polyneuropathie. Diesbezüglich wird von der DGHO empfohlen Patientinnen und Patienten mit vorbestehenden Polyneuropathien nicht mit Bortezomib zu behandeln. Bei Ansprechen auf die initiale Behandlung (Induktionstherapie) wird in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ empfohlen, bei

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		geeigneten Patientinnen und Patienten eine Hochdosis-Melphalantherapie mit autologer Stammzelltransplantation anzuschließen. Eine Hochdosis-Therapie sei aufgrund des Alters der Patientinnen und Patienten oder aufgrund eingeschränkter Organfunktion aber nur für wenige Patientinnen und Patienten indiziert. Für die Behandlung der Leichtketten-(AL-) Amyloidose sind neben der hier bewerteten Wirkstoffkombination Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason keine weiteren Arzneimittel zugelassen. Laut den Stellungnahmen von DGHO und Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten (DGAK) entspricht die Wirkstoffkombination Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason im vorliegenden Anwendungsgebiet dem Standard vor Einführung der Daratumumab-haltigen Kombinationstherapie. Aus den vorgenannten Gründen wird somit Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Zur Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Neben dem Arzneimittel Darzalex mit dem zu bewertenden Wirkstoff Daratumumab sind zur Behandlung der systemischen Leichtketten-(AL-) Amyloidose keine weiteren Arzneimittel zugelassen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist in diesem Zusammenhang bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason wird in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) basierend auf Ergebnissen von retrospektiven Kohortenstudien empfohlen.^{1,2} Zudem wird diese Kombination auch von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) im Rahmen der Beteiligung nach § 35a Abs. 7 SGB V als eine Behandlungsoption

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		benannt. Der Einsatz von Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ist medizinisch notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Hinblick auf die zu bewertende Patientengruppe als Therapiestandard. Mit dem zu bewerteten Arzneimittel steht erstmals ein im Anwendungsgebiet und damit für die zu bewertende Patientengruppe zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV). 1. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, Whelan CJ, Lachmann HJ, Gillmore JD, Hawkins PN, Wechalekar AD. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. <i>Blood</i>. 2012 May 10;119(19):4387-90. doi: 10.1182/blood-2011-10-388462. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22331187. 2. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, Stewart AK, Bergsagel PL, Fonseca

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		R. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. Blood. 2012 May 10;119(19):4391-4. doi: 10.1182/blood-2011-11-390930. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22331188; PMCID: PMC3557400.
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie ANDROMEDA. In dieser Studie wurde Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason / Daratumumab (CyBorD – Dara) versus Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (CyBorD) verglichen. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose. Das mittlere Alter lag bei 63 Jahren. Am häufigsten war das Herz beteiligt, im Median waren 2 Organe betroffen. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Der finale Datenschnitt erfolgte am 15. November 2024. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt. Die Studie wurde in Peer-Review-Journals publiziert [5].	Die Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in Studien bei diesem Krankheitsbild. Inzwischen waren zum Datenschnitt 114 Ereignisse dokumentiert. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Allerdings zeigt sich ab etwa 12 Monaten eine zunehmende Separation der Überlebenskurven mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des Daratumumab-Arms (HR 0,62; p = 0,0106).	<i>Aus den Tragenden Gründen; 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens; S. 8f:</i> <u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben ist in der Studie ANDROMEDA definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab in Kombination mit VCD im Vergleich zu VCD. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Die Zeit bis zum Fortschreiten schwerer Organschädigung (MOD-PFÜ) war einer der zahlreichen sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Die Definition in der Studie lautete: Überleben ohne Organfunktionsverschlechterung oder hämatologischer Progression (ein kombinierter Endpunkt, der auch Herz- oder Nierenversagen beinhaltet).	<i>Aus den Tragenden Gründen; 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens; S. 9f:</i> <u>Morbidität</u> <i>schwere Organschädigung</i>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sie wurde durch die Kombination mit Daratumumab signifikant verlängert. Der Hazard Ratio liegt bei 0,46. Bei Differenzierung in Abhängigkeit von der Organfunktion zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Daratumumab sowohl bei der hämatologischen als auch bei der kardialen und der renalen Funktion.	Der kombinierte Endpunkt schwere Organschädigung ist operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse: • klinische Manifestation des Herzversagens, definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems, oder einer intraaortalen Ballonpumpe • klinische Manifestation des Nierenversagens, definiert als Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation) Für den Endpunkt schwere Organschädigung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCD. Die Ergebnisse werden insbesondere durch die Komponente klinische Manifestation des Nierenversagens beeinflusst. Das Ausmaß des Effekts wird vor dem Hintergrund der geringen Ereignisraten (1,5 % versus 5,7 %) als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe, Verbesserung bewertet.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</i> Die Symptomatik der Patienten wird in der Studie ANDROMEDA mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und für Zeit bis zur 1. Verbesserung vor. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn, werden für die vorliegende Bewertung die Responderanalysen um ≥ 10 Punkte zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCd für die Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe. Bei den weiteren Symptomskalen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<i>Symptomatik (Einzelitems des EORTC QLQ Ovarian Cancer 28 (OV28), Multiple Myeloma 20 (MY20) und Prostate Cancer 25 (PR25))</i> Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier über die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 hinaus Ergebnisse zu den präspezifizierten EORTC-Einzelitems Kribbeln an Händen und Füßen des EORTC QLQ-MY20, Völlegefühl im Magen/Bauch des EORTC QLQ-OV28 und Schwellung der Beine oder Knöchel des EORTC QLQ-PR25 vor. Die Auswahl der präspezifizierten Einzelitems ist vom pharmazeutischen Unternehmer nachvollziehbar begründet worden. Die Ergebnisse zu den Einzelitems werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und für Zeit bis zur 1. Verbesserung vor. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs und unter

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn, werden für die vorliegende Bewertung die Responderanalysen um ≥ 10 Punkte zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen. Es zeigt sich für keine der vorgelegten Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)</i> Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Responderanalysen mit einer Veränderung um ≥ 15 Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Entsprechend den Ausführungen zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Insgesamt liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCd gegenüber VCd vor, der sich aus dem Vorteil beim Endpunkt schwere Organschädigung ergibt und durch den Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird. In den anderen Symptomskalen sowie in der EQ-5D VAS lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30, der allgemeinen visuellen Analogskala EQ-5D VAS und der SF-36v2-Summenskalen erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer sieht bei Auswertung der mittels EQ-5D VAS erfassten Verbesserung einen Vorteil zugunsten von Daratumumab, ebenfalls bei Dyspnoe. Im IQWiG-Bericht werden keine signifikanten Unterschiede identifiziert.	<i>Aus den Tragenden Gründen; 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens; S. 10:</i> <u>Lebensqualität</u> <i>EORTC QLQ-C30</i> Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der Studie ANDROEMDA zum einen anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Entsprechend den Ausführungen zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Short Form-36 Health Survey (SF-36)</i> Weitere Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Studie ANDROMEDA mittels des Fragebogens SF-36 erhoben. Der psychische Summenscore (MCS) und der körperliche Summenscore (PCS) werden getrennt betrachtet. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Analysen mit einer Veränderung um $\geq 9,4$ Punkte (PCS) und $\geq 9,6$ Punkte (MCS) gegenüber dem Ausgangswert vor. Entsprechend den Ausführungen zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen. Es zeigen sich in den Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung keine statistisch signifikanten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen; sowohl für den PCS als auch für den MCS.
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE-Grad ≥ 3 traten in den beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf, 65,3 vs 60,6%. Die Rate von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, war mit 11,4 vs 9,0% ebenfalls in den beiden Studienarmen gleich. Die vier häufigsten, schweren, unerwünschten Ereignisse waren Lymphozytopenie, Pneumonie, Herzinsuffizienz und Diarrhoe.	<i>Aus den Tragenden Gründen; 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens; S. 11:</i> <u>Nebenwirkungen</u> <i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i> Nahezu alle Patientinnen und Patienten in der Studie ANDROMEDA haben ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt werden nur ergänzend dargestellt. <i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE</i> Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Spezifische UE</i> Im Detail zeigt sich im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + VCD bezüglich des Endpunkts Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE); ein statistisch signifikanter Vorteil liegt hingegen für den Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UE) vor. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich anhand der Gesamtraten zu schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen sowohl ein Nachteil beim Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) als

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		auch ein Vorteil beim Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UE).
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die wesentlichen medizinischen Fragen werden korrekt erfasst. Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.	Die Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	5. Kombinationstherapie Daratumumab wird nicht in Kombination mit anderen, ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.	Die Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6. Diskussion Daratumumab war der erste, zugelassene Anti-CD38-Antikörper. In der finalen Auswertung von ANDROMEDA bestätigt sich der positive Einfluss der Hinzunahme von Daratumumab zu einer etablierten Kombinationstherapie in Bezug auf Patienten-relevante Endpunkte. Zu diskutieren ist: <u>Mortalität</u> Die längere Nachbeobachtungszeit zeigt einen signifikanten und nachhaltigen, positiven Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit. Der in der ersten frühen Nutzenbewertung angedeutete Unterschied zugunsten von Daratumumab nach 12 Monaten hat sich substantiiert. Der Unterschied ist statistisch signifikant. <u>Wirksamkeit in Kombination mit anderen Arzneimitteln</u> Diese Frage ist offen. Der Einsatz von Daratumumab beschränkt sich auf Pat., die für eine Kombinationstherapie mit CyBorD geeignet sind. Bei Kontraindikationen werden andere Therapieregime eingesetzt, für die bisher kein ähnlicher Vorteil für Daratumumab nachgewiesen wurde. Die Kombination CyBorD-Daratumumab ist der neue Standard in der Erstlinientherapie von Pat. mit AL-Amyloidose. Aus klinischer Sicht besteht ein klarer Zusatznutzen, da zusätzlich	Die Äußerungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. <u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, liegen aus der Studie ANDROMEDA Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der Studie wird Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason mit Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) verglichen. Für das Gesamtüberleben zeigt sich in dieser Patientengruppe ein statistisch signifikanter

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zur signifikant höheren Rate kompletter Remissionen eine hohe Rate des Organansprechens erzielt wird; dies ist mit einer Funktionsverbesserung der von der Amyloidose betroffenen Organe gleichzusetzen und wird ja dann auch in ein besseres Gesamt-Überleben übersetzt.	Unterschied zum Vorteil von Daratumumab in Kombination mit VCd im Vergleich zu VCd. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCd beim Endpunkt schwere Organschädigung, der durch einen weiteren Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich auf Basis der vorliegenden Daten insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den Nebenwirkungen ergeben sich anhand der Gesamtraten zu schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Im Detail zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen sowohl ein Nachteil beim Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) als auch ein Vorteil beim Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UE). In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse stehen dem Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben und dem Vorteil im Endpunkt schwere Organschädigung, der durch einen weiteren Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird, keine Nachteile gegenüber. Im Ergebnis stellt der G-BA für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason zur Behandlung der neu diagnostizierten systemischen Leichtketten-(AL-) Amyloidose, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ANDROMEDA. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Hinsichtlich des Endpunkts schwere Organschädigung ergeben sich bewertungsrelevante Unsicherheiten aus den geringen Ereignisraten. Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung als hoch eingestuft. Eine relevante Unsicherheit ergibt sich aus der Frage zur Studienpopulation, ob eine Therapie mit VCd für alle Patientinnen und Patienten der Studie ANDROMEDA die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Literaturverzeichnis

1. Hegenbart U et al.: Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2022. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@_guideline/html/index.html
2. Kyle RA, Linos A, Beard CM et al.: Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. Blood 79:1817-1822, 1992. <http://www.bloodjournal.org/content/79/7/1817>.
3. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ et al.: Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. Blood 114:4957-4959, 2009. DOI:10.1182/blood-2009-07-230722
4. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al.: Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. Am J Hematol 79:319-328, 2005. DOI:10.1002/ajh.20381
5. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC et al.: Daratumumab-based treatment of immunoglobulin-light-chain amyloidosis. N Engl J Med 385:46-58, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2028631](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631)

E. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Daratumumab

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. Juli 2025

von 14.30 Uhr bis 15.07 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson**:

Frau Dr. Huschens

Frau Dr. Höhne

Herr Dr. Sindern

Herr Brand-Weiner

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten**:

Herr PD Dr. Carpinteiro

Herr Dr. Hansen

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)**:

Frau Prof. Dr. Hegenbart

Herr Prof. Dr. Schönland

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Daratumumab bei der neu diagnostizierten systemischen Leichtketten-Amyloidose.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Mai dieses Jahres, zu der wir Stellungnahmen bekommen haben: zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Johnson & Johnson, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Johnson & Johnson müssten anwesend sein Frau Dr. Huschens, Frau Dr. Höhne, Herr Dr. Sindern und Herr Brand-Weiner, für die Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten Herr PD Dr. Carpinteiro – Fragezeichen – und Herr Dr. Hansen, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Hegenbart, Herr Professor Dr. Schönland und Herr Professor Dr. Wörmann sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Das mache ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Sindern, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir bedanken uns zunächst für die Möglichkeit zu einleitenden Worten in dieser Anhörung. Bevor ich zu dem aus unserer Sicht heute wichtigsten Punkt komme, stelle ich Ihnen die Kolleginnen und den Kollegen vor: Aus der Abteilung Marktzugang und verantwortlich für das Dossier sind Frau Dr. Susanne Huschens und Herr Patrick Brand-Weiner. Frau Dr. Anne Höhne ist für alle medizinischen Fragen zu Daratumumab in der AL-Amyloidose zuständig. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung bei Johnson & Johnson in Deutschland.

Die Studie ANDROMEDA, über die wir heute sprechen, hebt sich von allen anderen Daratumumab-Studien ab, weil sie die einzige Studie ist, die wir außerhalb des Multiplen Myeloms durchgeführt haben. Die AL-Amyloidose hat eine gemeinsame pathobiologische Wurzel mit dem multiplen Myelom, zeigt aber ein anderes Erkrankungsbild. Die Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose leiden vor allem an Schädigungen der inneren Organe. Bei den meisten Patienten ist das Herz betroffen, aber oft auch die Niere und die Leber.

In der ersten Bewertung vor vier Jahren hat sich der Zusatznutzen in der Zeit bis zu schweren Organschäden gezeigt. Aber die Frage, ob einer verbesserten Organfunktion auch ein Überlebensvorteil folgt, konnte noch nicht beantwortet werden. Die erneute Nutzenbewertung bestätigt den Zusatznutzen in der Verzögerung schwerer Organschäden und zeigt darüber hinaus im Gesamtüberleben einen signifikanten Vorteil bei einem Hazard Ratio von 0,62. Das 25-Prozent-Quantil der Überlebenskurve wurde im Kontrollarm nach 26 Monaten erreicht. Der Unterschied zum Daratumumab-Arm beträgt damit mindestens dreieinhalb Jahre; denn bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten ist das 25-Prozent-Quantil im Interventionsarm noch nicht erreicht. Der Zusatznutzen in der Reduktion der Mortalität ist beträchtlich, und darin stimmen wir mit dem IQWiG überein.

Das aus unserer Sicht heute wichtigste Thema betrifft die Bewertung der PRO-Endpunkte. Anders als in vielen onkologischen Erkrankungsbildern ist für Patienten mit AL-Amyloidose eine Verbesserung der Symptomatik möglich. Die Verbesserung der Symptomatik ist ein leitlinienkonformes Therapieziel. Weil der Verbesserung der Symptomatik im Anwendungsgebiet der AL-Amyloidose eine hohe Bedeutung zukommt, ist aus unserer Sicht auch die Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik für die Nutzenbewertung ein relevanter Endpunkt.

Die Amyloidablagerungen führen bei den meisten Patientinnen und Patienten zu einer oft rasch fortschreitenden Kardiomyopathie. Patienten jedoch, die ein komplettes kardiales Ansprechen erreichen, können eine Lebenserwartung wie die Normalbevölkerung haben. In der Studie ANDROMEDA sehen wir, dass die Patienten mit komplettem kardialen Ansprechen die Patienten sind, die ein Plateau in der Überlebenskurve zeigen.

Die Kardiomyopathie ist nicht nur eine der Haupttodesursachen, sondern sie hat auch mit vielen belastenden und einschränkenden Symptomen zu tun. Hierunter fällt insbesondere die unter körperlicher Belastung, aber auch bereits bei körperlicher Ruhe auftretende Atemnot, die allgemein mit Müdigkeit und verminderter Leistungsfähigkeit einhergeht. Die Atemnot ist körperlich und psychisch belastend, und sie ist die direkte symptomatische Folge der kardialen Schädigung.

Patienten mit AL-Amyloidose sind bereits stärker von einer Dyspnoe als die Normalbevölkerung betroffen. Das zwingt sie zur Einschränkung und Vermeidung von Aktivität. Daher ist es aus unserer Sicht fraglich, ob die übliche Schweregradzuteilung aufgrund des mit dem EORTC QLQ-C30 gemessenen Wertes zu Baseline in dem Fall anzuwenden ist. Die Dyspnoe ist eines der Hauptsymptome der AL-Amyloidose und für die Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose spürbar und besonders belastend. Daher sind die mit dem EORTC QLQ-C30 gemessenen signifikanten Unterschiede im Endpunkt Dyspnoe für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet relevant und sollten aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Der Verbesserung der Herzfunktion folgt für die Patienten spürbar eine Verbesserung der Dyspnoe. Die Studie ANDROMEDA zeigt in der Zeit bis zur Verbesserung der Dyspnoe einen signifikanten Vorteil der Kombination mit Daratumumab, der aus unserer Sicht für den Zusatznutzen in der Morbidität heranzuziehen ist. Neben dem Vorteil in der Zeit bis zur Verbesserung der Dyspnoe zeigt die Studie auch eine signifikante Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der Dyspnoe. Die Zeit bis eine Verschlechterung eintritt, wird durch Daratumumab um zweieinhalb Jahre verlängert.

Zu dem Vorteil in den PRO kommen, wie eingangs bereits gesagt, der signifikante Vorteil im Gesamtüberleben und der Vorteil in der Zeit bis zu schweren Organschäden. In der Gesamtschau ergibt sich daraus ein beträchtlicher Zusatznutzen. Aus unserer Sicht ist die Aussagesicherheit mit einem Hinweis einzustufen, wie wir in der schriftlichen Stellungnahme dargestellt haben und worauf wir gerne in der anschließenden Diskussion eingehen, wie auch auf alle anderen Fragen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Ich möchte zunächst auf den ersten Punkt eingehen, den Sie adressiert haben, die ANDROMEDA-Studie, und die Kliniker fragen, wie sie beurteilen, dass das IQWiG Unsicherheiten hinsichtlich der Eignung der Patientenpopulation sieht. Diese betreffen, das haben Sie gesehen, die Frage, ob Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason für alle Patientinnen und Patienten eine patientenindividuell geeignete Therapie darstellen. Dabei ist von entscheidender Bedeutung, welche Faktoren aus Ihrer Sicht für diese Therapieentscheidung ausschlaggebend sind bzw. inwieweit die Studie ANDROMEDA diesbezüglich hinreichend repräsentativ ist. Das ist eine wichtige Frage für die Aussagesicherheit. Herr Professor Wörmann, Sie waren der erste, der die Hand gehoben hat.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange kurz an, um das Krankheitsbild einzuordnen: Die AL-Amyloidose war der Hauptgrund, warum wir bei den Leitlinien nicht mehr zwischen benigner und maligner Hämatologie unterscheiden, weil wir gelernt haben, dass das nicht passt. Ganz formal müsste die AL-Amyloidose zu den klassischen oder nicht malignen Erkrankungen gehören, aber sie verhält sich nicht so. Sie hat eine Plasmazellvermehrung, und sie ist hochgradig belastend für die Patienten mit einer sehr belastenden Morbidität. Wir empfehlen explizit, dass solche Patienten in Zentren behandelt werden sollen. Eines der großen Zentren ist Heidelberg. Das sage ich deshalb, weil das Frau Hegenbart und Herr Schönland aufgebaut haben und wesentlich betreiben. Aber wir haben auch Zentren in Essen und in einer Praxis in Hamburg. Das sind die beiden anderen Vertreter, die angemeldet sind. Das Angebot wäre, dass die drei der Reihe nach, auch wenn sie sich nicht trauen, kurz das Krankheitsbild darstellen, weil es ihr Lebensinhalt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Wir können losen, wer beginnt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Hegenbart möchte anfangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Hegenbart möchte anfangen. Ladies first, bitte schön Frau Hegenbart. Dann kommt Herr Schönland und anschließend die anderen. Bitte.

Frau Prof. Dr. Hegenbart (DGHO): Die Leichtketten-Amyloidose ist eine relativ seltene Erkrankung, die eine individuelle Vorgehensweise hat, weil bei der Behandlung insbesondere zu beachten ist, dass die Patienten diese schweren Organschäden haben. Aber die Behandlung fußt auf der Behandlung der Knochenmarkerkrankung. Deshalb wurden im Laufe der Jahre für die Leichtketten-Amyloidose separate dosisreduzierte Therapieschemata entwickelt, die einerseits die Knochenmarkerkrankung gut behandeln konnten, aber auf der anderen Seite auf die eingeschränkte Herz- und Nierenfunktion Rücksicht genommen wurde. Daraus kam das Schema mit diesem Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason zustande, weil das, bevor die ANDROMEDA-Studie begonnen wurde, das absolute Standardschema für die – in Anführungsstrichen – „fitten Patienten“ war.

Das heißt, das sind die Patienten, die entsprechend dem Einteilungsgrad, Mayo-Grad nennen wir das, Grad 1 bis 3a hatten. Das richtet sich dann nach dem NT-ProBNP-Wert unter 8.500. Das waren die Patienten, die fit genug für diese Therapie sind und bei denen die Herzbeteiligung noch nicht zu schwer fortgeschritten ist. Für diese Patienten wurde dies als Standard betrachtet und entschieden, in dem anderen Arm das Daratumumab dazu zu nehmen. Das war das in der Amyloidose-Community akzeptierte Vorgehen für die Etablierung eines neuen Therapieschemas.

Das hat diesen großen Erfolg gezeigt, der schon dargestellt wurde. Abgesehen von diesen PRO, die wir als Experten und Expertinnen betrachten, ist die Organverbesserung das Ziel der Behandlung. Wir können bei der Kombinationschemotherapie, die jetzt Standard geworden ist, sehen, dass sich sowohl die Niere als auch das Herz innerhalb von sechs Monaten von der Funktionsweise her im Vergleich signifikant verbessern, als wenn man nur die Chemotherapie genommen hat. – Ich gebe an Herrn Schönland weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schönland, bitte. – Ich habe gerade klar die Aussage gehört, für die fitten Patienten ist Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason möglicherweise dosisreduziert der Standard of Care. Das war auch das, was in der Community okay ist. Ich habe gefragt: Ist das für alle Patienten die patientenindividuell geeignete Therapie? Wo könnte man die Grenze ziehen? Welche Patienten kommen möglicherweise für das, was wir hier als Dreierkombination haben, doch nicht in Betracht? Das war die Frage, die das IQWiG auch gestellt hat. – Herr Schönland, bitte.

Herr Prof. Dr. Schönland (DGHO): Ich gehe direkt darauf ein: Wie Frau Hegenbart gesagt hat, gibt es diese Stadieneinteilung Mayo 1 bis 3b. Die 3b-Patienten sind in dieser Studie

ausgeschlossen worden. Das sind die Patienten mit dem erhöhten BNP-Wert und der starken Mortalität. Die machen, sage ich einmal, im Schnitt 15 Prozent der Patienten aus. Wenn man das jetzt nimmt, dann sind 85 Prozent der Patienten, die wir sehen, mit Dara oder mit CyBorD gut und normal und nach Standard behandelt. Insofern können wir den Kritikpunkt vom IQWiG im Prinzip nicht nachvollziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Hansen, haben Sie Ergänzungen?

Herr Dr. Hansen (DGAK): Wenn Sie fragen, ob das für alle gilt, kann man klar sagen, für 100 Prozent nicht. Wie Herr Schönland dargestellt hat, ist das im Prinzip die Minderheit mit den hohen Werten. Es gibt auch Expertenerfahrungen, die versuchen, diese Kombinationstherapie mit starker Dosisreduktion einzusetzen, auch bei Patienten darüber hinaus. Aber man kann nicht von der Studie ableiten, dass so etwas geht. Es ist die große Mehrheit, bei der man das gegebenenfalls mit Dosismodifikation ansetzen kann. Dadurch kann man bei der großen Mehrheit diese vorher nicht dagewesenen Remissionsraten hämatologisch und bei den Organverbesserungen feststellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Was würde man bei den Patienten in diesem Dreier-Stadium machen, bei denen diese klassische Dreier-Kombi dosisreduziert nicht anwendbar ist? Wie behandelt man die Patienten? Das nur interessehalber. Kann mir dazu jemand etwas sagen? – Frau Professor Hegenbart.

Frau Prof. Dr. Hegenbart (DGHO): Wir haben gerade die „Onkopedia“-Leitlinie überarbeitet, und es ist klar, dass für diese Patienten im Stadium 3b die Daratumumab-Therapie zusammen mit Dexamethason der neue Standard bei den meisten Patienten sein wird. Es gab von der European Myeloma Net eine prospektive Studie, die ziemlich gute Ergebnisse gezeigt hat. Es gibt keine randomisierte Studie, aber doch kleinere Studien. Da ist heutzutage Daratumumab in Kombination mit einem anderen Medikament der Standard.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht als Ergänzung: Wir fokussieren uns bei den Patienten nicht nur auf die Herzinsuffizienz. Es gibt zum Beispiel auch Patienten mit Neuropathie. Dann ist man nicht gut beraten, denen Bortezomib anzubieten. Dann gibt es Patienten mit Niereninsuffizienz, da würden wir kein Cyclophosphamid anbieten. Das heißt, bei dieser kleinen Gruppe von Patienten, die dafür nicht geeignet sind, schauen wir uns sehr differenziert an, wie das individuelle Krankheitsmuster ist. Deshalb sind wir wahrscheinlich etwas zögerlich, einen Standard aus der Tasche zu ziehen. Das dürfen wir eigentlich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen der Bänke, der Patientenvertretung und des IQWiG? – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung): Zu dem Themenkomplex noch einmal: Es steht die Frage im Raum, ob nicht auch ein Teil der Patienten hochdosistherapiegeeignet gewesen wäre und ob eventuell die Patienten mit dieser Veränderung (11;14) Translokation eine andere Behandlung bekommen. Vielleicht können Sie dazu ausführen, weil das hier auch eine Rolle spielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Frau Professor Hegenbart, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Hegenbart (DGHO): Bei der Hochdosistherapie gibt es verschiedene Kriterien. Es wurde bei der Studie geprüft, ob die Patienten geeignet sind. Wir kommen seit der Einführung von Daratumumab immer weiter weg von der Hochdosistherapie, weil das für die Patienten ein sehr belastendes und nebenwirkungsreiches Verfahren ist, wenn sie eine Amyloidose haben, weil das viele Nebenwirkungen haben kann. Deshalb war es bei der Studie ein Ausschlusskriterium. Wenn der Patient für Hochdosistherapie geeignet war, konnte der damals nicht in die Studie eingeschlossen werden.

Zum Venetoclax: Bei Translokation t(11;14) ist es so: Das ist heute in den Leitlinien eine empfohlene Rezidivtherapie. Das macht ungefähr 50 Prozent der Patienten aus. Allerdings ist das Off-Label, sodass wir das jedes Mal bei der Krankenkasse beantragen, weil es bisher offiziell für multiples Myelom nicht zugelassen wurde. Wir schreiben dann Anträge. Aber das wäre die Zweitlinientherapie, nicht die Erstlinientherapie. Das ist ein anderes Thema, aber ein sehr gutes Medikament. Aber das können wir nicht in der Erstlinientherapie anwenden. Dafür gibt es keine prospektiven Daten, sondern wir haben die prospektiven Daten im Moment ausschließlich für Daratumumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt unmittelbar dazu Herrn Brand-Weiner vom pharmazeutischen Unternehmer und danach Herrn Professor Schönland. Herr Brand-Weiner, bitte schön.

Herr Brand-Weiner (Johnson & Johnson): Sie haben nach der Hochdosistherapie gefragt. Wir wollen noch quantifizieren, wie viele Patienten in der ANDROMEDA-Studie tatsächlich eine Hochdosistherapie mit anschließender ASZT erhalten haben. Es gab insgesamt 44 Patienten, die eine ASZT protokollkonform erhalten haben, davon 20 Patienten eine ASZT als Erstlinientherapie und 24 Patienten als Folgetherapie in einer späteren Linie. Darüber hinaus gab es insgesamt 15 Patienten, die aufgrund einer ASZT einen Therapieabbruch hatten, beispielsweise weil sie diese ASZT innerhalb der ersten sechs Studienzyklen erhalten haben. Diese 15 Patienten könnten jedoch auch so interpretiert werden, als ob sie diese ASZT als Erstlinientherapie erhalten haben. Diese 15 Patienten werden allerdings nicht zu den protokollkonformen ASZT-Gaben gezählt, aber zu der ITT-Population von insgesamt 388 Patienten. Die Zahlen finden Sie im eingereichten Dossier und in der schriftlichen Stellungnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Brand-Weiner. – Herr Professor Schönland, bitte.

Herr Prof. Dr. Schönland (DGHO): Ich wollte ergänzen, dass es heutzutage so gesehen wird, dass die Hochdosistherapie ein effektives Verfahren ist. Aber dies wird Patienten nur angeboten, wenn sie nicht gut genug auf die Erstlinientherapie mit Dara/CyBorD angesprochen haben, wie es Frau Hegenbart gesagt hat, im Prinzip als Zweitlinientherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schönland. – Frau Holtkamp, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung): Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Broicher von der KBV. Bitte.

Herr Broicher (KBV): Ich habe eine kurze Nachfrage zu der Hochdosistherapie gefolgt von Stammzelltransplantation. Der pU hat ausgeführt, dass das in einigen Ländern nicht durchgeführt wird, zum Beispiel in Belgien, China, Dänemark, Frankreich, Griechenland, Israel und Mexiko. Der Grund dafür ist auch, dass es eine zu intensive Therapie ist. Könnten die Kliniker kurz ausführen, was die Begründung dafür ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Broicher. – Herr Professor Schönland und Herr Dr. Hansen haben sich gemeldet. Herr Schönland, bitte.

Herr Prof. Dr. Schönland (DGHO): Es gibt eine randomisierte Studie, die eine konventionelle Therapie gegen eine Hochdosistherapie vergleicht. Die ist schon sehr alt, über 20 Jahre. Sie hat keinen Vorteil für diese Hochdosistherapie gezeigt. Die Nebenwirkungen dieser Hochdosistherapie sind viel stärker. Deshalb hat es Länder gegeben, die den Patienten seit Langem zumindest in der Erstlinientherapie keine Hochdosistherapie angeboten haben. So kam das im Prinzip zustande. Es hat nie eine randomisierte Studie danach gegeben, die einen echten Vorteil für die Hochdosistherapie gezeigt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schönland. – Herr Dr. Hansen, bitte.

Herr Dr. Hansen (DGAK): Auf diese Studie wollte ich auch verweisen. Das ist eine der wenigen randomisierten Studien bisher. Sie wurde ein wenig kritisiert, weil damals die Patienten in dem Hochdosistherapiearm zu einem relevanten Teil nicht die Hochdosistherapie bekommen haben. Zudem haben die Zentren mit wenig Erfahrung in der Hochdosistherapie durchgeführt. Insgesamt gibt es einige Länder, wie schon erwähnt, die daraus den Schluss gezogen haben, keine Hochdosistherapie zu machen.

Warum das unterschiedlich gehandhabt wird, daraus könnte man damals den Schluss gezogen haben, dass es auf eine bessere Selektion, auf die Erfahrung in den Zentren ankommt und dass dadurch in vernünftig selektierten Fällen trotzdem die Hochdosistherapie in bestimmten Szenarien noch eine Rolle spielt. Dadurch sind die Unterschiede zustande gekommen, dass es nicht in allen Ländern gleich läuft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Hansen. – Frau Professor Hegenbart, bitte.

Frau Prof. Dr. Hegenbart (DGHO): Ich wollte ergänzen, dass es vor zwei Jahren von der Internationalen Fachgesellschaft für die Amyloidose eine neue Empfehlung für die Hochdosistherapie gab. Eigentlich war die USA immer Vorreiter, gerade Mayo Clinic Boston. Das sind die großen Zentren in den USA, die seit Jahrzehnten die Hochdosistherapie propagiert haben. Aber nachdem die ANDROMEDA-Studie beendet war, hat man sich selbst von diesen großen Zentren zurückgenommen und gesagt, wenn Patienten nach sechs Zyklen Dara/CyBorD eine komplette Remission mit Organansprechen erreichen, brauchen die keine Hochdosistherapie mehr zu bekommen.

Da ist ein richtiger Sinneswandel eingetreten, sodass das heutzutage dadurch viel seltener eingesetzt wird. Wir untersuchen die Patienten nach den sechs Zyklen intensiv mit Knochenmarkpunktionen und entscheiden dann, ob es in der Erhaltungstherapie normal weitergeht, wie es in der Studie gemacht wurde, oder ob man zu diesem Zeitpunkt noch eine Hochdosistherapie machen kann. Wie schon die Vorredner gesagt haben, es ist noch nicht ganz weggefallen, aber die Häufigkeit ist doch nur noch ein Drittel oder ein Viertel von dem, was wir noch vor fünf bis zehn Jahren an Hochdosistherapie gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Hegenbart. – Herr Broicher, ist die Frage beantwortet?

Herr Broicher (KBV): Die ist beantwortet. Ich habe noch eine weitere.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Broicher (KBV): Ich wollte die Kliniker fragen, ob sie zu der Verbesserung der Organfunktionen ausführen könnten. Ich würde davon ausgehen, dass diese Ablagerungen im Laufe der Zeit abgebaut werden und wenn das zu einem ausreichenden Maß passiert, dass sich auch die Funktion der betroffenen Organe wieder verbessern könnte. Ist das richtig? Könnten Sie dazu ausführen, wie lange das dauert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe Herr Schönland hat sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schönland (DGHO): Vielen Dank für diese Frage, die auch in der Community immer stark diskutiert wird. Es gibt zwei Schädigungsmuster bei der Leichtketten-Amyloidose. Das ist die Ablagerung, das Amyloid selbst. Da gibt es einen gewissen Masseneffekt im Organ, aber es gibt auch eine direkt toxische Wirkung dieser Leichtketten, während sie noch nicht abgelagert sind. Dieser Effekt, dieser toxische Direkteffekt auf Muskel- und Nierenzellen, wird durch die Chemotherapie sehr schnell weggenommen, so schnell diese Leichtketten durch eine effektive Chemotherapie verschwinden können. Daher rührt es auch, dass in der ANDROMEDA-Studie bereits nach drei und sechs Monaten Nierenfunktionsverbesserungen

und Herzfunktionsverbesserungen messbar durch die kardialen und renalen Biomarker zustande kommen.

Hier gehen wir nicht davon aus, dass das Amyloid bereits weggegangen ist, sondern hier ist es die Erklärung dafür, dass der direkt toxische Effekt dieser Leichtketten im Blut auf die Nieren- und Herzzellen weggeht. Daher kommt die subjektiv schnelle Verbesserung, aber auch die Biomarker, die man im Blut messen kann, werden verbessert.

Inwieweit der Körper in den nächsten Jahren Amyloid abbauen kann und wie lange das dauert, ist nicht sonderlich gut untersucht. Wir wissen nicht, ob das wirklich notwendig ist, um eine weitere Funktionsverbesserung oder vielleicht eine Funktionsnormalisierung herzustellen. Was wir aber wissen, ist: Wenn sich diese Biomarker normalisieren, also wieder zu den gesunden zurückgehen, dann ist die Lebenserwartung für diese Patienten annähernd so gut wie eine gematchte altersadaptierte Vergleichskohorte. Insofern: Die Biomarker sind bei dieser Erkrankung sehr wichtig und haben einen hohen prognostischen Wert für diese Erkrankung, was man hier gesehen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schönland. – Herr Dr. Hansen hat sich auch gemeldet. Bitte schön.

Herr Dr. Hansen (DGAK): Ich kann noch ergänzen, dass ein Zusammenhang von der Tiefe der hämatologischen Remission in Bezug auf die Chance oder die Rate an Organfunktionsverbesserungen hergestellt wurde. Je weiter das Amyloid-Vorläufer-Protein, also die toxischen Leichtketten, entfernt wurden, quasi einer Komplettremission entsprechen – das wird auch außerhalb der Routine-MRD-Diagnostik teilweise aus Knochenmark gemacht, um noch tiefer zu sehen –, desto höher ist die Chance, das weiß man im Prinzip schon, dass sich die Organe erholen können.

Das ist der Grund in der ANDROMEDA-Studie gewesen, weil wir da eine hohe Rate an Komplettremissionen hatten. Das war meines Wissens eine bisher nicht gesehene Rate an Organverbesserungen. Es kann aber, wie Sie angesprochen haben, im Einzelfall individuell sehr unterschiedlich sein, wie lange es dauert, bis die Verbesserungen eintreten. Teilweise gibt es bestimmte Analysen, dass man nach sechs, zwölf, 24 Monaten schaut und teilweise die Organfunktionsverbesserungsraten immer noch weiter nach oben gehen, natürlich vorausgesetzt eine anhaltende tiefe hämatologische Remission.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Hansen. – Haben Sie Ergänzungen, Frau Hegenbart oder Herr Wörmann, oder ist alles gesagt? – Ich sehe, alles okay. Danke schön. – Frage an Sie, Herr Broicher, sind Ihre Fragen beantwortet oder haben Sie noch weitere?

Herr Broicher (KBV): Es ist alles beantwortet. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar, danke. – Dann kommt als nächste Frau Wilden vom GKV-SV. Frau Wilden, Sie haben das Wort.

Frau Wilden (GKV-SV): Wir haben zwei Fragen. Die erste richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben Patientenzahlen für das gesamte Anwendungsgebiet von Daratumumab eingereicht, aber nicht für die hier betrachtete Teilpopulation. Wir möchten gern wissen, ob Sie hierfür bitte Gründe benennen könnten. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Brand-Weiner, bitte.

Herr Brand-Weiner (Johnson & Johnson): Die Datenlage dazu ist begrenzt. Wir haben die Epidemiologie parallel zur Erstbewertung im Jahr 2021 und eine Literaturrecherche durchgeführt. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Amyloidose-Patienten für VCd geeignet ist. Das ist auch im Laufe der Diskussion klar geworden. Es wurden 85 Prozent genannt, die für VCd geeignet sind bzw. für die D-VCd empfohlen wird. Es wird

lediglich bei vorliegender Polyneuropathie oder bei Patienten mit Mayo-3b eine andere Therapie empfohlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Brand-Weiner. – Frau Wilden, Nachfrage?

Frau Wilden (GKV-SV): Ja, vielen Dank. Das geht schon in die Richtung meiner nächsten Frage, die sich an die Klinikerinnen und Kliniker richtet. So wie ich es verstanden habe, kommen circa 85 Prozent für diese neue Therapie infrage, und die Hochdosistherapie ist eher nachrangig zu betrachten. Was wären konkrete Faktoren, weshalb man sich gegen diese neue, bessere Therapie mit Dara/Cyclo/Bortezomib/Dexamethason entscheidet? Die genauen Faktoren würden uns interessieren. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte antworten? – Ich sehe Frau Professor Hegenbart als erste.

Frau Prof. Dr. Hegenbart (DGHO): Einen Teil davon hat Herr Wörmann schon genannt. Von diesem Schema weichen wir ab, wenn der Patient eine schmerzhafte Polyneuropathie hat. Wir wissen von Bortezomib, dass es, auch wenn es nur einmal in der Woche gegeben wird, eine Polyneuropathie doch sehr schnell verschlechtern könnte und langanhaltend ist, was die Lebensqualität der Patienten sehr einschränkt. Deshalb geben wir das Bortezomib bei schmerzhafter Polyneuropathie nicht.

Bei Patienten, die bereits eine hochgradig eingeschränkte Nierenfunktion haben, würden wir auch das Cyclophosphamid weglassen, weil das eine stärkere Toxizität hat. Aber aus der Alltagserfahrung kann man sagen, dass alle Patienten mit diesen zwei Einschränkungen, die im Stadium 3a sind, dieses Dara/CyBorD bekommen können. Dagegen gibt es sonst keinen Grund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Hegenbart. – Herr Schönland, Herr Hansen und Herr Wörmann, Haken dran, auch so?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Hegenbart ist sehr überzeugend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann nehmen wir das hin. Ich sehe, dass Herr Hansen auch keine Regung zeigt, also damit einverstanden ist. Frau Müller hat dazu konkret eine Nachfrage, danach hätten Sie wieder das Wort, Frau Wilden. Frau Müller, KBV.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich habe kurz eine Nachfrage an Sie, Frau Professor Hegenbart, zu dem, was Sie ausgeführt haben, die Patienten, für die diese aktuell zu bewertende Dara-Combi und, denke ich, der in der Studie angesetzter Komparator nicht infrage kommt, Polyneuropathie und sehr schlechte Nierenfunktion. Ich nehme an, Sie können das nicht genau sagen, aber können Sie orientierend für uns ungefähr sagen, wie viele Patienten das in dem zugelassenen Anwendungsgebiet betrifft? Oder jemand anderes von den Experten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hegenbart.

Frau Prof. Dr. Hegenbart (DGHO): Das kann ich schon beantworten. – Das wird überschlagen circa 10 bis 15 Prozent der Patienten ausmachen, die nicht die Viererkombination bekommen können, sondern eine Dreierkombination. Ganz selten kann auch einmal beides zutreffen. Dann ist es nicht in der Fülle anwendbar. Aber ich würde sagen, 15 Prozent der Patienten haben bei Diagnosezeitpunkt eine bereits schwer eingeschränkte Nierenfunktion oder eine schmerzhafte Polyneuropathie. Das hängt damit zusammen, dass die Diagnose oft sehr spät gestellt wird und zum Beispiel die Niere durch die Erkrankung schon sehr stark geschädigt ist. Daratumumab hat diese Nebenwirkung an den Organen nicht, sodass das im Prinzip die Basis ist. Das ist das wichtigste Medikament. Jeder Patient kann Daratumumab bekommen. Dann kann man schauen, ob man die Viererkombination geben kann oder wo man Abstriche machen muss, um die bestmögliche hämatologische Remission zu erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war das, was Herr Wörmann adressiert hat. Das ist im Einzelfall patientenindividuell. So habe ich Sie verstanden, Herr Wörmann. Frau Müller, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller (KBV): Ja, herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wilden, ist Ihre Frage beantwortet? Haben Sie weitere Fragen?

Frau Wilden (GKV-SV): Es ist alles beantwortet. Ich habe keine weiteren Fragen, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Ich gebe Ihnen, Herr Dr. Sindern, wieder das Wort um Ihre Sicht der letzten 35 Minuten noch einmal darzustellen.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Vielen Dank. Das mache ich sehr gerne. Ich glaube, wir hatten vor allen Dingen zwei Themen. Die eine Frage war, für welche Patienten im Anwendungsgebiet VCd der Standard war, für welche Patienten VCd infrage kommt. Wir haben gehört, dass das der Großteil der Patienten ist. 85 Prozent wurden genannt, und 10 bis 15 Prozent sind nicht geeignet.

Der zweite wichtige Punkt war, dass in diesem Indikationsgebiet eine Verbesserung möglich ist. Das war der Punkt, den ich eingangs genannt hatte, der aus unserer Sicht sehr wichtig ist. Es gibt in der Studie zahlreiche klinisch wichtige Endpunkte zum kardialen Ansprechen. Sie sehen sehr eindrucksvoll, die Patienten mit einem kompletten kardialen Ansprechen sind die, die in der Überlebenskurve ein Plateau haben. Symptomatisch zeigt sich die Verbesserung in der Zeit bis zur Verbesserung der PRO. Aus unserer Sicht ist die Zeit bis zur Verbesserung der Dyspnoe hier im Anwendungsgebiet anzuerkennen.

Der große Vorteil zeigt sich aber in dieser Rebewertung vor allem im Gesamtüberleben, das unter dieser Kombination deutlich verlängert wird, weshalb D-VCd heute im Anwendungsgebiet der Therapiestandard ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sindern, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Herrn Wörmann, Frau Hegenbart, Herrn Schönland und Herrn Hansen, die uns als klinische Experten zur Verfügung standen. Wir werden das zu diskutieren haben, was hier besprochen worden ist. An dieser Stelle kann ich diese Anhörung beenden. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:07 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**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: 2024-B-307-z Daratumumab

Stand: Februar 2025

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

Daratumumab

[Behandlung der neu diagnostizierten Leichtketten-Amyloidose]

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 Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet".
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	- autologe Stammzelltransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (§ 35a SGB V): - Daratumumab (in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason) Beschluss vom 20. Januar 2022
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)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab L01FC01 Darzalex	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet</u> <u>Leichtketten-(AL)-Amyloidose</u> DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose.
Neben Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason liegen keine weiteren Zulassungen vor.	

Quelle: AMIce-Datenbank; Fachinformation

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-307z (Daratumumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. Januar 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien	19
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	22
Referenzen	24

Abkürzungsverzeichnis

AEs	Adverse events
AL	Leichtketten (amyloidosis)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DARA IV	intravenous daratumumab
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HCT	Hematopoietic Cell Transplantation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Infusion-related reactions
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PR	Partial response rate
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLCA	Systemic Light Chain Amyloidosis
TRIP	Turn Research into Practice Database
VGPR	very good partial Response
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *AL-Amyloidose* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.12.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 285 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 Referenzen 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 zwei Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten CR identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Sun C et al., 2022 [2].

Efficacy and safety of intravenous daratumumab-based treatments for AL amyloidosis: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The objective of this systematic review and meta-analysis was to investigate the efficacy and safety of DARA IV for AL amyloidosis.

Methodik

Population:

- patients with AL amyloidosis
- no limitation on:
 - age, gender, ethnicity
 - prior lines of therapy
 - Mayo stage
 - comorbidity

Intervention/Komparator:

- DARA IV-based therapy

Endpunkte:

- very good partial response or better response ($\geq$ VGPR) rate, defined as CR or VGPR
- Partial response rate (PR)
- Overall response rate (ORR)
- PFS
- OS
- Rates of $\geq$ 5% grade 3 or 4 adverse events (AEs)
- Rates of infusion-related reactions (IRRs).

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, EMBASE, Cochrane Library and Web of Science
- from the database inception to June 17, 2021
- To supplement the electronic searches, reference lists of included studies was checked for relevant studies to identify additional published or unpublished materials (grey literature).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 46 eligible publications from 30 study populations
- 5 cohort studies
- 25 single-arm studies

- 977 patients

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 Summary information of the characteristics of participants from included studies contributing to statistical analyses

Characteristics	No. of patients, or range of median
Gender, n (%) (n _{total} = 888)	
Male	557 (62.7)
Female	331 (37.3)
Age (years) (n _{total} = 736)	
Range	34–91
Newly diagnosed or relapsed/refractory, n (%) (n _{total} = 997)	
Newly diagnosed	28 (2.8)
Relapsed/refractory	489 (49.0)
Mixed population	254 (25.5)
Not reported	226 (22.7)
AL isotype, n (%) (n _{total} = 441)	
λ	387 (87.8)
k	54 (12.2)
Mayo 2004 Stage, n (%) (n _{total} = 303)	
I	49 (16.2)
II	123 (40.6)
III	50 (16.5)
IIIA	60 (19.8)
IIIB	21 (6.9)
Mayo 2012 Stage, n (%) (n _{total} = 109)	
I	14 (12.8)
II	36 (33.0)
III	33 (30.3)
IV	26 (23.9)
Involved organs, n (%) (n _{total} = 936)	
Heart	688 (74.3)
Kidney	560 (60.5)
Liver	76 (8.2)
Others*	34 (3.7)
eGFR (mL/min/m ²) (n _{total} = 330)	
Range of median	34–73
dFLC (mg/L) (n _{total} = 711)	
Range of median	34.5–276.9

dFLC difference between the involved and uninvolved light chain,
eGFR epidermal growth factor receptor

* Pulmonary, tongue, bone marrow, muscle, spleen, upper aerodigestive tract

Ref numbe r	Study ID	Country	Centr e	Newly diagnosed or relapsed	Total sampl e size, n	Gender , n	May o Stage 2012 n	Type of AL, n	Age (years) Media (range)	Involved organs, n	eGFR (mL/min / m ²)	dFL C (mg/L) Media (range)	Lines of therap y Media (range)	Interventio n	n of infusions Median (range)	Outcom e
22	Abeykoon 2018	USA	Single	Relapsed and/or refractory	Arm 1: 22	NR	I: 2 II: 7 III: 7 IV: 4	NR	NR	Heart: 14 Kidney: 11 Liver: 2	NR	70 (10– 700)	4 (2–6)	Dara ± dex	8.0 (2–24)	HR OR SUR AE
					Arm 2: 22	NR	I: 1 II: 12 III: 5 IV: 2	NR	NR	Heart: 13 Kidney: 11 Liver: 1	NR	101 (6– 3010)	4 (2–9)	Mixed*	8.0 (2–24)	HR OR SUR AE
22–24	Chung 2020	USA	Single	NR	72	Male: 44 Female: 28	2004 I: 10 II: 37 IIIA: 12 IIIB: 5	λ: 54 k: 18	67 IQR (60– 72)	Heart: 57 Kidney: 47 Liver: 5 Heart and kidney: 35	NR	34.5 IQR (18– 107)	3 IQR (2–4)	Dara ± dex	24 weeks + a maintenanc e dose Q4W	HR OR SUR AE
25–26	Cohen 2020	UK	NR	Relapsed/refractor y	53	Male: 34 Female: 19	2004 I: 11 II: 19 IIIA: 18 IIIB: 5	λ: 36 k: NR	68 (42– 85)	Heart: 39 Kidney: 30 Liver: 14	51.5 (15– 90)	78.9 (0.3– 4897)	4 (2–5)	Dara ± dex	NR	HR OR SUR AE
27	Dima 2020	USA	Single	NR	40	Male: 22 Female: 18	NR	NR	66 (35– 80)	Heart: 30 Kidney: 20 Other: 12	NR	NR	1: 10 2–3: 15 >3: 15	Dara ± dex + McAb	NR	HR OR SUR AE

28	Fazio 2019	Italy	Single	Relapsed/refractory	46	Male: 27 Female: 19	NR	NR	62 (34–79)	Heart: 33 Kidney: 31	NR	NR	4 (2–10)	Mixed	NR	HR OR SUR AE
29–30	Godara 2019	USA	Single	N + R	Arm 1: 9	Male: 4 Female: 5	2004 II: 3 III: 5	λ: 8 k: 1	68 (52–75)	Heart: 8 Kidney: 4	NR	NR	4 (2–6)	Dara ± dex + McAb	258 (47–637) days	HR OR SUR AE
					Arm 2: 10	Male: 8 Female: 2	2004 I: 0 II: 10 III: 0	λ: 7 k: 3	66.5 (54–74)	Heart: 7 Kidney: 8	NR	NR	2 (2–4)	Dara ± dex	NR	HR OR SUR AE
31–32	Gounot 2020	France	Single	N + R	25	Male: 18 Female: 7	2004 I: 0 II: 0 III: 25	λ: 20 k: NR	65 (52–83)	Heart: 25 Kidney: 12 Liver: 2 Pulmonary: 1	34.8 (10.5–76.5)	108.6 (37.6–1100.7)	2 (1–5)	Mixed	4 (0.25–11)	HR OR SUR AE
34–35	Jeryczynski 2021	Austria	Single	Newly diagnose	Arm 1: 7	Male: 5 Female: 2	I: 1 II: 1 III: 1 IV: 4	λ: 7 k: 0	71.8 (49–80.7)	Heart: 6 Kidney: 4 Other: 1	NR	276.9 (100.6–2924.4)	1	Dara ± dex	16 (3–21)	HR OR
					Arm 2: 7	Male: 4 Female: 3	I: 1 II: 1 III: 2 IV: 3	λ: 5 k: 2	62.7 (47.8–80.3)	Heart: 5 Kidney: 5 Other: 1	NR	223.5 (21–954.6)	1	Mixed	16 (3–21)	HR OR
36	Kastritis 2019	NR	NR	NR	23	NR	NR	λ: 19 k: NR	NR	NR	NR	NR	NR	Dara ± dex	4	HR

37–38	Kaufman 2017	USA	Single	Refractory diagnose	25	Male: 17 Female: 8	2004 I: 4 II: 11 III: 10	NR	66 (50–76)	Heart: 18 Kidney: 17	47(10–90)	74 (4–280)	4 (2–6)	Dara ± dex	12 (3–35)	HR SUR AE
39	Kennedy 2020	USA	Single	Newly diagnose	14	Male: 7 Female: 7	2004 I: 1 II: 2 III: 11	λ: 7 k: NR	69 (45–87)	Heart: 14 Kidney: 14	NR	NR	1	Mixed	5 (1–14)	HR OR AE
40–41	Khoury 2018	USA	Multi	Relapsed	20	Male: 10 Female: 10	NR	NR	67 (40–88)	Heart: 10 Kidney: 7 Tongue: 4	NR	88.7 (13.8–680)	4 (2–11)	Dara ± dex	17 (6–34)	HR SUR AE
42–43	Kimmich 2020	Germany	Multi	N + R	Arm 1: 106	Male: 73 Female: 33	NR	λ: 90 k: NR	65 (36–81)	Heart: 88 Kidney: 67 Liver: 15	51.5 (12–126)	236 (22–9600)	3 (2–8)	Dara ± dex	14 (2–35)	HR OR SUR AE
					Arm 2: 62	Male: 33 Female: 29	NR	λ: 47 k: NR	60 (38–79)	Heart: 54 Kidney: 40 Liver: 15	53.5 (11–106)	247 (0–2237)	2 (2–8)	DVd	14 (1–29)	HR OR SUR AE
44	Kimmich 2021	Germany	Multi	NR	44	Male: 31 Female: 13	NR	NR	62 (50–80)	Heart: 34 Kidney: 26 Liver: 3	NR	102 (0–3394)	2: 27 3: 11 4: 6	DRd	17 (2–38)	HR OR SUR AE

45	Kleman 2019	USA	Multi	N + R	42	Male: 26 Female: 16	I–II: 18 III–IV: 24	NR	67 (42–91)	Heart: 32 Kidney: 18	NR	NR	2 (1–8)	Mixed	6.8 (0–22) months	SUR
16	Lecumberri 2020	Spain	Multi	Relapsed/refractory	38	Male: 23 Female: 15	I: 6 II: 9 III: 12 IV: 10	NR	NR	Heart: 29 Kidney: 28	NR	150 (6–2389)	3 (2–9)	Mixed	18 (1–38)	HR OR SUR AE
46–47	Lee 2019	USA	NR	Relapsed/refractory	17	NR	NR	NR	NR	Heart: 11 Kidney: 12	34 (0–98) n = 12*	NR	4 (2–6)	Dara ± dex	NR	HR OR SUR
48	Lee 2018	USA	NR	Relapsed/refractory	10	Male: 8 Female: 2	NR	NR	67 (38–75)	Cardiac/Renal GI/Lung and/or bone marrow	NR	NR	2	Mixed	5 (1–9)	HR OR AE
49–50	Milani 2020	Italy	Multi	Relapsed/refractory	72	Male: 45 Female: 27	NR	NR	62 (37–79)	Heart: 49 Kidney: 49 Liver: 3	NR	118 IQR (55–1099)	3 (2–10)	Mixed	28 (Living patients)	HR OR SUR AE
51	Ozga 2019	USA	Single	NR	20	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Dara ± dex	NR	HR SUR
52	Pick 2018	Israel	Single	Refractory diagnose	4	Male: 2 Female: 2	NR	λ: 2 κ: 2	58 (51–75)	NR	NR	NR	6 (2–10)	Mixed	NR	HR AE

17	Rahel 2019	Swiss	Multi	Relapsed/refractory	10	Male: 8 Female: 2	I: 0 II: 3 III: 5 IV: 2	NR	62.3 (39.7–73.2)	Heart: 10 Kidney: 6	73 (25–108)	191 (40–1382)	4 (2–6)	Dara ± dex	18 (8–23)	HR OR AE
53	Ratermann 2019	USA	Single	Newly diagnose	Arm 1: 2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1	DCd	NR	HR
				Relapsed/refractory Relapsed/refractory	Arm 2: 2 Arm 3: 1	NR NR	NR NR	NR NR	NR NR	NR NR	NR NR	NR NR	NR NR	DRd Dara ± dex	NR NR	HR HR
54	Riva 2019	Italy	Single	Refractory diagnose	10	Male: 6 Female: 4	NR	λ: 9 k: 1	63.2 (53–77)	Heart: 2 Kidney: 1 Heart and renal: 6	<50: n = 4	4640 (280–23530)	≥ 2	Dara ± dex	NR	HR AE
55	Rosko 2019	USA	NR	NR	27	Male: 15 Female: 12	NR	NR	72	Heart: 17 Kidney: 14	NR	NR	NR	Dara ± dex	NR	AE
2, 33, 56–57	Roussel 2020	14 centers# and Italy	Multi	Refractory diagnose	40	Male: 25 Female: 15	2004 I: 11 II: 10 IIIA: 19	λ: 30 k: NR	69 (45–83)	Heart: 24 Kidney: 26 Liver: 4	NR	164 IQR (112–334)	4 IQR (2.75–4)	Dara ± dex	≥ 6 cycles 82.5% patients	HR OR SUR AE

58–60	Santhorawal a 2020	USA	Single	Refractory diagnose	22	Male: 16 Female: 6	NR	λ: 17 k: NR	63 (42– 83)	Heart: 14 Kidney: 15	58 (20–112)	80.7 (2.9– 854)	3 (2–8)	Dara ± dex	31 (7–34)	HR OR SUR AE
61	Shragai 2020	Israel	Multi	Relapsed/refractor y	49	Male: 30 Female: 19	NR	λ: 29 k: 20	62 (47– 90)	Heart: 35 Kidney: 28 Liver: 7 Other: 6	NR	134 IQR (68– 279)	2 (2–7)	Mixed	8 (1–28)	HR OR SUR AE
62	Sidiqi 2019	USA	Single	Refractory diagnose	9	Male: 6 Female: 3	I: 3 II: 3 III: 1 IV: 1	NR	65 (51– 73)	NR	NR	NR	≥ 2	Unclear (Dara based)	10.2 month	HR SUR
63–64	Wyngaert 2019	France	Multi	Relapsed/refractor y	15	Male: 10 Female: 5	NR	λ: NR k: 7	60 IQR (47– 67)	Heart: 10 Kidney: 9 Liver: 5 Spleen 2 UAT: 4 Lung: 2 Muscle: 1	37 IQR (35–48)	121 IQR (69– 967)	3 (2–6)	Dara ± dex	12 (0.25–19)	HR OR SUR AE

Notes:

AE = adverse event; Dara ± dex = Daratumumab ± Dexamethasone, Dara + McAb = Daratumumab + NEOD001, DVd = Daratumumab + Bortezomib + Dexamethasone, DRd = Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone, DCd = Daratumumab + Cyclophosphamide + Dexamethasone, eGFR = estimated glomerular filtration rate, HR = hematologic response, IQR = interquartile range, N + R = newly diagnosed and relapsed, NR = not reported, OR = organ response, SUR = survival

*Mixed Daratumumab-based treatments indicate there were more than one kind of daratumumab-based treatment in the study (daratumumab may be combined with dexamethasone, bortezomib, lenalidomide, pomalidomide, cyclophosphamide, ixazomib, carfilzomib, etc.)

Qualität der Studien:

Study ID		Abeykoon 2018	Chung 2020	Cohen 2020	Dima 2020	Fazio 2019	Godara 2019	Gounot 2020	Jeryczynski 2021	Kastritis 2019	Kaufman 2017
Question/objective	· Study question or objective clearly stated	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Participants	· Eligibility/selection criteria for the study population prespecified and clearly described	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes
	· Participants in the study representative of those who would be eligible for the test/service/intervention in the general or clinical population of interest	Yes	Yes	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	NR	Yes	Yes
	· All eligible participants that met the prespecified entry criteria enrolled	Yes	Yes	Yes	NR	NR	Yes	Yes	NR	Yes	Yes
	· Sample size sufficiently large to provide confidence in the findings	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD
	· Test/service/intervention clearly described and delivered consistently across the study population	Yes	Yes	Yes	NA	NA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Outcomes	· Outcome measures prespecified, clearly defined, valid, reliable, and assessed consistently across all	Yes	Yes	Yes	CD	NA	Yes	Yes	Yes	Yes	No

	study participants										
	·People assessing the outcomes blinded to the participants' exposures/interventions	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	·Loss to follow-up after baseline 20% or less, those lost to follow-up accounted for in the analysis	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No
Statistical analysis	·Statistical methods examine changes in outcome measures from before to after the intervention, statistical tests done that provided p values for the pre-to-post changes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	·Outcome measures of interest taken multiple times before the intervention and multiple times after the intervention (i.e., did they use an interrupted time-series design)	No	No	No	No	No	Yes	No	No	Yes	No
	·Intervention was conducted at a group level (e.g., a whole hospital, a community, etc.) did the statistical analysis take into account the use of individual-level data to determine effects at the group level	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Study ID		Abeykoon 2018	Chung 2020	Cohen 2020	Dima 2020	Fazio 2019	Godara 2019	Gounot 2020	Jeryczynski 2021	Kastritis 2019	Kaufman 2017
Question/objective	·Study question or objective clearly stated	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Participants	·Eligibility/selection criteria for the study population prespecified and clearly described	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes
	·Participants in the study representative of those who would be eligible for the test/service/intervention in the general or clinical population of interest	Yes	Yes	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	NR	Yes	Yes
	·All eligible participants that met the prespecified entry criteria enrolled	Yes	Yes	Yes	NR	NR	Yes	Yes	NR	Yes	Yes
	·Sample size sufficiently large to provide confidence in the findings	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD
	·Test/service/intervention clearly described and delivered consistently across the study population	Yes	Yes	Yes	NA	NA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Outcomes	·Outcome measures prespecified, clearly defined, valid, reliable, and assessed consistently across all study participants	Yes	Yes	Yes	CD	NA	Yes	Yes	Yes	Yes	No
	·People assessing the outcomes blinded to the participants' exposures/interventions	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

	·Loss to follow-up after baseline 20% or less, those lost to follow-up accounted for in the analysis	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No
Statistical analysis	·Statistical methods examine changes in outcome measures from before to after the intervention, statistical tests done that provided p values for the pre-to-post changes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	·Outcome measures of interest taken multiple times before the intervention and multiple times after the intervention (i.e., did they use an interrupted time-series design)	No	No	No	No	No	Yes	No	No	Yes	No
	·Intervention was conducted at a group level (e.g., a whole hospital, a community, etc.) did the statistical analysis take into account the use of individual-level data to determine effects at the group level	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Study ID		Pick 2018	Rahel 2019	Ratermann 2019	Riva 2019	Rosko 2019	Roussel 2020	Sancho rawala 2020	Shragai 2020	Sidiqi 2019	Wyngaert 2019
Question/objective	·Study question or objective clearly stated	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Participants	·Eligibility/selection criteria for the study population prespecified and clearly described	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	·Participants in the study representative of those who would be eligible for the test/service/intervention in the general or clinical population of interest	Yes	Yes	NR	NR	NR	Yes	Yes	Yes	NR	Yes
	·All eligible participants that met the prespecified entry criteria enrolled	Yes	Yes	NR	NR	NR	Yes	Yes	Yes	NR	Yes
	·Sample size sufficiently large to provide confidence in the findings	CD	CD	CD	CD	CD	Yes	CD	CD	CD	CD
	·Test/service/intervention clearly described and delivered consistently across the study population	No	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	Yes

Outcomes	•Outcome measures prespecified, clearly defined, valid, reliable, and assessed consistently across all study participants	Yes	Yes	CD	Yes	No	Yes	Yes	Yes	CD	Yes
	•People assessing the outcomes blinded to the participants' exposures/interventions	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	•Loss to follow-up after baseline 20% or less, those lost to follow-up accounted for in the analysis	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Statistical analysis	•Statistical methods examine changes in outcome measures from before to after the intervention, statistical tests done that provided p values for the pre-to-post changes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	•Outcome measures of interest taken multiple times before the intervention and multiple times after the intervention (i.e., did they use an interrupted time-series design)	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	•Intervention was conducted at a group level (e.g., a whole hospital, a community, etc.) did the statistical analysis take into account the use of individual-level data to determine effects at the group level	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

CD = cannot determine; NA = not applicable; NR = not reported

Studienergebnisse:

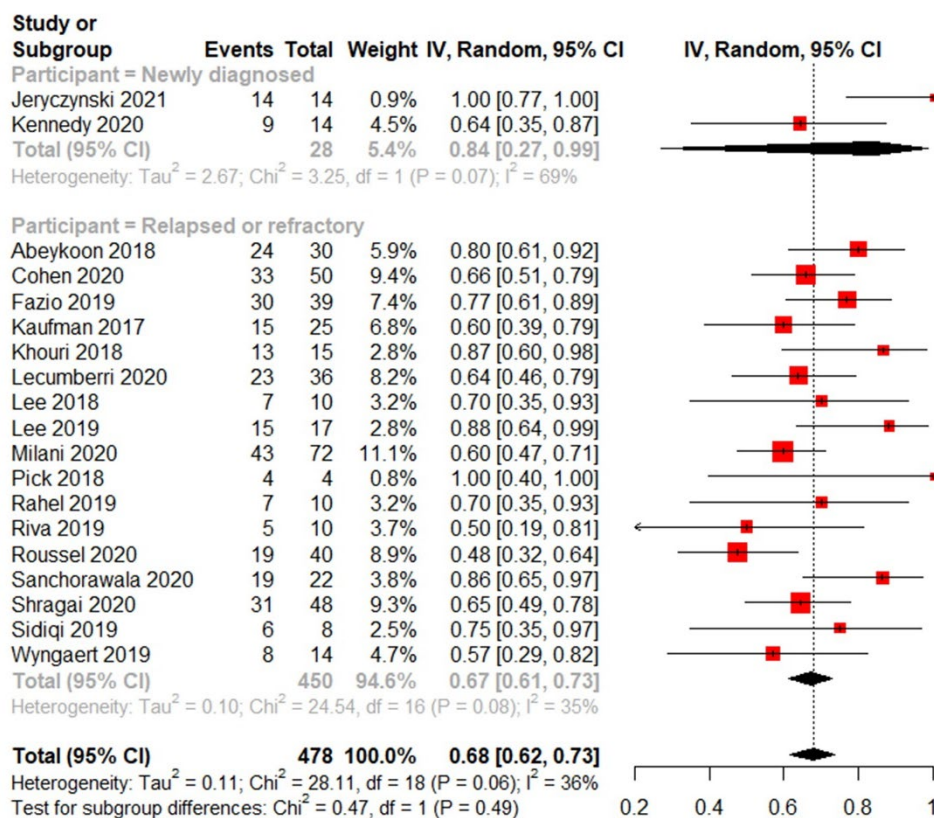
Table 2 Distribution of treatment regimens

Treatment regimens	n of patients	Rate (%)
Dara ± dex	665	66.7
DVd	108	10.8
DRd	71	7.1
DCd	4	0.4
Mixed Daratumumab-based treatments*	149	15.0

Dara ± dex Daratumumab ± Dexamethasone,
DVd Daratumumab + Bortezomib + Dexamethasone,
DRd Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone,
DCd Daratumumab + Cyclophosphamide + Dexamethasone

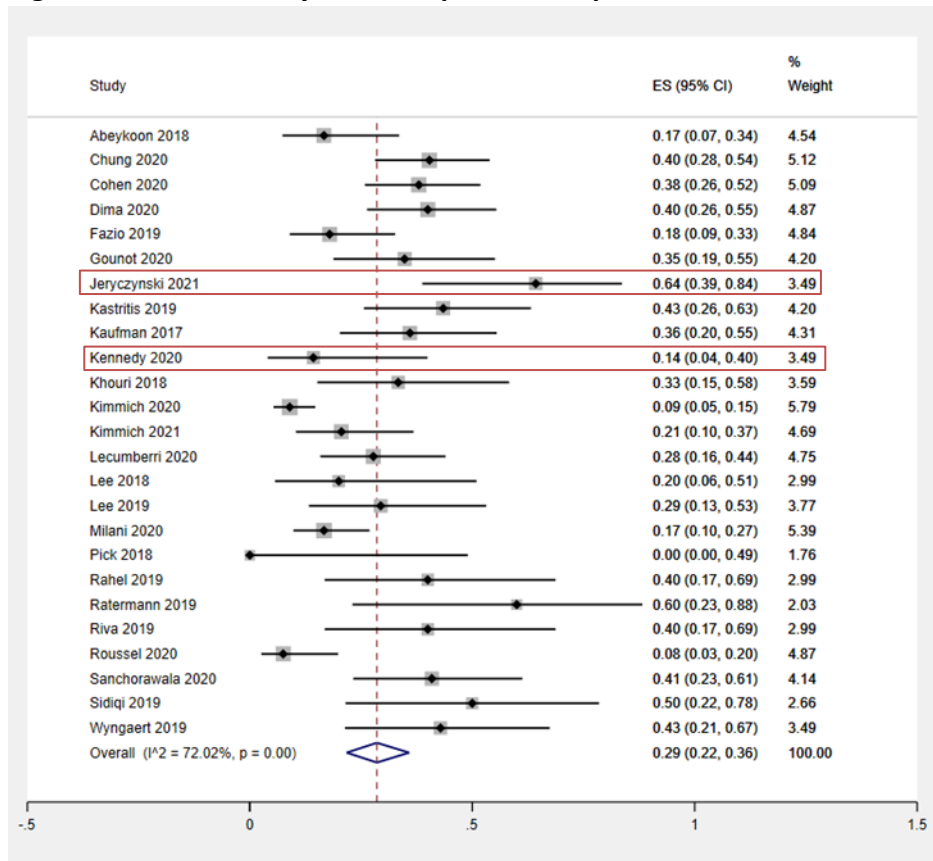
* Mixed Daratumumab-based treatments indicate there were more than one kind of daratumumab-based treatment in the study (daratumumab was combined with dexamethasone, bortezomib, lenalidomide, pomalidomide, cyclophosphamide, ixazomib or carfilzomib)

Figure S11. Meta-analysis forest plot of $\geq$ VGPR-line of therapy



[...] whereas a higher $\geq$ VGPR rates were observed in newly diagnosed patients than in patients with relapsed/ refractory disease (84% vs. 67%, respectively) (Fig. 3, Additional file 1: Fig. S11). Notably, interpretation of subgroup analysis result should be made with caution because of the small and imbalance sample sizes in each group.

Figure S16. Meta-analysis forest plot of complete remission



Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, results of this meta-analysis suggest that DARA IV-based therapies are effective in generating hematologic and organ responses in both newly diagnosed and relapsed/refractory patients with AL amyloidosis. The safety profile is consistent with that has been previously documented for DARA IV in this population.

Kommentare zum Review

Das Review weist mehrere methodische Limitationen auf. Die Ergebnisse basieren auf einarmigen Studien, nur 2 der eingeschlossenen Studien betrachteten neu-diagnostizierte Erkrankte. Es wurde aufgrund der dünnen Evidenzlage dennoch eingeschlossen.

3.3 Leitlinien

NCCN et al., 2024 [1].

National Comprehensive Cancer Network

Systemic Light Chain Amyloidosis (Version 1.2025 — September 13, 2024)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines® for SLCA, an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in SLCA, using the following search terms: Systemic Light Chain Amyloidosis and Amyloidosis. The PubMed database was chosen as it is the most widely used resource for medical literature and indexes peer-reviewed biomedical literature.

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence (≥1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus (≥50%, but <85% support of the Panel) 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.

Empfehlungen

PRIMARY THERAPY FOR HCT-ELIGIBLE AND NON-ELIGIBLE PATIENTS WITH SLCA ^{1,2,a,b}			
(Note: If not a candidate for HCT at initial diagnosis, reassess after initiating systemic therapy based on improvements in functional status and/or organ response.)			
Patient Characteristics	Mayo 2004 Staging	Preferred Regimens	Useful in Certain Circumstances
No significant neuropathy	Stage I–IIa	- Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone^{e,f,g} (category 1) - Autologous HCT (if eligible^h)	- Cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone^{e,f} - Bortezomib/melphalan/dexamethasone (if ineligible for HCT)^f
	Stage IIb ^c	- Dose-modified daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone^{e,f,g} - Single-agent daratumumab	- Dose-modified cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone^f - Bortezomib/melphalan/dexamethasone (if ineligible for HCT)^f
Significant neuropathy	All stages ^d	- Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone^{e,f,g} - Melphalan/dexamethasone (if ineligible for HCT)	- Lenalidomideⁱ/dexamethasone - Carfilzomib/dexamethasone

^a General Considerations for Systemic Therapy for SLCA (AMYL-B 1 of 6).

^b For autologous HCT eligibility and melphalan dosing, see (AMYL-B 3 of 6).

^c Stage IIb patients were excluded at screening from the ANDROMEDA trial according to the protocol. Retrospective trials have demonstrated acceptable efficacy and safety profile of daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone in stage IIb SLCA.

^d Dose modification and adjustments are mandatory in patients with advanced end organ damage (cardiac or other).

^e Dexamethasone dosing can be considered at the 20 mg weekly dose, per physician discretion, in those who are >70 years of age, were underweight (body mass index <18.5), or had hypervolemia, poorly controlled diabetes mellitus, or previous unacceptable side effects associated with glucocorticoid therapy. Cyclophosphamide is capped at a 500 mg maximum weekly dose.

^f Dose reduce or discontinue bortezomib if significant neuropathy.

^g Single agent daratumumab was given as maintenance therapy in the ANDROMEDA trial.

^h Patients with single organ involvement, <10% marrow plasma cell involvement, and good performance status.

ⁱ Lenalidomide therapy is associated with increased toxicities, particularly in newly diagnosed patients with untested cardiac functional impairment. Lenalidomide should not be used in patients with advanced heart or autonomic nerve involvement. Consider a lower starting dose (10–15 mg) of lenalidomide in patients with SLCA than is used in multiple myeloma even in those with normal renal function. See [NCCN Guidelines for Multiple Myeloma](#).

¹ Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid* 2023;30:3-17

² Santhorawala V, Boccadoro M, Gertz M, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid* 2022;29:1-7.

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

AMYL-B
2 OF 6

Version 1.2025.09/13/2024 © 2024 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.

TREATMENT CONSIDERATIONS FOR NEWLY DIAGNOSED SLCA

Considerations for Autologous HCT^{2,3}

- Careful patient selection is critical for the success of autologous HCT in AL amyloidosis. Enrollment of patient in a clinical trial is encouraged.
- Autologous HCT could be deferred if hematologic complete response (CR) is achieved with induction therapy.
- Prior to HCT: Consider induction therapy (AMYL-B [2 of 6]).
- Post HCT: Consolidation and maintenance therapy are not routinely recommended in SLCA.¹

Definite Exclusions for Autologous HCT²

- Symptomatic and/or medically refractory:
 - Ventricular and atrial arrhythmias
 - Pleural effusions
- Uncompensated heart failure
- Orthostatic hypotension refractory to medical therapy
- Factor X deficiency with factor X level of <25% and/or evidence of active bleeding
- Extensive GI involvement with evidence of active GI bleeding or risk of bleeding

Melphalan dosing considerations:

- The dose of melphalan can be adjusted based on factors such as age, renal function, presence/absence of cardiac involvement, and number of organs involved (see table below). These risk-adapted approaches have not been evaluated in randomized studies.

	Melphalan 200 ^k	Melphalan 200 ^l	Melphalan 140
Age	≤65	>65	
Cardiac stage	I or II	II or III	
eGFR (mL/min/m ²)	>50	30–50	<30 ^m

^j In patients with overt concurrent multiple myeloma, bone marrow plasma cells ≥20%, or high-risk FISH changes [del(17p), t(4;14), t(14;16) and t(14;20), 1q gain/amplification], consideration can be given to extended duration therapy, including forms of maintenance used in myeloma. Also, consolidation treatment may be considered for patients with very good partial response or complete hematologic response with persistent minimal residual disease and no organ response.

^k Patient must meet all criteria to receive melphalan 200.

^l Multidisciplinary discussion of using Melphalan 200 for autologous HCT versus daratumumab and bortezomib-based induction regimen is recommended for this patient group.

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

^m Increased risk of acute kidney injury and end-stage renal disease during peri-autologous HCT period, can consider if on a stable chronic dialysis schedule.

² Santhorawala V, Boccadoro M, Gertz M, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid* 2022;29:1-7.

³ Baljevic M. Evolving role of autologous stem cell transplantation for light chain amyloidosis in the modern era. *Oncology (Williston Park)* 2021;35:474-475.

AMYL-B
3 OF 6

Version 1.2025.09/13/2024 © 2024 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.

SYSTEMIC LIGHT CHAIN AMYLOIDOSIS THERAPY: REFERENCES FOR TREATMENT OPTIONS

- **Bendamustine/dexamethasone**
 - ▶ Lentzsch S, Lagos GG, Comenzo RL, et al. Bendamustine with dexamethasone in relapsed/refractory systemic light-chain amyloidosis: Results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2020;38:1455-1462.
- **Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone**
 - ▶ Venner CP, Lane T, Foard D, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 2012;119:4387-4390.
 - ▶ Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012;119:4391-4394.
- **Bortezomib ± dexamethasone**
 - ▶ Reece DE, Hegenbart U, Sanchorawala V, et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. *Blood* 2011;118:865-873.
 - ▶ Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol* 2010;28:1031-1037.
 - ▶ Singh V, Saad A, Palmer J, et al. Response to bortezomib based induction therapy in newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis [abstract]. *Blood* 2009;114: Abstract 1867.
 - ▶ Lamm W, Willenbacher W, Lang A, et al. Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Ann Hematol* 2011;90:201-206.
 - ▶ Reece DE, Sanchorawala V, Hegenbart U, et al. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study. *Blood* 2009;114:1489-1497.
- **Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone**
 - ▶ Kastritis E, Dialoupi I, Gavriatopoulou M, et al. Primary treatment of light-chain amyloidosis with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. *Blood Adv* 2019;3:3002-3009.
- **Bortezomib/melphalan/dexamethasone**
 - ▶ Gasparetto C, Sanchorawala V, Snyder RM, et al. Use of melphalan (M)/dexamethasone (D)/bortezomib in AL amyloidosis [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28: Abstract 8024.
- **Carfilzomib/dexamethasone**
 - ▶ Manwani R, Mahmood S, Sachchithanatham S, et al. Carfilzomib is an effective upfront treatment in AL amyloidosis patients with peripheral and autonomic neuropathy. *Br J Haematol* 2019;187:638-641.
- **Daratumumab**
 - ▶ Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, et al. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood* 2017;130:900-902.
 - ▶ Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385:46-58.
- **Daratumumab/bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone**
 - ▶ Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood* 2020;136:71-80.
 - ▶ Chakraborty R, Rosenbaum C, Kaur G, et al. First report of outcomes in patients with stage IIIb AL amyloidosis treated with Dara-VCD front-line therapy. *Br J Haematol* 2023;201:913-916.
- **Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone**
 - ▶ Kawano Y, Hata H, Takashio S, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone in newly diagnosed systemic light chain amyloidosis patients associated with multiple myeloma. *B J Haematol* 2022;198:e38-e41.
- **High-dose melphalan with HCT**
 - ▶ Skinner M, Sanchorawala V, Seldin D, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004;140:85-93.
 - ▶ Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Risk-adjusted manipulation of melphalan dose before stem cell transplantation in patients with amyloidosis is associated with a lower response rate. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:1025-1031.
 - ▶ Perfetti V, Siena S, Palladini G, et al. Long-term results of a risk-adapted approach to melphalan conditioning in autologous peripheral blood stem cell transplantation for primary (AL) amyloidosis. *Haematologica* 2006;91:1635-1643.
 - ▶ D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, et al. Improved outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for light chain amyloidosis: A center for international blood and marrow transplant research study. *J Clin Oncol* 2015;33:3741-3749.
 - ▶ Dispenzieri A, Seenithamby K, Lacy MQ, et al. Patients with immunoglobulin light chain amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation have superior outcomes compared with patients with multiple myeloma: a retrospective review from a tertiary referral center. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:1302-1307.
- **Ixazomib + dexamethasone**
 - ▶ Sanchorawala V, Palladini G, Kukreti V, et al. A phase 1/2 study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Blood* 2017;130:597-605.

[Continued](#)

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

Version 1.2025 09/13/2024 © 2024 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.

**AMYLB
5 OF 6**

SYSTEMIC LIGHT CHAIN AMYLOIDOSIS THERAPY: REFERENCES FOR TREATMENT OPTIONS

- **Ixazomib/cyclophosphamide/dexamethasone**
 - ▶ Muchtar E, Gertz MA, LaPlant BR, et al. Phase 2 trial of ixazomib, cyclophosphamide, and dexamethasone for previously untreated light chain amyloidosis. *Blood Adv* 2022;6:5429-5435.
- **Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone**
 - ▶ Cohen OC, Sharpley F, Gilmore JD, et al. Use of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed amyloid light-chain amyloidosis. *Br J Haematol* 2020;189:643-649.
- **Lenalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone**
 - ▶ Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. *Blood* 2012;119:4860-4867.
 - ▶ Palladini G, Russo P, Milani P, et al. A phase II trial of cyclophosphamide, lenalidomide and dexamethasone in previously treated patients with AL amyloidosis. *Haematologica* 2013;98:433-436.
- **Lenalidomide/dexamethasone**
 - ▶ Sanchorawala V, Wright D, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 2007;109:492-496.
 - ▶ Dispenzieri A, Lacy M, Zeldenrust S, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007;109:465-470.
 - ▶ Dispenzieri A, Lacy M, Zeldenrust S, et al. Long term follow-up of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis treated with lenalidomide and dexamethasone [abstract]. *Blood* 2008;112: Abstract 1737.
- **Oral melphalan/dexamethasone**
 - ▶ Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007;110:787-788.
 - ▶ Jaccard A, Leblond V, Royer B, et al. Autologous stem cell transplantation (ASCT) versus oral melphalan and high-dose dexamethasone in patients with AL (primary) amyloidosis: long term follow-up of the French multicentric randomized trial [abstract]. *Blood* 2010;116: Abstract 1344.
- **Pomalidomide/dexamethasone**
 - ▶ Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood* 2012;119:5397-5404.
 - ▶ Sanchorawala V, Shelton A, Lo S, et al. Pomalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: Results of a phase 1 and 2 trial. *Blood* 2016;128:1059-1062.
- **Venetoclax/dexamethasone**
 - ▶ Premkumar VJ, Lentzsch, Pan S, et al. Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis. *Blood Cancer J* 2021;11:10.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2024) am 10.12.2024

#	Suchschritt
1	[mh "Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis"] OR [mh ^Amyloidosis]
2	(amyloidos* AND (AL OR light-chain OR primary OR light NEXT chain)):ti,ab,kw
3	{OR #1-#2}
4	#3 with Cochrane Library publication date from Dec 2019 to present

Leitlinien und systematic Reviews in PubMed am 10.12.2024

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematic Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis[mh] OR Amyloidosis[mj]
2	amyloidos*[tiab] AND (AL[tiab] OR light-chain[tiab] OR primary[tiab])
3	„monoclonal Immunoglobulin Deposition“[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(((((#5) AND ("2019/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]))) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	systematic Reviews
7	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR

#	Suchschritt
	studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
8	((#7) AND ("2019/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("retracted publication"[Publication Type] OR "retraction of publication"[Publication Type] OR "preprint"[Publication Type])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
	(#8) NOT (#6)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.12.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Systemic light chain amyloidosis; vers.1.2025 [online]. 09.2024. Plymouth Meeting (USA): NCCN. [Zugriff: 11.12.2024]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/amyloidosis.pdf.
2. **Sun C, Wang X, Zhang R, Xu L, Wang B, Li J.** Efficacy and safety of intravenous daratumumab-based treatments for AL amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. Cancer Cell Int 2022;22(1):222.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-307-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	8. Januar 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Amyloidosen sind seltene Erkrankungen, bei denen sich Proteine infolge einer pathologischen Konformationsänderung als unlösliche fibrilläre Aggregate ablagern und damit „vor Ort“ zu funktionellen Schädigungen im Bereich der „Ablagerungsstätten“ (betroffene Organe) führen. Im Prinzip können Amyloidosen systemisch (hier sind Produktions- und Ablagerungsort verschieden) oder lokalisiert (hier sind Produktions- und Ablagerungsort identisch) vorkommen. Die systemische Amyloidose ist deutlich häufiger. Die Nomenklatur der Amyloidose richtet sich nach dem betroffenen Protein. Systemische Amyloidosen entstehen in der Regel über viele Jahre im Kontext der folgenden gesundheitlichen Störungen, wobei zumeist über längere Zeit keine Symptome auftreten: • monoklonale Gammopathien (Leichtketten, AL-Amyloidosen) • chronische Entzündungen (Serum Amyloid A, AA-Amyloidosen) • monogenetische Erkrankung (familiär, meist Transthyretin, TTR-Amyloidosen). Die in Deutschland häufigste Form ist die AL-Amyloidose. Ihre Inzidenz beträgt etwa 5–13 Personen pro eine Million Einwohner pro Jahr in der nordamerikanischen Bevölkerung. Für Deutschland liegen noch keine exakten Zahlen vor, da die Erkrankung erst seit 2018 in einem Register erfasst wird. Die Häufigkeit der Erkrankung nimmt mit steigendem Alter zu. Männer erkranken häufiger als Frauen. Bei einer geschätzten Inzidenz von zehn betroffenen

Personen pro eine Million Einwohner in Deutschland würden aktuell pro Jahr etwa 820 Menschen an dieser Form der Amyloidose erkranken.

Bei 90 % der AL-Amyloidosen liegt als Ursache eine Plasmazell-Dyskrasie mit Expression einer monoklonalen Gammopathie (MG) vor; nur ca. 10 % sind an einem symptomatischen Multiplen Myelom oder einem B-Zell-Lymphom erkrankt, die ihrerseits auch unabhängig vom Vorhandensein einer Amyloidose behandlungspflichtig sind.

Bei den meisten Patienten wird daher die zugrundeliegende klonale Knochenmarkerkrankung als monoklonale Gammopathie, Plasmazell-Dyskrasie (mit Signifikanz) oder Smoldering Myeloma bezeichnet. Das bedeutet, dass die meisten Patienten mit AL-Amyloidose nur dadurch therapiepflichtig werden, dass sich im Kontext der Amyloid-Ablagerung Organschäden ergeben und damit eine gesundheitliche Gefährdung besteht.

Erste Symptome sind, wenn überhaupt, Müdigkeit, Inappetenz, Gewichtsverlust oder verringerte körperliche Belastbarkeit. Diese Beschwerden sind äußerst unspezifisch, sodass in den seltensten Fällen oder per Zufall bei einer Biopsie eine Frühdiagnose gelingt. Wenn der Patient organbezogene Symptome entwickelt, ist es bereits häufig zu einer fortgeschrittenen Schädigung bzw. Störung der Organfunktion aufgrund massiver Amyloid-Ablagerungen gekommen.

Dazu siehe folgende Übersicht aus Onkopedia-Leitlinie (1):

Tabelle 1: Symptome der AL-Amyloidose

Organ	Symptome	Abklärung
Herz	Dyspnoe bei Belastung, Ödeme, Palpitationen, Hypotonie, Ruhetachykardie, Halsvenenstauung, Pleura- und Perikarderguss	EKG, Echokardiografie, Kardio-MRT, Holter-Monitoring, Röntgen oder CT Thorax
Niere	Ödeme (nephrotisches Syndrom)	Protein und Albumin im 24h-Sammelurin, und Protein/Kreatinin und Albumin/Kreatinin Ratio aus Spontanurin (für Verlaufskontrollen gut geeignet)
Magen-Darm-Kanal	Inappetenz, Gewichtsverlust, Diarrhoe, GI-Blutungen	Endoskopie mit Biopsien
Leber	Harte Hepatomegalie, Ascites	Sonografie, Messung von AP und gamma-GT
Peripheres Nervensystem	Sensomotorische Polyneuropathie	ENG, EMG
Autonome Neuropathie	Eingeschränkte Herzfrequenz-Variabilität, Orthostase, Diarrhoe oder Obstipation, Blasenentleerungsstörung	Schellong-Test, Holter-EKG, Restharn-Sonographie
Weichteile	Makroglossie, Hauteinblutungen (z.B. periorbitale Blutungen), Heiserkeit, Splenomegalie, Gerinnungsstörungen, Gelenkschwellungen, Nagelveränderungen	Faktor X Messung Sonografie Milz und Restharn
Lunge	Dyspnoe, O ₂ -Diffusionsstörung, Infiltrate	Röntgen und CT Thorax Spirometrie mit Diffusionskapazität

Die Kombination der Seltenheit der Erkrankung mit ihrem zunächst langen symptomfreien Verlauf führt dazu, dass leider die meisten Patienten mit systemischer AL-Amyloidose zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits ernsthaft erkrankt und damit dringend therapiepflichtig sind. Die zu diesem Zeitpunkt entstandenen Organschäden sind leider meist nicht oder nur teilweise reversibel. Zugleich wird die Behandlung durch die bestehenden Organschäden deutlich riskanter, sodass auf die entsprechenden Funktionseinschränkungen z. B. des Knochenmarks, des Herzens oder der Niere dringend Rücksicht genommen werden muss.

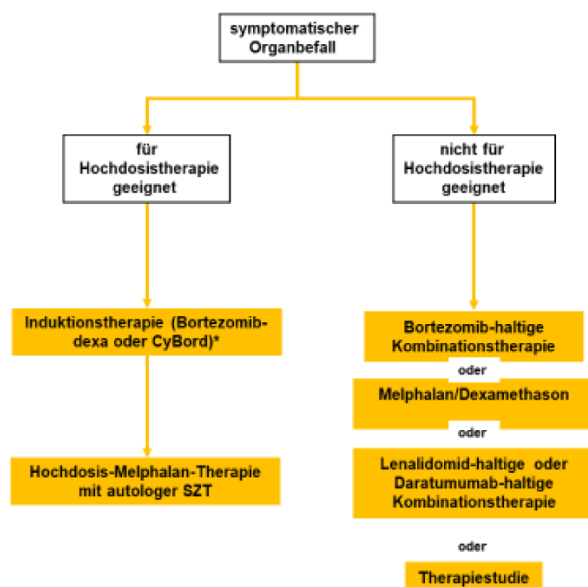
Eine Therapie ist bei jeder AL-Amyloidose mit signifikantem Organbefall indiziert. Die Kriterien für einen klinisch relevanten Organbefall sind komplex und wurden daher in Konsensuskriterien definiert (2-4).

Das Ziel der Therapie ist nicht in erster Linie, die durch das Amyloid entstandenen Organschäden rückgängig zu machen, da diese zumeist irreversibel oder nur geringfügig verbesserungsfähig sind. Das Ziel der Therapie ist viel bescheidener: Es geht darum, weitere Amyloidablagerungen und die damit verbundene weitere Schädigung von Organen zu verhindern. Im Idealfall kommt es dadurch zu einer Stabilisierung der Organfunktionen, bei einigen Patienten auch zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Organfunktion, z. B. der Niere gemessen etwa am Rückgang der Albuminurie.

Die Therapieauswahl richtet sich prinzipiell nach den folgenden international akzeptierten Kriterien:

- Alter
- Karnofsky-Index / ECOG
- Zahl der betroffenen Organe
- Grad der Herzinsuffizienz (NYHA Stadium, Mayo Stadium: Erhöhung von TNT und NT-proBNP)
- Grad der Niereninsuffizienz
- Vorliegen einer Amyloidose-bedingten Polyneuropathie

Die Erstlinientherapie bei Leichtketten(AL)-Amyloidose wurde 2021 von der Deutschen Fachgesellschaft DGHO wie folgt algorithmisch dargestellt (5):



*abhängig von der Größe des B-Zell-Klons, zB Plasmazellanteil im KM > 10%

Die Chemotherapie von Patienten mit AL-Amyloidose wird von der Therapie des Multiplen Myeloms abgeleitet. Hinsichtlich der Auswahl der Zusammensetzung, Dosierungen und Dauer der Therapie wird individuell vorgegangen.

Da die Erkrankung sehr selten ist, gibt es nur eine Amyloidose-Zulassung für die Kombinationstherapie mit Daratumumab-CyBorD (Cyclophosphamid-Bortezomib-Dexamethason).

Zur Vermeidung von lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder vorzeitigen Therapieabbrüchen sollten oder müssen die meisten Patienten mit niedrigeren Dosierungen als beim Multiplen Myelom behandelt werden.

Ziel der Induktionstherapie ist eine serologische Remission, um nach Möglichkeit schon vor der geplanten Hochdosistherapie eine Stabilisierung des körperlichen Zustands zu erreichen. Die

Melphalan-Hochdosistherapie (200 mg/m²) mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation ist ein wichtiges Therapieelement für junge Patientinnen und Patienten mit guten Organfunktionen. Sie bietet die größte Chance auf eine tiefe und langfristige Remission, ist aber leider nur bei etwa 10–15 % der Patientinnen und Patienten möglich, da die meisten Patientinnen und Patienten entweder älter oder in ihrer Organfunktion zu eingeschränkt sind.

Die meisten Patientinnen und Patienten (75 %) mit AL-Amyloidose sind bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium mit deutlichen Einschränkungen der Organfunktionen. Sie sind daher in der Regel – unabhängig von ihrem Lebensalter – für eine Hochdosistherapie leider nicht geeignet.

Die Chemotherapie inklusive der neuen meist immunologischen oder anders wirkenden Medikamente spielt daher eine zentrale Rolle bei der Behandlung der AL-Amyloidose.

Welches Medikament primär eingesetzt wird, ist von einigen Faktoren abhängig, die in jedem Einzelfall in einer anderen Konstellation zum Tragen kommen, wie:

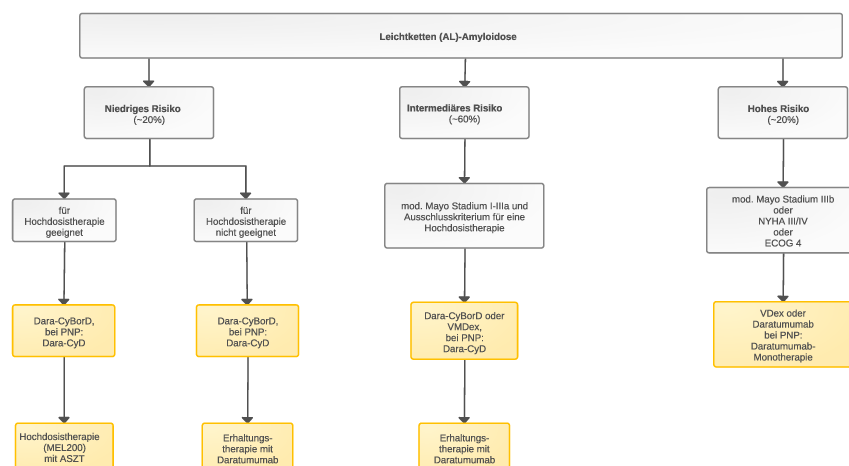
- Schwere der Herz- oder Niereninsuffizienz
- Dringlichkeit der gewünschten Leichtkettensenkung
- bevorstehende kritische Schädigung von vitalen Organen
- Allgemeinzustand
- Lebensalter
- klinisch relevante Begleiterkrankungen, die gerade in höherem Lebensalter häufiger sind
- symptomatische Polyneuropathie (relative Kontraindikation für den Einsatz von Bortezomib)

Auf Basis der individuellen Einschätzung dieser und weiterer Faktoren werden aktuell folgende Regime eingesetzt:

- Daratumumab-CyBorD
- Melphalan-Dexamethason
- Bortezomib oder Bortezomib / Dexamethason
- Bortezomib / Melphalan / Dexamethason
- Cyclophosphamid / Bortezomib / Dexamethason

In der aktuellen Fassung der Onkopedia-Leitlinien wird die obenstehende Darstellung der DGHO wie folgt verfeinert (1):

Abbildung 1: Erstlinientherapie bei Leichtketten (AL)-Amyloidose

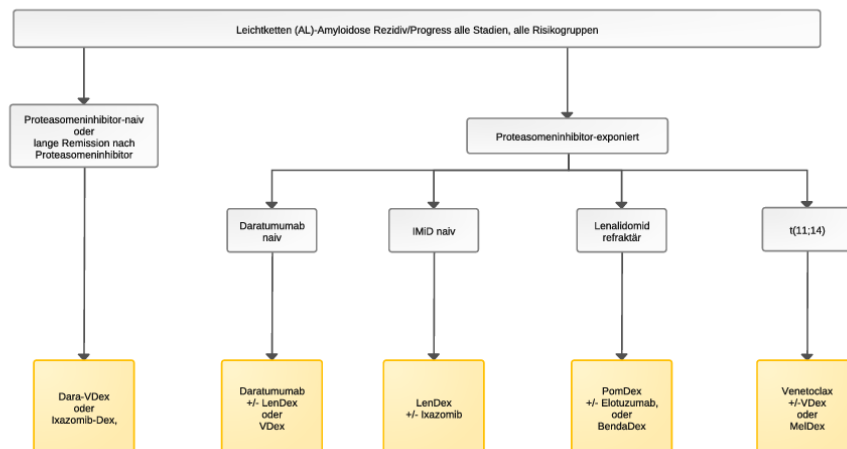


Legende:

Zusammensetzung und Dosierungen der Therapieschemata [siehe Anhang Therapieprotokolle](#). PNP: Polyneuropathie; Dara: Daratumumab; Cy: Cyclophosphamid; D: Dexamethason; Bor oder V: Bortezomib; M oder MEL: Melphalan.

Darüber hinaus gilt für die Situation Refraktarität und Rezidiv folgende algorithmische Darstellung (1):

Abbildung 2: Therapieoptionen bei rezidivierender/refraktärer Leichtketten (AL)-Amyloidose



Legende:

Zusammensetzung und Dosierungen der Therapieschemata [siehe Anhang Therapieprotokolle](#). Dara: Daratumumab; Cy: Cyclophosphamid; Dex: Dexamethason; V: Bortezomib; Beda: Bendamustin; Mel: Melphalan; Len: Lenalidomid; Pom: Pomalidomid.

Eine Besonderheit bei der Therapie der Amyloidose besteht darin, dass an der Universitätsklinik Heidelberg eine spezialisierte akademische Institution sich als Referenzzentrum etabliert hat:

Im Oktober 2008 wurde das Amyloidose-Zentrum an der Universität Heidelberg gegründet. Das Versorgungsangebot vereint Fachärzte und Spezialisten aus zwölf Fachdisziplinen. Hauptaufgabe des Amyloidose-Zentrums ist die interdisziplinäre Diagnostik, Beratung und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Amyloidose-Erkrankungen. Darüber hinaus sollen im Rahmen von klinischen Studien die Diagnostik und die Ergebnisse der Therapie weiter verbessert werden. Hervorgegangen

ist das neue Zentrum aus dem „Arbeitskreis für Amyloidose-Krankheiten“ an der Universität Heidelberg, der seit 2001 bestand.

Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Der Umsetzungsgrad der aktuellen Onkopedia-Empfehlungen im klinischen Alltag kann als sehr hoch angenommen werden. (1).

Dies beruht auf folgenden Faktoren:

- Seltenheit der Erkrankung
- Komplexität der Diagnosestellung
- Komplexität der Therapie
- hohes Risiko für Therapiekomplicationen
- hoher Informationsstand bei den meisten betroffenen Patientinnen und Patienten bei seltener Erkrankung

Das Deutsche Amyloidose-Zentrum in Heidelberg spielt bei der Standardisierung und bundesweit einheitlichen Durchführung der Therapie eine wichtige Rolle.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Siehe oben.

Referenzliste:

1. Hegenbart U, Agis H, Hansen T, Nogai A, Schwotzer R, Schönland S. Amyloidose (Leichtketten (AL) – Amyloidose). Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Onkopedia-Leitlinie; November 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@@guideline/html/index.html>.
2. Santhorawala V, Boccadoro M, Gertz M, Hegenbart U, Kastritis E, Landau H et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. Amyloid 2022; 29(1):1–7. doi: 10.1080/13506129.2021.2002841.
3. Santhorawala V. Systemic Light Chain Amyloidosis. N Engl J Med 2024; 390(24):2295–307. doi: 10.1056/NEJMr2304088.
4. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, Jaccard A, Kumar S, Merlini G et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. Amyloid 2023; 30(1):3–17. doi: 10.1080/13506129.2022.2093635.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet, Amyloidose, Erstlinie, Kombinationstherapie). 1.11.2021; Vorgangsnummer 2021-08-01-D-715; IQWiG Bericht Nr. 1232. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/daratumumab/daratumumab-amyloidose-dgho-stellungnahme-20211122.pdf>.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

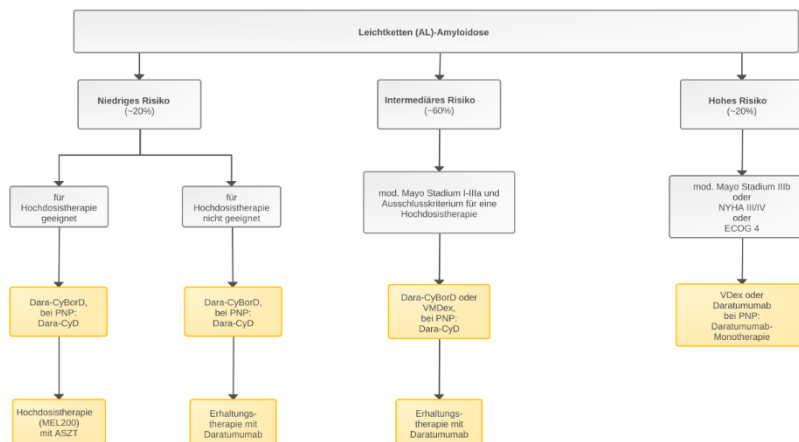
Verfahrens-Nr.: 2024-B-307-z

Verfasser	
Institution	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Sachverständige	
Datum	17. Januar 2025

Indikation
Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
Eine Therapie ist bei jeder AL-Amyloidose mit signifikantem Organbefall indiziert. Die Kriterien für die Organbefälle wurden konsentiert. Die Empfehlungen für die Therapie der Patientinnen und Patienten (Pat.) orientieren sich am Risiko und an klinischen Kriterien: - <u>Niedriges und intermediäres Risiko (Europ. Mayo Stadium I-IIIa):</u> Dara-CyBorD, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Daratumumab analog der ANDROMEDA Studie (entweder für 2 Jahre oder bis zum Progress). - Stellenwert der Hochdosistherapie mit ASZT: bei gutem Therapieansprechen auf die Daratumumab-haltige Therapie (CR/VGPR mit Organansprechen) kann diese trotz Eignung dafür zurückgestellt werden und erst bei einem späteren Progress in der 2. Therapielinie erwogen werden. Bei Patienten mit niedrigem Risiko, Eignung für eine Hochdosis-Therapie und Nicht-Erreichen mindestens einer sehr guten partiellen Remission nach 2-4 Zyklen DaraCyBord sollte eine konsolidierende Hochdosis-Therapie erwogen werden. - <u>Hohes Risiko (Europ. Mayo Stadium IIIb):</u> Daratumumab-Monotherapie, in einem erfahrenen Zentrum auch dosisreduziertes Dara-(Cy)BorD möglich - <u>Polyneuropathie:</u> Dara-CyBord-Therapie mit Verzicht auf Bortezomib
Stand des Wissens

Ein Algorithmus ist graphisch in Abbildung 1 dargestellt [1]:

Erstlinientherapie bei Leichtketten (AL)-Amyloidose



Legende:

Zusammensetzung und Dosierungen der Therapieschemata *siehe Anhang Therapieprotokolle*. PNP: Polyneuropathie; Dara: Daratumumab; Cy: Cyclophosphamid; D: Dexamethason; Bor oder V: Bortezomib; M oder MEL: Melphalan. Die Risikoeinteilung wird ab Kapitel 6.1.1.1 dargestellt

Für die Auswahl der Therapie und der Dosierung sollten folgende Faktoren, welche das Risiko für therapieassoziierte Komplikationen beeinflussen können, herangezogen werden:

- Grad der Herzinsuffizienz (NYHA Stadium, TNT, NT-proBNP → bei Erstdiagnose kardiale Stadieneinteilung)
- Grad der Niereninsuffizienz (eGFR, Proteinurie → bei Erstdiagnose renale Stadieneinteilung)
- Alter
- Karnofsky-Index/ECOG
- Anzahl der betroffenen Organe
- Vorliegen einer Amyloidose-bedingten Polyneuropathie
- Vorliegen einer GI-Trakt-Beteiligung mit Resorptionsstörung

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, wie oben ausgefügt. Therapie-steuernde Kriterien sind die Risikoklassifikation, Polyneuropathie und weitere Organdysfunktionen.

Referenzliste:

1. Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@@guideline/html/index.html>
2. Sanchorawala V, Boccadoro M, Gertz M et al.: Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. Amyloid 29:1-7, 2022. DOI:10.1080/13506129.2021.2002841

3. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD et al.: Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid* Jul 15;1-15. [DOI:10.1080/13506129.2022.2093635](https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2093635), Online ahead of print.
4. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, et al.: Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med* 385:46-58, 2021. [DOI:10.1056/NEJMoa2028631](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631)
5. Kastiris E, Leleu X, Arnulf B, et al.: Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol* 38:3252-3260, 2020. [DOI:10.1200/JCO.20.01285](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01285)