

Zusammenfassende Dokumentation

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

Daratumumab

Vom 20. Januar 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	21
4.	Verfahrensablauf.....	21
5.	Beschluss	23
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	34
B.	Bewertungsverfahren.....	41
1.	Bewertungsgrundlagen	41
2.	Bewertungsentscheidung.....	41
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
2.2	Nutzenbewertung	41
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	42
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	43
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	47
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	48
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	48
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	49
5.1	Stellungnahme Janssen Cilag GmbH	49
5.2	Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	138
5.3	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	144

5.4	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.	150
D.	Anlagen	166
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	166
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	176

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 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 01. 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 50 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.

Am 21. Juni 2021 hat Daratumumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. Juli 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Daratumumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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 Methoden¹ 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 20.01.2022):

- Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung einer Leichtketten-Amyloidose liegen abgesehen von Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason keine Arzneimittelzulassungen vor.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt grundsätzlich eine autologe Stammzelltransplantation für geeignete Patienten in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse zu Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentösen Behandlungen vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. 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.

Demnach liegt Evidenz auf Basis von drei systematischen Reviews vor. Aus diesen Übersichtsarbeiten geht hervor, dass Bortezomib bzw. Bortezomib-basierte Regime Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose darstellen. In den Empfehlungen internationaler Leitlinien werden verschiedene Bortezomib-, Lenalidomid- oder Melphalan- basierte Therapieregime empfohlen, wobei grundsätzlich zwischen einer Eignung der Patientinnen und Patienten für eine autologe Stammzelltransplantation differenziert wird.

Die in den schriftlichen Äußerungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften genannten Therapieoptionen richten sich in erster Linie 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 empfohlen Patientinnen und Patienten mit vorbestehenden Polyneuropathien nicht mit Bortezomib zu behandeln.

Zusammengenommen werden in Leitlinien und den vorliegenden schriftlichen Äußerungen von AkdÄ und wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, folgende Kombinationstherapien als Therapieoptionen genannt, deren Auswahl insbesondere unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden zu treffen ist. Hierzu zählen:

- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason
- Bortezomib ± Dexamethason
- Bortezomib + Melphalan + Dexamethason
- Lenalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Melphalan + Dexamethason
- Lenalidomid + Melphalan + Dexamethason.

Bei Ansprechen auf diese initiale Behandlung (Induktionstherapie) wird in den schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften empfohlen, bei geeigneten Patientinnen und Patienten eine Hochdosis-Melphalantherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) anzuschließen. Insbesondere in Abhängigkeit des initialen Plasmazellanteils im Knochenmark kann jedoch auch eine sofortige Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT (d.h. ohne vorherige Induktion) angezeigt sein. Entsprechend sollten Patientinnen und Patienten, für die zu einem späteren Zeitpunkt eine ASZT grundsätzlich in Betracht kommen kann, keine Melphalan-basierte Induktionschemotherapie erhalten.

Für die Behandlung der Leichtketten-(AL-) Amyloidose sind jedoch wie unter zu 1. dargelegt keine Arzneimittel zugelassenen. Insgesamt lässt sich daher im vorliegenden Anwendungsgebiet feststellen, dass eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln besteht und dass nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse keine Therapieoptionen allen anderen Therapieoptionen regelhaft vorzuziehen ist. Vielmehr erfolgt die Therapieentscheidung anhand der genannten patientenindividuellen Kriterien. Vor diesem Hintergrund legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands Komorbidität und Organschäden als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet fest. Zu berücksichtigen sind hierbei die Wirkstoffkombinationen und Interventionen, die entsprechend der obenstehenden Begründung diskutiert werden.

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose

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 geringen Zusatznutzen

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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 z. B. einer Herzinsuffizienz im New-York-Heart-Association (NYHA)-Stadium IIIb oder IV sowie einer 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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach kardialem Stadium (Mayo-Stadium I vs. II vs. IIIa), nach Ländern, die typischerweise eine Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein) und Nierenfunktionsstatus (Kreatinin-Clearance: < 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min).

Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten in den ersten sechs 28-Tage Zyklen Daratumumab in Kombination mit VCd und ab Zyklus sieben Daratumumab als Monotherapie bis maximal Zyklus 24. Die Behandlung im Vergleichsarm erfolgte mit maximal sechs 28-Tage-Zyklen VCd. Die Behandlung mit Daratumumab + VCd erfolgte subkutan entsprechend der Fachinformation. Die Behandlung mit VCd im Vergleichsarm entsprach der Gabe von VCd im Interventionsarm.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, Beginn einer Folgetherapie, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt. Folgetherapien inklusive einer Therapie mit Daratumumab waren ohne Einschränkung erlaubt.

Der primäre Endpunkt der Studie ANDROMEDA war das komplette hämatologische Ansprechen (CHR). Patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der präspezifizierte Datenschnitt vom 14. Februar 2020 herangezogen. Weitere Ergebnisse aus der derzeit noch laufenden Studie stehen aus. Die finale Analyse für das Gesamtüberleben ist nach Eintreten von 156 Ereignissen geplant.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Behandlung erwachsener 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 bzw. den schriftlichen Äußerungen von AkdÄ und wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften verschiedene Behandlungsregime, einschließlich einer Hochdosis-Melphalantherapie mit autologer Stammzelltransplantation, unter Berücksichtigung dieser Faktoren empfohlen. In der Studie ANDROMEDA wurde im Vergleichsarm ausschließlich VCd eingesetzt. Eine Studie zum Vergleich gegenüber mehreren Behandlungsoptionen liegt nicht vor.

Gemäß Fachinformation von Bortezomib sollten Patientinnen und Patienten mit vorbestehender, schwerer Neuropathie nur nach vorheriger sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit Bortezomib behandelt werden. Diesbezüglich waren Patientinnen und Patienten mit sensorischer peripherer Neuropathie vom Grad 2 oder schmerzhafter peripherer Neuropathie vom Grad 1 von der Teilnahme an der Studie ANDROMEDA ausgeschlossen. Weiterhin umfasst die Studienpopulation der ANDROMEDA überwiegend Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand. Zudem waren Patientinnen und Patienten mit auffälligen kardiovaskulären Zuständen, für die vornehmlich Bortezomib basierte Zweifachkombinationen in Betracht kommen, ausgeschlossen. Somit wird davon ausgegangen, dass für die Studienpopulation der ANDROMEDA zum einen Bortezomib generell als Therapieoption infrage kommt und zum anderen die Dreifachkombination VCd für den Großteil der Studienpopulation die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Auch der Stellenwert einer Melphalan-basierten Therapie in der Studienpopulation der ANDROMEDA wird insgesamt als gering angesehen, da in die Studie überwiegend Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand eingeschlossen wurden, für die grundsätzlich eine ASZT infrage käme und für die somit eine Melphalan-basierte Therapie in der Erstlinie nicht angezeigt ist. Gleiches gilt für Lenalidomid-haltige Therapieregime, die nicht bei einer Herzbeteiligung der AL-Amyloidose empfohlen werden bzw. gemäß Fachinformation bei Niereninsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden sind. Dies trifft auf 71 % respektive 32 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ANDROMEDA zu.

Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich daraus, dass die Studie ANDROMEDA auch in Ländern durchgeführt wird, 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 als patientenindividuelle Therapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage gekommen wären.

Insgesamt wird trotz verbleibender Unsicherheiten VCd für die Studienpopulation der Studie ANDROMEDA als ausreichende Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden angesehen. Anhand der Studie sind jedoch ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit VCd im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie für die Patientengruppe, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, möglich. Eine Aufteilung der vom Anwendungsgebiet umfassten Population in Patienten, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (a1) und Patienten, für die eine andere

Therapie als VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (a2) ist daher sachgerecht.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ein Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit VCd hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist somit nicht belegt.

Morbidität

schwere Organschädigung

Der 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)

Der Endpunkt schwere Organschädigung wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevant angesehen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd. Das Ausmaß des Effekts wird vor dem Hintergrund der geringen Ereignisraten (0,5 % vs. 3,6 %) als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe, Verbesserung bewertet.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 % der Skalenspannweite 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 Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 hinaus Ergebnisse zu den 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.

Gemäß den Autoren ist die Verwendung von Einzelitems als Item-Liste nur in Verbindung mit dem EORTC QLQ-C30 und einem bereits validierten Zusatzmodul vorgesehen, nicht jedoch, wie in der Studie ANDROMEDA erfolgt, allein in Verbindung mit dem EORTC QLQ-C30. Die Einzelitems werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Symptomatik liegt in der Skala Dyspnoe ein einzelner Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCd vor. Der Vorteil in der Skala Dyspnoe stützt das Ergebnis zum Endpunkt schwere Organschädigung.

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 ≥ 7 , ≥ 10 und ≥ 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.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 5. November 2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für die EQ-5D VAS hat der G-BA in der vorliegenden Indikation Responseschwellen von ≥ 7 und ≥ 10 Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier ≥ 15 Punkte), als auch Responderanalysen mit einer Responseschwelle von ≥ 7 und ≥ 10 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Es zeigt sich in allen drei Responderanalysen (≥ 7 , ≥ 10 und ≥ 15 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Zusatznutzen 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.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

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.

Entsprechend den Ausführungen zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die 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 emotionalen Funktion. Bei den weiteren

Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

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.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 5. November 2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für den SF-36 hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier $\geq 10,05$ Punkte für den PCS bzw. $\geq 10,80$ Punkte für den MCS), als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Es zeigen sich in den Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung weder bei Betrachtung der Responseschwelle von ≥ 5 Punkten noch bei Betrachtung der Responseschwelle von 15 % statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen; sowohl für den PCS als auch für den MCS.

In der Gesamtbetrachtung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für den MCS und den PCS des SF-36 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den Ergebnissen zum EORTC QLQ-C30 liegt lediglich in der Skala emotionale Funktion ein einzelner Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCd vor. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses sind bewertungsrelevante Unsicherheiten zu berücksichtigen, die aus den breiten Intervallgrenzen des 95 % - Konfidenzintervalls des Effektschätzers und den sich im Studienverlauf zwischen den Behandlungsarmen ergebenden Unterschieden in den Erhebungsabständen der patientenberichteten Endpunkte resultieren. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird vor diesem Hintergrund für die gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.

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 Daratumumab in Kombination mit 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 keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich allein 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 liegen aus der Studie ANDROMEDA Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der noch laufenden Studie wird Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason mit Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) verglichen.

Trotz verbleibender Unsicherheiten wird VCd für die Studienpopulation der Studie ANDROMEDA als ausreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden) angesehen. Anhand der Studie sind jedoch ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit VCd im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie für die Patientengruppe, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, möglich.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in dieser Patientengruppe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben ist somit nicht belegt.

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 keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich allein 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 steht dem Vorteil beim Endpunkt schwere Organschädigung, der durch einen weiteren Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird, kein Nachteil 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 geringen 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.

Übergreifende Limitationen ergeben sich aufgrund der Unsicherheit des, wenn auch geringen Anteils von Patientinnen und Patienten in der Studie ANDROMEDA, für die potentiell eine andere Therapie als VCd die patientenindividuell am besten geeignete Therapie dargestellt hätte.

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

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

Für die Teilpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten 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, können anhand der ANDROMEDA Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden. Da für die Nutzenbewertung ausschließlich Ergebnisse mit einem Vergleich gegenüber VCd vorgelegt wurden, liegen insgesamt keine verwertbaren Angaben vor.

Ein Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ist für Teilpopulation a2) somit nicht belegt.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

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

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Daratumumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die für die vorliegende Bewertung aus der Studie ANDROMEDA zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben zur Patientenpopulation a1) sind aufgrund einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts wenig aussagekräftig. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie ANDROMEDA, die auch der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vorgelegt werden müssen, werden laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers für Dezember 2024 erwartet.

Vor dem Hintergrund, dass weitere klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten finalen Ergebnisse aus der Studie ANDROMEDA in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. März 2025 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier zu Patientengruppe a1) die erwarteten Ergebnisse der 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.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Abs. 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Daratumumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Daratumumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Daratumumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Darzalex mit dem Wirkstoff Daratumumab. Dieses Arzneimittel wurde als Orphan Drug zugelassen, hatte jedoch bereits zuvor die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der offenen, randomisierten, kontrollierten und gegenwärtig noch laufenden 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.

Somit ergeben sich folgende Patientengruppen:

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

und

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.

Zu Patientengruppe a1)

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in dieser Patientengruppe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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 noch geringer Ereignisraten und des offenen Studiendesigns.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Die Feststellungen zu Patientengruppe a1) sind bis zum 1. März 2025 befristet.

Zu Patientengruppe a2)

Für erwachsene Patientinnen und Patienten 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, liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen für diese Teilpopulation ist somit nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar. Unsicherheiten ergeben sich insbesondere daraus, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass in den vom pharmazeutischen Unternehmer zur Berechnung herangezogenen Quellen zum Teil auch Patientinnen und Patienten mit anderen Formen der Amyloidose eingeschlossen wurden und dass der pharmazeutische Unternehmer in seiner Berechnung die von ihm ermittelte Inzidenzrate für Erwachsene auf die Gesamtbevölkerung überträgt (d.h. ohne Einschränkung auf Erwachsene).

In der Gesamtschau wird allerdings davon ausgegangen, dass die angegebene Spanne in einer weitgehend plausiblen Größenordnung liegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Darzalex (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Dezember 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Leichtketten-(AL-) Amyloidose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Daratumumab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest bzw. Coombs-Test). Die durch Daratumumab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können bis zu 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2022).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

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.

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	28-Tage Zyklus			
Cyclophosphamid	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	4	24
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	1. Jahr: 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6)	1. Jahr: 8 ²
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).³

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					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason					
Daratumumab	1800 mg	1800 mg	1 x 1800 mg	1. Jahr: 23	23 x 1800 mg
Bortezomib	1,30 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	24	24 x 2,5 mg

² An den Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation und 20 mg am Tag nach der Daratumumab-Gabe angewendet.

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlung stag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	= 2,47 mg				
Cyclophosphamid	300 mg/m ² = 570 mg	500 mg ⁴	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 ²
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschri- ebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab 1800 mg	1 ILO	5 809,83 €	1,77 €	0,00 €	5 808,06 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	1 039,63 €	1,77 €	48,80 €	989,06 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	82,22€	1,77 €	8,98 €	71,47 €

⁴ Gemäß Fachinformation von Daratumumab liegt die maximale Dosierung von Cyclophosphamid bei 500 mg.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dexamethason 40 mg ⁵	10 TAB	46,26 €	1,77 €	0,00 €	44,49 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: TAB = Tabletten, ILO = Injektionslösung, PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2022

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 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.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ⁶	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason					
Prämedikation⁷					
Dexamethason 40 mg ²	81,55 € ⁵ 20 x 40 mg	79,78 € [1,77 €; 0,00 €]	3,99 €	<u>1. Jahr</u> 16	<u>1. Jahr</u> 63,82 €
Dexamethason 20 mg	32,38 € ⁵ 10 x 20 mg	30,61 € [1,77 €; 0,00 €]	3,06 €	<u>1. Jahr</u> 7	<u>1. Jahr</u> 21,43 €
Paracetamol ⁸	1,50 € ⁹	1,36 €	0,07 € -	<u>1. Jahr</u>	<u>1. Jahr</u>

⁵ Festbetrag

⁶ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

⁷ Laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Juli 2021)

⁸ Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1000 mg zurückgegriffen.

⁹ Festbetrag. Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ⁶	Behandlungsta-ge pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
500 – 1000 mg, oral	20 x 500 mg 1,06 € ⁹ 10 x 1000 mg	[0,08 €; 0,06 €] 0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €	23	1,56 € - 2,23 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,86 € 5 x 4 mg	15,19 € [1,77 €; 1,90 €]	6,08 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 139,75 €

Bei einer Therapie mit Daratumumab sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹⁰. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823)	1	89,50 €	89,50 €

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

die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

¹⁰ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf

Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 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 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € 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.

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 6. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 20. Juli 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. Juli 2021 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 28. Oktober 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Dezember 2021 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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Januar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Dezember 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Dezember 2021 5. Januar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Januar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie,
Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason)**

Vom 20. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 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 7. Dezember 2021 (BAnz AT 02.03.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab gemäß dem Beschluss vom 20. August 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Daratumumab

Beschluss vom: 20. Januar 2022

In Kraft getreten am: 20. Januar 2022

BAnz AT 14.03.2022 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2021):

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 20. Januar 2022):

- Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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 geringen Zusatznutzen

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
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 ein Vor- und ein Nachteil in einzelnen spezifischen UE.
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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ANDROMEDA: Daratumumab + Cyclophosphamid + Bortezomib + Dexamethason **vs.** Cyclophosphamid + Bortezomib + Dexamethason (VCd)

Studiendesign: randomisiert, offen, zweiarmig

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-100), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

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] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	195	n. e. 27 (13,8)	193	n. e. 29 (15,0)	0,90 [0,53; 1,53] 0,706

Morbidität

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] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
schwere Organschädigung					
	195	n. e. 1 (0,5)	193	n. e. 7 (3,6)	0,12 [0,01; 1,01] 0,020
Endpunktkomponente ² : klinische Manifestation des Herzversagens ^b	195	n. e. 0 (0)	193	n. e. 0 (0)	n. b.
Endpunktkomponente ² : klinische Manifestation des Nierenversagens ^c	195	n. e. 1 (0,5)	193	n. e. 7 (3,6)	0,123 [0,015; 1,006] 0,0202
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)^d					
Fatigue	195	2,1 [1,9; 3,7] 116 (59,5)	193	1,9 [1,9; 2,8] 132 (68,4)	0,78 [0,60; 1,00] 0,054
Übelkeit und Erbrechen	195	n. e. [7,8; n. b.]	193	8,2 [4,7; n. b.]	0,75 [0,54; 1,03]

² Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zu Vorgang 2021-08-01-D-715 vom 22.11.2021

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] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
		70 (35,9)		80 (41,5)	0,076
Schmerzen	195	4,1 [2,8; 6,5] 107 (54,9)	193	3,8 [2,9; 4,8] 103 (53,4)	1,01 [0,77; 1,34] 0,926
Dyspnoe	195	21,3 [9,7; 21,3] 71 (36,4)	193	3,8 [2,8; 5,7] 99 (51,3)	0,62 [0,45; 0,84] 0,002 AD = 17,5 Monate
Schlaflosigkeit	195	4,6 [2,9; 17,6] 94 (48,2)	193	3,8 [2,9; 6,5] 94 (48,7)	1,01 [0,76; 1,35] 0,934
Appetitverlust	195	6,5 [4,1; n. b.] 86 (44,1)	193	5,0 [3,7; 6,5] 96 (49,7)	0,87 [0,65; 1,17] 0,348
Verstopfung	195	12,3 [3,9; n. b.] 85 (43,6)	193	4,9 [3,3; 14,9] 88 (45,6)	0,91 [0,67; 1,23] 0,527
Diarrhö	195	7,5 [4,7; n. b.] 86 (44,1)	193	6,2 [3,8; 12,2] 88 (45,6)	0,89 [0,66; 1,21] 0,454
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^e					
MID: 15 Punkte	195	13,0 [4,7; n. b.] 78 (40,0)	193	4,9 [3,7; 15,4] 87 (45,1)	0,88 [0,65; 1,20] 0,418
MID: 7 Punkte	195	2,2 [1,9; 3,8] 108 (55,4)	193	2,8 [1,9; 2,9] 117 (60,6)	0,90 [0,69; 1,18] 0,458
MID: 10 Punkte	195	3,2 [2,0; 5,5] 103 (52,8)	193	2,9 [2,1; 4,1] 106 (54,9)	0,96 [0,72; 1,26] 0,753

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^f					
globaler Gesundheitsstatus	195	4,7 [2,8; 7,4] 102 (52,3)	193	2,9 [2,2; 3,8] 112 (58,0)	0,86 [0,66; 1,14] 0,295
körperliche Funktion	195	4,7 [2,8; 12,3] 94 (48,2)	193	3,8 [2,8; 4,7] 106 (54,9)	0,81 [0,61; 1,08] 0,153
Rollenfunktion	195	2,3 [1,9; 4,6] 111 (56,9)	193	2,8 [2,0; 3,7] 121 (62,7)	0,90 [0,69; 1,17] 0,445
emotionale Funktion	195	17,6 [17,6; n. b.] 64 (32,8)	193	5,0 [4,0; n. b.] 82 (42,5)	0,69 [0,50; 0,97] 0,032 AD = 12,6 Monate
kognitive Funktion	195	5,6 [3,9; 7,9] 99 (50,8)	193	3,8 [2,8; 4,7] 110 (57,0)	0,78 [0,59; 1,03] 0,085
soziale Funktion	195	2,8 [1,9; 3,1] 111 (56,9)	193	2,9 [2,0; 3,8] 115 (59,6)	1,01 [0,78; 1,32] 0,931
SF-36					
körperlicher Summenscore (PCS) ^e					
MID: 10,05 Punkte	195	19,3 [19,3; n. b.] 58 (29,7)	193	12,5 [8,5; n. b.] 71 (36,8)	0,76 [0,53; 1,07] 0,117
MID: 5 Punkte	195	3,9 [2,8; 12,9] 94 (48,2)	193	2,8 [2,0; 3,7] 116 (60,1)	0,76 [0,58; 1,00] 0,051

psychischer Summenscore (MCS) ^e					
MID: 10,80 Punkte	195	14,9 [9,3; n. b.] 68 (34,9)	193	n. e. [6,2; n. b.] 69 (35,8)	0,93 [0,67; 1,31] 0,688
MID: 5 Punkte	195	3,8 [2,9; 5,5] 101 (51,8)	193	3,8 [2,9; 5,0] 101 (52,3)	0,98 [0,74; 1,29] 0,874

Nebenwirkungen ^g

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] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	193	0,1 [0,1; 0,1] 189 (97,9)	188	0,2 [0,1; 0,3] 185 (98,4)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	193	n. e. [12,0; n. b.] 83 (43,0)	188	n. e. 68 (36,2)	1,01 [0,73; 1,41] 0,943
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	193	3,6 [2,4; 4,9] 119 (61,7)	188	3,5 [2,5; 4,4] 114 (60,6)	1,01 [0,78; 1,32] 0,909
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ^h					
	193	n. e. 20 (10,4)	188	n. e. 17 (9,0)	1,04 [0,54; 2,01] 0,895
Spezifische unerwünschte Ereignisse ⁱ					
periphere Neuropathien (HLT, UEs) ^{2, j}	193	n. e. 24 (12,4)	188	n. e. 19 (10,1)	1,036 [0,564; 1,900] 0,9103
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	193	14,9 [6,6; n. b.] 86 (44,6)	188	n. e. 42 (22,3)	1,99 [1,37; 2,91] < 0,001

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] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Hypokaliämie (PT, schwere UEs)	193	n. e. 3 (1,6)	188	n. e. 10 (5,3)	0,27 [0,07; 0,997] 0,0495

- ^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- ^b definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems oder einer intraaortalen Ballonpumpe
- ^c definiert als Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation)
- ^d Zeit bis zur 1. Verschlechterung, definiert als Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten.
- ^e Zeit bis zur 1. Verschlechterung
- ^f Zeit bis zur 1. Verschlechterung, definiert als Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten.
- ^g Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führen, dass das Hazard Ratio nur einen Vergleich über etwa die ersten 7 Monate nach Randomisierung abbildet.
- ^h Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente.
- ⁱ Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.
- ^j periphere Neuropathien mit CTCAE-Grad ≥ 2

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HLT = High Level Term; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; VCd = Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason; vs. = versus

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose

ca. 440 - 1030 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Darzalex (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Dezember 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Leichtketten-(AL-) Amyloidose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Daratumumab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest bzw. Coombs-Test). Die durch Daratumumab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können bis zu 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	133 585,38 €
+ Bortezomib	23 737,44 €
+ Cyclophosphamid	285,88 €
+ Dexamethason	44,49 €
Gesamt	157 653,19 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	332,96 € - 333,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2022)

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:					
Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason)	Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	24	1 944 €
	Cyclophosphamid: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	81 €	4	24	1 944 €

	parenteralen Zubereitung				
--	-----------------------------	--	--	--	--

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Januar 2022 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelungen befristet:

Die zu der Patientengruppe

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

getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. März 2025 befristet.

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

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 14. März 2022
BAnz AT 14.03.2022 B4
Seite 1 von 7

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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
(neues Anwendungsgebiet: systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie,
Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason)

Vom 20. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 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 7. Dezember 2021 (BAnz AT 02.03.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab gemäß dem Beschluss vom 20. August 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Daratumumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2021):

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 20. Januar 2022):

– Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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 geringen Zusatznutzen

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
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 ein Vor- und ein Nachteil in einzelnen spezifischen UE.

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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie ANDROMEDA: Daratumumab + Cyclophosphamid + Bortezomib + Dexamethason vs. Cyclophosphamid + Bortezomib + Dexamethason (VCd)

Studiendesign: randomisiert, offen, zweiarmig

Mortalität

Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben	195	n. e. 27 (13,8)	193	n. e. 29 (15,0)	0,90 [0,53; 1,53] 0,706

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-100), sofern nicht anders indiziert.



Morbidität

Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
schwere Organschädigung					
	195	n. e. 1 (0,5)	193	n. e. 7 (3,6)	0,12 [0,01; 1,01] 0,020
Endpunktkomponente ² : klinische Manifestation des Herzversagens ^b	195	n. e. 0 (0)	193	n. e. 0 (0)	n. b.
Endpunktkomponente ² : klinische Manifestation des Nierenversagens ^c	195	n. e. 1 (0,5)	193	n. e. 7 (3,6)	0,123 [0,015; 1,006] 0,0202
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)^d					
Fatigue	195	2,1 [1,9; 3,7] 116 (59,5)	193	1,9 [1,9; 2,8] 132 (68,4)	0,78 [0,60; 1,00] 0,054
Übelkeit und Erbrechen	195	n. e. [7,8; n. b.] 70 (35,9)	193	8,2 [4,7; n. b.] 80 (41,5)	0,75 [0,54; 1,03] 0,076
Schmerzen	195	4,1 [2,8; 6,5] 107 (54,9)	193	3,8 [2,9; 4,8] 103 (53,4)	1,01 [0,77; 1,34] 0,926
Dyspnoe	195	21,3 [9,7; 21,3] 71 (36,4)	193	3,8 [2,8; 5,7] 99 (51,3)	0,62 [0,45; 0,84] 0,002 AD = 17,5 Monate
Schlaflosigkeit	195	4,6 [2,9; 17,6] 94 (48,2)	193	3,8 [2,9; 6,5] 94 (48,7)	1,01 [0,76; 1,35] 0,934
Appetitverlust	195	6,5 [4,1; n. b.] 86 (44,1)	193	5,0 [3,7; 6,5] 96 (49,7)	0,87 [0,65; 1,17] 0,348
Verstopfung	195	12,3 [3,9; n. b.] 85 (43,6)	193	4,9 [3,3; 14,9] 88 (45,6)	0,91 [0,67; 1,23] 0,527
Diarrhö	195	7,5 [4,7; n. b.] 86 (44,1)	193	6,2 [3,8; 12,2] 88 (45,6)	0,89 [0,66; 1,21] 0,454
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^e					
MID: 15 Punkte	195	13,0 [4,7; n. b.] 78 (40,0)	193	4,9 [3,7; 15,4] 87 (45,1)	0,88 [0,65; 1,20] 0,418
MID: 7 Punkte	195	2,2 [1,9; 3,8] 108 (55,4)	193	2,8 [1,9; 2,9] 117 (60,6)	0,90 [0,69; 1,18] 0,458
MID: 10 Punkte	195	3,2 [2,0; 5,5] 103 (52,8)	193	2,9 [2,1; 4,1] 106 (54,9)	0,96 [0,72; 1,26] 0,753

² Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zu Vorgang 2021-08-01-D-715 vom 22. November 2021.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^f					
globaler Gesundheitsstatus	195	4,7 [2,8; 7,4] 102 (52,3)	193	2,9 [2,2; 3,8] 112 (58,0)	0,86 [0,66; 1,14] 0,295
körperliche Funktion	195	4,7 [2,8; 12,3] 94 (48,2)	193	3,8 [2,8; 4,7] 106 (54,9)	0,81 [0,61; 1,08] 0,153
Rollenfunktion	195	2,3 [1,9; 4,6] 111 (56,9)	193	2,8 [2,0; 3,7] 121 (62,7)	0,90 [0,69; 1,17] 0,445
emotionale Funktion	195	17,6 [17,6; n. b.] 64 (32,8)	193	5,0 [4,0; n. b.] 82 (42,5)	0,69 [0,50; 0,97] 0,032 AD = 12,6 Monate
kognitive Funktion	195	5,6 [3,9; 7,9] 99 (50,8)	193	3,8 [2,8; 4,7] 110 (57,0)	0,78 [0,59; 1,03] 0,085
soziale Funktion	195	2,8 [1,9; 3,1] 111 (56,9)	193	2,9 [2,0; 3,8] 115 (59,6)	1,01 [0,78; 1,32] 0,931
SF-36					
körperlicher Summenscore (PCS)^e					
MID: 10,05 Punkte	195	19,3 [19,3; n. b.] 58 (29,7)	193	12,5 [8,5; n. b.] 71 (36,8)	0,76 [0,53; 1,07] 0,117
MID: 5 Punkte	195	3,9 [2,8; 12,9] 94 (48,2)	193	2,8 [2,0; 3,7] 116 (60,1)	0,76 [0,58; 1,00] 0,051
psychischer Summenscore (MCS)^e					
MID: 10,80 Punkte	195	14,9 [9,3; n. b.] 68 (34,9)	193	n. e. [6,2; n. b.] 69 (35,8)	0,93 [0,67; 1,31] 0,688
MID: 5 Punkte	195	3,8 [2,9; 5,5] 101 (51,8)	193	3,8 [2,9; 5,0] 101 (52,3)	0,98 [0,74; 1,29] 0,874
Nebenwirkungen^g					
Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	193	0,1 [0,1; 0,1] 189 (97,9)	188	0,2 [0,1; 0,3] 185 (98,4)	–



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] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	193	n. e. [12,0; n. b.] 83 (43,0)	188	n. e. 68 (36,2)	1,01 [0,73; 1,41] 0,943
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	193	3,6 [2,4; 4,9] 119 (61,7)	188	3,5 [2,5; 4,4] 114 (60,6)	1,01 [0,78; 1,32] 0,909
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^h					
	193	n. e. 20 (10,4)	188	n. e. 17 (9,0)	1,04 [0,54; 2,01] 0,895
Spezifische unerwünschte Ereignisseⁱ					
periphere Neuropathien (HLT, UEs) ^{2, j}	193	n. e. 24 (12,4)	188	n. e. 19 (10,1)	1,036 [0,564; 1,900] 0,9103
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	193	14,9 [6,6; n. b.] 86 (44,6)	188	n. e. 42 (22,3)	1,99 [1,37; 2,91] < 0,001
Hypokaliämie (PT, schwere UEs)	193	n. e. 3 (1,6)	188	n. e. 10 (5,3)	0,27 [0,07; 0,997] 0,0495

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- b definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems oder einer intraaortalen Ballonpumpe
- c definiert als Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation)
- d Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten.
- e Zeit bis zur ersten Verschlechterung
- f Zeit bis zur ersten Verschlechterung, definiert als Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten.
- g Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führen, dass das Hazard Ratio nur einen Vergleich über etwa die ersten sieben Monate nach Randomisierung abbildet.
- h Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente.
- i Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.
- j periphere Neuropathien mit CTCAE-Grad ≥ 2

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HLT = High Level Term; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; VCd = Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason; vs. = versus

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose
ca. 440 bis 1 030 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Darzalex (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Dezember 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Leichtketten-(AL-)Amyloidose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Daratumumab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest bzw. Coombs-Test). Die durch Daratumumab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können bis zu sechs Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis sechs Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	133 585,38 €
+ Bortezomib	23 737,44 €
+ Cyclophosphamid	285,88 €
+ Dexamethason	44,49 €
Gesamt	157 653,19 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	332,96 € – 333,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2022)



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:					
Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason)	Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	24	1 944 €
	Cyclophosphamid: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	24	1 944 €

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Januar 2022 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelungen befristet:
Die zu der Patientengruppe
a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt
getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. März 2025 befristet.

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

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. Juli 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Daratumumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2021 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 Ärztesellschaften 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 (neues Anwendungsgebiet: systemische Leichtketten-Amylo



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: 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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-715)

Modul 1

(pdf 568,84 kB)

Modul 2

(pdf 301,59 kB)

Modul 3

(pdf 795,59 kB)

Modul 4

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/723/>

01.11.2021 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 1,99 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 Leichtketten-(AL-)Amyloidose.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden

Stand der Information: Oktober 2020

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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 2,52 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2021
 - Mündliche Anhörung: 06.12.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.11.2021 **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:

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

(doc 57,50 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 Ärztesellschaften 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 **22.11.2021** 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 - 2021-08-01-D-715*). 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 beigefügt 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 wird am 06.12.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.11.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2022). 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)

Verfahren vom 15.02.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.02.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.08.2021 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.10.2021 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Dezember 2021 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
Janssen Cilag GmbH	22.11.2021
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	22.11.2021
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2021
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.	22.11.2021

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
Janssen-Cilag GmbH						
Herr Dr. Sindern	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Huschens	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Wilbertz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Englisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Frau Hülsmans	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Adad	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) und Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Schönland	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Herr Prof. Dr. Einsele	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Janssen Cilag GmbH

Datum	22.11.2021
Stellungnahme zu	Daratumumab, Darzalex®, Behandlung der systemischen AL-Amyloidose, Vorgang 2021-08-01-D-715
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (im Folgenden Janssen) nimmt Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 01. November 2021 (Auftrag A21-100) 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 (Vorgang 2021-08-01-D-715).</p> <p>Die systemische AL-Amyloidose (im Folgenden AL-Amyloidose) ist eine seltene erworbene hämatologische Erkrankung, bei der klonale Plasmazellen vermehrt Immunglobulin-Leichtketten, produzieren. Durch Fehlfaltung dieser freien Leichtketten werden Teile ihrer Eiweißstruktur freigelegt, die normalerweise verborgen sind. Dies kann zur Aggregation und somit zu Amyloidablagerungen führen (1), welche in allen Organen (mit Ausnahme des zentralen Nervensystems) auftreten (2) und eine fortschreitende Organfunktionseinschränkung bis hin zum Versagen wichtiger Organe (Herz, Niere, Leber) verursachen können (3-5). Die häufigsten Organmanifestationen sind das Herz und die Nieren, aber auch die Leber, das periphere Nervensystem, das Weichteilgewebe und der Verdauungstrakt sind bei einem Teil der Patienten von den Amyloidablagerungen betroffen (4, 6). Die Leichtketten können sowohl durch Ablagerung in den Organen als auch direkt durch Schwächung der Herzfunktion schädlich für den Organismus sein (7-9). Beides geht mit einer großen Symptomlast und Einschränkung der Lebensqualität für die Patienten einher.</p> <p>Janssen wird insbesondere zu folgenden Themen Stellung nehmen:</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu den spezifischen Aspekten siehe weiter unten.</p>
<p>1 Relevanz der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Aussagesicherheit auf Endpunktebene</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Verfahren zur Bewertung der Therapiekombination D-VCd zur Behandlung der AL-Amyloidose eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden festgelegt. Das IQWiG und Janssen sind der Meinung, dass die Teilnehmer der Studie ANDROMEDA für eine Behandlung mit VCd geeignet sind. Das IQWiG akzeptiert in seiner Nutzenbewertung die Studie ANDROMEDA mit dem Vergleich von D-VCd vs VCd zur Bewertung des Zusatznutzens für VCd geeignete Patienten. Aufgrund der Unsicherheit des, wenn auch geringen Anteils von Patienten in der Studie ANDROMEDA, für die eine andere Therapie als VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstelle, sei die Aussagesicherheit laut IQWiG für alle Endpunkte reduziert und für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte ableitbar. Das IQWiG führt diese Unsicherheit im Wesentlichen auf Patienten mit t(11;14) Translokation zurück.</p> <p>Janssen erläutert in dieser Stellungnahme erstens, dass die vorliegenden retrospektiven monozentrischen Analysen von Patienten mit t(11;14) Translokation uneinheitliche Ergebnisse zum Gesamtüberleben verschiedener medikamentöser Therapieregime zeigen und es keine Evidenz gibt, auf deren Basis eine andere Therapie VCd bei Vorliegen einer t(11;14) Translokation regelhaft vorzuziehen wäre. Zweitens sprechen sich die deutsche und die NCCN Leitlinie nicht gegen den Einsatz von Bortezomib bei Patienten mit t(11;14) Translokation aus, vielmehr wird sowohl für autologe Stammzelltransplantations- (ASZT)-geeignete wie -ungeeignete Patienten initial vorrangig ein Bortezomib-haltiges Regime empfohlen. Der Einschluss dieser Patienten ist somit leitlinienkonform. Das Erreichen einer Transplantationsfähigkeit durch eine Bortezomib-basierte Induktionstherapie wird laut Expertenempfehlung angestrebt und steht nicht im Widerspruch zur Versorgung im Rahmen der Studie ANDROMEDA. Drittens zeigen die Daten der Studie ANDROMEDA vergleichbare Ergebnisse bei den Teilnehmern mit und ohne t(11;14) Translokation. Eine Reduktion der Aussagesicherheit auf Endpunktebene ist daher nicht gerechtfertigt.</p>	
2 Unterschätzung des Zusatznutzens	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG leitet in seiner Nutzenbewertung einen geringen Zusatznutzen ab. Aus Sicht von Janssen handelt es sich dabei um eine Unterschätzung des Zusatznutzens. Dazu werden folgende Punkte in der Stellungnahme ausgeführt:</p> <p>2.1 Patientenberichtete Endpunkte</p> <p>2.1.1 Relevanz der Verbesserung und Verschlechterung der patientenberichteten Symptomatik und Lebensqualität: Auch wenn die AL-Amyloidose eine unheilbare und potenziell tödliche Erkrankung ist, erleben Patienten nicht ausschließlich eine organbedingte Verschlechterung der Symptomatik und Lebensqualität. Die Therapie der AL-Amyloidose zielt darauf ab, eine schnelle und tiefgreifende Reduktion der amyloidogenen Leichtketten zu erreichen und damit eine Verbesserung der Organfunktion und damit einhergehend eine Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglichen. In den individuellen Krankheitsverläufen der Patienten ist daher auch eine Verbesserung der Organfunktion und damit der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität möglich. Diese Verbesserungen sind klinisch relevant und vom Patienten spürbar. Es ist davon auszugehen, dass insbesondere Patienten, die eine sehr schlechte Ausgangslage haben, stark von einer Verbesserung profitieren. Alle diese Verbesserungen dürfen im Rahmen der Nutzenbewertung nicht ausgeblendet werden. Die Auswertung der patientenberichteten Instrumente als <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> und als <i>Zeit bis zur Verbesserung</i> sind in der Indikation AL-Amyloidose daher gleichermaßen wichtig zur Bewertung des Zusatznutzens von D-VCd im Vergleich mit VCd und sollten im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Dadurch ergeben sich Morbiditätsvorteile für D-VCd im Vergleich zu VCd in den Endpunkten <i>Zeit bis zur Verbesserung</i> der Dyspnoe, <i>Zeit bis zu Verbesserung</i> des mittels einer visuellen Analogskala gemessenen Gesundheitszustandes und ein Vorteil der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der <i>Zeit bis zur Verbesserung</i> des Allgemeinen Gesundheitszustandes.</p> <p>2.1.2 Schwere des Symptoms Dyspnoe: Eine progressiv fortschreitende Belastungsdyspnoe ist das Hauptsymptom einer kardialen AL-Amyloidose. Die Dyspnoe ist ein mehrdimensionales Symptom, welches</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durch die Stärke der Dyspnoe, den damit einhergehenden „Distress“ (z. B. Angst) und auch die Auswirkung auf die funktionellen Fähigkeiten, den Gesundheitszustand und die Lebensqualität charakterisiert ist. Alle Dimensionen haben einen Einfluss darauf, dass es sich bei der Dyspnoe um ein schweres Symptom handelt. Es liegt an dem mit einer Dyspnoe einhergehenden Distress und den Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit, dass auch eine geringergradige Dyspnoe bereits eine große Belastung und Einschränkung der Lebensqualität darstellen kann. Die Dyspnoe sollte wegen ihrer mehrdimensionalen Auswirkungen als schweres/ schwerwiegendes Symptom eingestuft werden und die Vorteile von D-VCd im Vergleich mit VCd sollten als schwer/ schwerwiegend zur Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p> <p>2.2 Berücksichtigung des Organansprechens und der Organprogression: Die Endpunkte des Organansprechens und der Organprogression sind wichtige Verlaufsparemeter und patientenrelevant. Das kardiale Ansprechen ist ein valides Surrogat für das Überleben von AL-Amyloidose-Patienten. Das renale Ansprechen ist mit dem längeren renalen Überleben und damit der Dialysepflichtigkeit von AL-Amyloidose-Patienten assoziiert. Die kardiale und die renale Progression gehen mit einem kürzeren Überleben bzw. einem kürzeren renalen Überleben einher. Die Vorteile von D-VCd gegenüber VCd in den Endpunkten <i>Zeit bis zum kardialen Ansprechen, Zeit bis zum renalen Ansprechen</i> und <i>Zeit bis zur renalen Progression</i> sollten für die Nutzenbewertung anerkannt werden.</p> <p>2.3 Fazit zum Zusatznutzen</p> <p>Das IQWiG unterschätzt den Zusatznutzen von D-VCd im Vergleich zu VCd bei VCd geeigneten Patienten mit AL-Amyloidose, weil es sowohl Vorteile in den organbezogenen Endpunkten als auch die Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik und Lebensqualität unberücksichtigt lässt und die Dyspnoe als nicht schweres/ nicht schwerwiegendes Symptom einstuft. Wie unter den Punkten 2.1 und 2.2 dargestellt ist dies nicht sachgerecht. In der Gesamtschau ergibt sich ein konsistentes Bild mit Vorteilen für D-VCd gegenüber VCd sowohl in den organbezogenen Endpunkten <i>Schwere Organschädigung, kardiales Ansprechen, renales Ansprechen und renale Progression</i> als auch in der patientenberichteten Symptomatik in der Verbesserung und Verschlechterung der <i>Dyspnoe</i>, der Verbesserung der <i>EQ-5D VAS</i>, der</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verschlechterung des <i>Kribbelns an Händen und Füßen</i> und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Endpunkten Verbesserung des <i>Allgemeinen Gesundheitszustands</i> und Verschlechterung der <i>Emotionalen Funktion</i> ohne klinisch relevante Nachteile in der Verträglichkeit durch die Hinzunahme von Daratumumab. Dies führt in der Gesamtbewertung zu einem <i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i> von D-VCd für neu diagnostizierte Patienten mit AL-Amyloidose, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet sind. Die zusätzlichen Analysen in Punkt 3.3.1 bestätigen die Robustheit der Ergebnisse.</p>	
<p>3 Weitere Themen, zu denen Stellung genommen wird:</p> <p>3.1 Beobachtungszeiten</p> <p>3.2 Zeit bis zur schweren Organschädigung</p> <p>3.3 Patientenberichtete Endpunkte</p> <p>3.3.1 Operationalisierung der Verschlechterung der PRO-Instrumente</p> <p>3.3.2 Rücklaufquoten der PRO-Instrumente</p> <p>3.3.3 EORTC QLQ Einzelitems aus der EORTC QLQ Item-Bibliothek</p> <p>3.3.4 SF-36 – Berechnung der Schwellenwerte</p> <p>3.4 Unerwünschte Ereignisse</p> <p>3.4.1 HLT Periphere Neuropathien</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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)
S. 18, Z. 34ff. S. 19 Z. 5ff.	<p>1 Relevanz der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Aussagesicherheit auf Endpunktebene</p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Eine weitere Unsicherheit bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aufgrund des Anteils der Patientinnen und Patienten in der Studie ANDROMEDA mit einer Translokation t(11;14) im Plasmazellklon. Für diese Translokation wird ein schlechteres Therapieansprechen unter Bortezomib beschrieben [11,12,17]. Der Translokationsstatus wurde in der Studie ANDROMEDA allerdings nur bei 202 von 388 (52 %) Patientinnen und Patienten der gesamten Studienpopulation bestimmt. Im Vergleichsarm hatten 55 Patientinnen und Patienten (51 % bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit einer genetischen Bestimmung des Status) eine entsprechende Translokation. Inwieweit dies Auswirkungen auf die grundsätzliche Eignung eines Bortezomib-haltigen Therapieregimes für diese Patientinnen und Patienten hat, ist unklar.“</i></p> <p><i>„Insgesamt wird trotz der beschriebenen Unsicherheiten die Therapiekombination Vcd für die Studienpopulation der Studie ANDROMEDA als ausreichende Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden angesehen. Anhand der Studie ANDROMEDA sind allerdings ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab + Vcd im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für die Teilpopulation derjenigen Patientinnen und</i></p>	<p>Die Behandlung erwachsener 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 bzw. den schriftlichen Äußerungen von AkdÄ und wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften verschiedene Behandlungsregime, einschließlich einer Hochdosis-Melphalantherapie mit autologer</p>

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)
	<p><i>Patienten, für die VCd patientenindividuell die am besten geeignete Therapie darstellt, möglich. Aufgrund der Unsicherheit des, wenn auch geringen Anteils von Patientinnen und Patienten in der Studie ANDROMEDA, für die eine andere Therapie als VCd die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, ist die Aussagesicherheit 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></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im Folgenden werden die Datenlage zur Translokation t(11;14) bei einer systemischen AL-Amyloidose, relevante Empfehlungen aus Leitlinien und Subgruppenanalysen der Studie ANDROMEDA betrachtet.</p> <p>a) Datenlage:</p> <p>Eine retrospektive monozentrische Untersuchung von Bryce et al. zeigte therapieunabhängig bereits 2009, dass neu diagnostizierte Patienten mit systemischer AL-Amyloidose und Vorliegen einer t(11;14) Translokation ein höheres Mortalitätsrisiko haben als Patienten ohne diese Translokation. In dieser Untersuchung erhielten Patienten zu etwa gleichen Teilen eine Melphalan-basierte Therapie oder eine ASZT. (10) Daten zum Gesamtüberleben bei Bortezomib zur Behandlung neu diagnostizierter Patienten mit systemischer AL-Amyloidose bei Vorliegen einer t(11;14) Translokation stammen ursprünglich von Bochtler et al. aus dem Jahr 2015 und werden durch die Analysen von Muchtar et al. und Dumas et al. ergänzt (11-13). Auch bei diesen drei Publikationen handelt es sich um retrospektive monozentrische Analysen, in denen mit einem multivariablen Regressionsmodell das Gesamtüberleben ausgewertet und das Ergebnis in Abhängigkeit einer t(11;14) Translokation mit der Kaplan-Meier-Methode dargestellt</p>	<p>Stammzelltransplantation, unter Berücksichtigung dieser Faktoren empfohlen. In der Studie ANDROMEDA wurde im Vergleichsarm ausschließlich VCd eingesetzt. Eine Studie zum Vergleich gegenüber mehreren Behandlungsoptionen liegt nicht vor.</p> <p>Gemäß Fachinformation von Bortezomib sollten Patientinnen und Patienten mit vorbestehender, schwerer Neuropathie nur nach vorheriger sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit Bortezomib behandelt werden. Diesbezüglich waren Patientinnen und Patienten mit sensorischer peripherer Neuropathie vom Grad 2 oder schmerzhafter peripherer Neuropathie vom Grad 1 von</p>

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)
	<p>wurde. Bochtler et al. und Dumas et al. untersuchen ausschließlich mit Bortezomib-haltigen Regimen behandelte Patienten (11, 13), Muchtar et al. werten das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer t(11;14) Translokation unter verschiedenen Therapien (ASZT, Bortezomib-, Melphalan- und IMiD-basiert) separat aus (12). Die Untersuchung von Bochtler ergab, dass mit Bortezomib und Dexamethason behandelte Patienten mit t(11;14) Translokation ein signifikant (p=0,05) höheres Mortalitätsrisiko aufwiesen als Patienten ohne Translokation, während bei Patienten, die mit VCd behandelt wurden, kein Unterschied im Mortalitätsrisiko beobachtet wurde (13). Muchtar et al. zeigen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten mit t(11;14) Translokation unter Bortezomib-basierten (p=0,05) und IMiD-basierten (p=0,05) Regimen. Bei Melphalan-basierten Regimen und ASZT unterschied sich das Gesamtüberleben nicht signifikant zwischen den Gruppen. (12) Direkt vergleichende prospektive Analysen verschiedener Therapien bei Patienten mit einer t(11;14)-Translokation, die eine Aussage zur relativen Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber Patienten ohne t(11;14) Translokation zulassen, liegen nicht vor.</p> <p>Zusammenfassend kann man festhalten: Daten zur t(11;14) Translokation liegen ausschließlich aus retrospektiven monozentrischen nicht-vergleichenden Analysen vor. Diese 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.</p> <p>b) Leitlinien und Therapieempfehlungen:</p>	<p>der Teilnahme an der Studie ANDROMEDA ausgeschlossen. Weiterhin umfasst die Studienpopulation der ANDROMEDA überwiegend Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand. Zudem waren Patientinnen und Patienten mit auffälligen kardiovaskulären Zuständen, für die vornehmlich Bortezomib-basierte Zweifachkombinationen in Betracht kommen, ausgeschlossen. Somit wird davon ausgegangen, dass für die Studienpopulation der ANDROMEDA zum einen Bortezomib generell als Therapieoption infrage kommt und zum anderen die Dreifachkombination VCd für den Großteil der Studienpopulation die</p>

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)
	<p>Auf Basis der oben zusammengefassten Daten geben sowohl die deutsche Onkopedia Leitlinie, als auch die NCCN Leitlinie keine separaten Therapieempfehlungen für neu diagnostizierte Patienten mit systemischer AL-Amyloidose in Abhängigkeit des Vorliegens einer t(11;14) Translokation (14, 15). Keine der beiden Leitlinien spricht sich somit gegen die Verwendung von VCD bei Patienten mit t(11;14) Translokation aus, vielmehr wird in beiden generell sowohl für ASZT-geeignete wie -ungeeignete Patienten initial vorrangig ein Bortezomib-haltiges Regime empfohlen. Die Expertenmeinungen von Sidiqi/Gertz und von Ihne et al. empfehlen bei Patienten mit t(11;14) Translokation, das Erreichen der Hochdosisfähigkeit anzustreben und nachfolgend eine Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT durchzuführen (5, 16). Dies erfolgt im Regelfall durch eine Bortezomib-basierte Induktionstherapie. Die Expertenmeinungen stehen damit nicht im Widerspruch zum Design der Studie ANDROMEDA. Das Mayo Konsensus Statement stellt dar, dass es eventuell nützlich sein kann, für neu diagnostizierte Patienten mit t(11;14) Translokation die Kombination BMDex (Bortezomib-Melphalan-Dexamethason) in Betracht zu ziehen, wenngleich dies wegen der Stammzelltoxizität von Melphalan nur möglich sei, wenn eine zukünftige Transplantationseignung ausgeschlossen ist, ansonsten ist eine Melphalan-basierte Induktionstherapie kontraindiziert (17). Dies ist vor dem Hintergrund einer möglichen Reversibilität der Kontraindikationen gegen eine ASZT im Rahmen der Erstlinientherapie problematisch (18).</p> <p>c) Daten der Studie ANDROMEDA:</p> <p>Wie oben dargelegt, ist der Einschluss von Patienten mit t(11;14) Translokation in die Studie ANDROMEDA leitlinienkonform. Es wird im Folgenden dargestellt, dass das Vorliegen einer t(11;14) Translokation im Vergleich zur Gesamtpopulation der Studie ANDROMEDA vergleichbare Effekte zeigt.</p>	<p>patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.</p> <p>Auch der Stellenwert einer Melphalan-basierten Therapie in der Studienpopulation der ANDROMEDA wird insgesamt als gering angesehen, da in die Studie überwiegend Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand eingeschlossen wurden, für die grundsätzlich eine ASZT infrage käme und für die somit eine Melphalan-basierte Therapie in der Erstlinie nicht angezeigt ist. Gleiches gilt für Lenalidomid-haltige Therapieregime, die nicht bei einer Herzbeteiligung der AL-Amyloidose empfohlen werden bzw. gemäß Fachinformation bei Niereninsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden sind. Dies trifft auf 71 % respektive 32 % der</p>

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)
	<p>In der Studie ANDROMEDA wurde bei 82,7 % der Teilnehmer eine Erhebung der Zytogenetik mittels FISH oder Karyotyp Test durchgeführt, bei 202 Teilnehmern per FISH Test (19) 51 von 95 (53,7 %) getesteten Patienten im D-VCd-Arm bzw. 55 von 107 Patienten (51,4 %) im VCd-Arm haben eine t(11;14) Translokation (19). In Tabelle 13 in Anhang A sind die Ergebnisse der Subgruppe „t(11;14) anomal“ den Ergebnissen der Gesamtpopulation gegenübergestellt. Die Ergebnisse der Studienteilnehmer mit einer t(11;14) Translokation sind zum Großteil gleichgerichtet zu denen der Gesamtpopulation. Gegengerichtete Ergebnisse über- bzw. unterschreiten oftmals knapp ein Hazard Ratio von 1 und sind nicht als relevante Abweichung der Ergebnisse bei Patienten mit t(11;14) Translokation gegenüber der Gesamtpopulation zu bewerten. Bei der geringen Zahl an sonstigen gegengerichteten Effekten ist kein Muster zu erkennen.</p> <p>Die Gegenüberstellung der Ergebnisse der t(11;14) anomalen Patienten mit denen der Gesamtpopulation der Studie ANDROMEDA zeigt vergleichbare Ergebnisse sowohl in den Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkten als auch in den patientenberichteten Endpunkten.</p> <p>Schlussfolgerung:</p> <p>Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung aufgrund eines geringen Anteils von Patienten in der Studie ANDROMEDA, für die eine andere Therapie als VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstelle, die Aussagesicherheit für alle Endpunkte reduziert. Für alle Endpunkte seien maximal Anhaltspunkte ableitbar. Das IQWiG führt diese Unsicherheit im Wesentlichen auf Patienten mit t(11;14) Translokation zurück (20).</p>	<p>Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ANDROMEDA zu.</p> <p>Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich daraus, dass die Studie ANDROMEDA auch in Ländern durchgeführt wird, 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 als patientenindividuelle Therapie</p>

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)
	<p>Die retrospektiven monozentrischen Analysen von Patienten mit t(11;14) Translokation zeigen uneinheitliche Ergebnisse zum Gesamtüberleben verschiedener medikamentöser Therapieregime. Insbesondere für VcD gibt es keine Daten, die eine grundsätzliche Nichteignung als Therapie der systemischen AL-Amyloidose bei t(11;14) Translokation nahelegen könnten. Die deutsche und die NCCN Leitlinie sprechen sich nicht gegen den Einsatz von Bortezomib bei Patienten mit t(11;14) Translokation aus, vielmehr wird sowohl für ASZT-geeignete wie -ungeeignete Patienten initial vorrangig ein Bortezomib-haltiges Regime empfohlen. Der Einschluss dieser Patienten ist somit leitlinienkonform. Das Erreichen einer Transplantationsfähigkeit durch eine Bortezomib-basierte Induktionstherapie wird laut Expertenempfehlung angestrebt und steht nicht im Widerspruch zur Versorgung im Rahmen der Studie ANDROMEDA. Die Daten der Studie ANDROMEDA zeigen vergleichbare Ergebnisse bei den Teilnehmern mit und ohne t(11;14) Translokation. Es liegt keine Einschränkung der Aussagesicherheit der Studie vor.</p> <p>Wie gezeigt wurde, liegen keine Gründe vor, welche die Aussagesicherheit der Studie ANDROMEDA reduzieren, eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für alle Endpunkte in der Studie ANDROMEDA ist daher nicht gerechtfertigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Aussagesicherheit auf Endpunktebene sollte nicht reduziert werden. Für die Endpunkte der Morbidität zeigen sich Hinweise auf einen Zusatznutzen in der Studie ANDROMEDA, für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Anhaltspunkte. Für die Nutzenkategorien Mortalität bzw. Verträglichkeit liegen keine Belege für einen Zusatznutzen bzw. Schaden vor.</p>	<p>im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage gekommen wären.</p> <p>Insgesamt wird trotz verbleibender Unsicherheiten VcD für die Studienpopulation der Studie ANDROMEDA als ausreichende Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden angesehen. Anhand der Studie sind jedoch ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit VcD im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie für die Patientengruppe, für die VcD die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt,</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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)
		möglich. Eine Aufteilung der vom Anwendungsgebiet umfassten Population in Patienten, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (a1) und Patienten, für die eine andere Therapie als VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (a2) ist daher sachgerecht.
	2 Unterschätzung des Zusatznutzens	
	2.1 Patientenberichtete Endpunkte	
S. 31, Z. 20ff.	2.1.1 Relevanz der Verbesserung und Verschlechterung der patientenberichteten Symptomatik und Lebensqualität <u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u> <i>„Für die Endpunkte der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit dem EORTC QLQ-C30, der EQ-5D VAS und dem SF-36 erhoben wurden, legt der pU Responderanalysen über die Zeit bis zur Verschlechterung und über die Zeit bis zur Verbesserung vor. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs,</i>	Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen um ≥ 10 Punkte und $\geq 15\%$ der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und für Zeit bis zur 1. Verbesserung vor.

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)
	<p><i>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.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG hat für die patientenberichteten Endpunkte ausschließlich die Auswertungen der <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> herangezogen. Aus nachfolgenden Gründen ist die Verbesserung patientenberichteter Symptome und Lebensqualität ebenfalls zu berücksichtigen:</p> <p>Auch wenn die systemische AL-Amyloidose eine unheilbare und potenziell tödliche Erkrankung ist (21), erleben Patienten nicht ausschließlich eine organbedingte Verschlechterung der Symptomatik und Lebensqualität. Die Therapie der AL-Amyloidose zielt darauf ab, eine schnelle und tiefgreifende Reduktion der amyloidogenen Leichtketten zu erreichen und damit eine Verbesserung der Organfunktion und damit einhergehend eine Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglichen (22). In den individuellen Krankheitsverläufen der Patienten ist daher auch eine Verbesserung der Organfunktion und damit der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität möglich.</p> <p>In der Studie ANDROMEDA zeigen 104 von 388 Patienten (26,8 %, D-VCd: n=64; VCd: n=40) eine klinische relevante Verbesserung in der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte. Von den 388 Studienteilnehmern zeigen 143 (36,9 %, D-VCd: n=83; VCd: n=60) eine Verbesserung der Dyspnoe um 10 Punkte und 149 (38,4 %, D-VCd: n=89; VCd: n=60) eine Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes um 10 Punkte (23). Alle diese Verbesserungen sind klinisch relevant und vom Patienten spürbar. Es ist davon</p>	<p>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.</p>

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)																																								
<p>auszugehen, dass insbesondere Patienten, die eine sehr schlechte Ausgangslage haben, stark von einer Verbesserung profitieren. Alle diese Verbesserungen dürfen im Rahmen der Nutzenbewertung nicht ausgeblendet werden.</p> <p>In der Indikation systemische AL-Amyloidose sind somit sowohl die Verschlechterung als auch die Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität heranzuziehen.</p> <p>Es zeigen sich folgende signifikante Unterschiede in den patientenberichteten Instrumenten in den Auswertungen der <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> und <i>Zeit bis zur Verbesserung</i>:</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für Morbidität – <i>Signifikante patientenberichtete Endpunkte Verbesserung und Verschlechterung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ANDROMEDA</p> <table border="1" data-bbox="380 941 1550 1372"> <thead> <tr> <th colspan="2">D-VCd</th> <th colspan="2">VCd</th> <th colspan="4">D-VCd vs. VCd</th> </tr> <tr> <th>Pat. mit Ereignis n/N (%)^a</th> <th>Median [95%-KI] (Mon.)^b</th> <th>Pat. mit Ereignis n/N (%)^a</th> <th>Median [95%-KI] (Mon.)^b</th> <th>OR [95%-KI] p-Wert^c</th> <th>RR [95%-KI] p-Wert^c</th> <th>RD [95%-KI] p-Wert^c</th> <th>HR [95%-KI] p-Wert^d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">1. Datenschnitt (14.02.2020)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">EQ-5D VAS Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte</td> </tr> <tr> <td>64/195 (32,8%)</td> <td>NA [10,25; NA]</td> <td>40/193 (20,7%)</td> <td>NA [16,79; NA]</td> <td>1,89 [1,19; 3,02] p=0,0069</td> <td>1,58 [1,13; 2,22] p=0,0081</td> <td>12,00% [3,40%; 20,60%] p=0,0063</td> <td>1,69 [1,13; 2,54] p=0,0105</td> </tr> </tbody> </table>			D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd				Pat. mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Mon.) ^b	Pat. mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Mon.) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d	1. Datenschnitt (14.02.2020)								EQ-5D VAS Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte								64/195 (32,8%)	NA [10,25; NA]	40/193 (20,7%)	NA [16,79; NA]	1,89 [1,19; 3,02] p=0,0069	1,58 [1,13; 2,22] p=0,0081	12,00% [3,40%; 20,60%] p=0,0063	1,69 [1,13; 2,54] p=0,0105
D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd																																						
Pat. mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Mon.) ^b	Pat. mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Mon.) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d																																			
1. Datenschnitt (14.02.2020)																																										
EQ-5D VAS Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte																																										
64/195 (32,8%)	NA [10,25; NA]	40/193 (20,7%)	NA [16,79; NA]	1,89 [1,19; 3,02] p=0,0069	1,58 [1,13; 2,22] p=0,0081	12,00% [3,40%; 20,60%] p=0,0063	1,69 [1,13; 2,54] p=0,0105																																			

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 beigefügt werden.</i>							
	EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte							
	83/195 (42,6%)	9,69 [4,14; NA]	60/193 (31,1%)	NA [11,04; NA]	1,72 [1,12; 2,63] p=0,0137	1,38 [1,07; 1,79] p=0,0143	11,80% [2,60%; 21,10%] p=0,0125	1,42 [1,02; 1,99] p=0,0392
	EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte							
	71/195 (36,4%)	21,26 [9,66; 21,26]	99/193 (51,3%)	3,78 [2,79; 5,65]	0,54 [0,36; 0,81] p=0,0030	0,71 [0,56; 0,89] p=0,0035	-14,80% [-24,50%; - 5,10%] p=0,0027	0,62 [0,45; 0,84] p=0,0023
	EORTC QLQ Einzelitem Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte							
	73/195 (37,4%)	12,26 [7,75; NA]	87/193 (45,1%)	8,21 [4,73; 11,53]	0,73 [0,48; 1,09] p=0,1287	0,83 [0,66; 1,05] p=0,1290	-7,60% [-17,40%; 2,20%] p=0,1265	0,71 [0,52; 0,97] p=0,0328
	EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10 Punkte							
	89/195 (45,6%)	7,82 [3,94; 17,58]	60/193 (31,1%)	16,79 [11,79; NA]	1,83 [1,21; 2,75] p=0,0036	1,46 [1,13; 1,90] p=0,0045	14,50% [4,80%; 24,10%] p=0,0035	1,53 [1,10; 2,13] p=0,0121
	EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte							

64/195 (32,8%)	17,61 [17,61; NA]	82/193 (42,5%)	4,99 [4,01; NA]	0,67 [0,44; 1,01] p=0,0547	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0563	-9,60% [-19,30%; 0,10%] p=0,0531	0,69 [0,50; 0,97] p=0,0316
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode 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 OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender 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.</p> <p>Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EQ-5D VAS: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Referenz: Modul 4A des Vorgangs 2021-08-01-D-715 (23)</p>							

Vorgeschlagene Änderung:

Für die Endpunkte der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit dem EORTC QLQ-C30, der EQ-5D VAS und dem SF-36 erhoben wurden, sollten im Rahmen der Nutzenbewertung von Daratumumab zur Behandlung der systemischen AL-Amyloidose sowohl die *Zeit bis zur Verschlechterung* als auch die *Zeit bis zur Verbesserung* herangezogen werden.

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)
S. 44, Z. 21- 26	<p>2.1.2 Schwere des Symptoms Dyspnoe</p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p>„Dyspnoe (EORTC QLQ-C30)</p> <p><i>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.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Eine progressiv fortschreitende Belastungsdyspnoe ist das Hauptsymptom einer kardialen AL-Amyloidose (24). Sie gehört zu den ersten vom Patienten wahrnehmbaren Symptomen einer AL-Amyloidose und kann dazu führen, dass der Patient nicht mehr in der Lage ist, alltägliche Aktivitäten durchzuführen, wie z. B. eine Treppe zu steigen (25, 26).</p> <p>Eine Dyspnoe bezeichnet eine vom Patienten empfundene Atemnot. Der Patient hat das Gefühl, nicht mehr genug Luft zu bekommen, was neben Symptomen wie Blässe und Kaltschweißigkeit, blauen Lippen und Zunge (Zyanose), ziehenden Atemgeräuschen, vor allen auch von Angst und Unruhe und einer geringeren körperlichen Belastbarkeit begleitet ist. Die Dyspnoe ist ein mehrdimensionales Symptom, welches durch die Stärke der Dyspnoe, den damit einhergehenden „Distress“ (z. B. Angst) und auch durch</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Symptomatik liegt in der Skala Dyspnoe ein einzelner Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCd vor. Der Vorteil in der Skala Dyspnoe stützt das Ergebnis zum Endpunkt schwere Organschädigung.</p>

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)
	<p>die Auswirkung auf die funktionellen Fähigkeiten, den Gesundheitszustand und die Lebensqualität charakterisiert ist (27). Alle Dimensionen haben einen Einfluss darauf, dass es sich bei der Dyspnoe um ein schweres/schwerwiegendes Symptom handelt. Die alleinige Betrachtung des Ausgangswertes greift zu kurz, weil sie die Bedeutung der anderen Dimensionen außer Acht lässt. Es liegt an dem mit einer Dyspnoe einhergehenden Distress und den Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit, dass auch eine geringergradige Dyspnoe bereits eine große Belastung und Einschränkung des Patienten darstellen kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Dyspnoe sollte wegen ihrer mehrdimensionalen Auswirkungen als schweres/ schwerwiegendes Symptom eingestuft werden.</p>	
S. 28 Z. 14ff.	<p>2.2 Berücksichtigung der Endpunkte des Organansprechens und der Organprogression</p> <p>Das IQWiG hat in Abschnitt 2.4.1 die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte definiert. Für die Morbidität hat das IQWiG folgende Endpunkte berücksichtigt:</p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p>„In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen: ...</p> <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwere Organschädigung 	<p>Wird die Progression bzw. das Ansprechen allein auf der Grundlage hämatologischer bzw. laborparametrischer Befunde erhoben, so erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von primär asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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)
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)</i> • <i>Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D“</i> <p><i>... „Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.“</i></p> <p>Das IQWiG hat sowohl die im Dossier dargestellten Endpunkte <i>Zeit bis zum Organansprechen</i> und <i>Zeit bis zur Organprogression</i> als auch die EORTC QLQ Einzelitems nicht für die Nutzenbewertung anerkannt. Die fehlende Berücksichtigung der EORTC QLQ Einzelitems begründet das IQWiG auf S. 32. Hierzu wird unter Punkt 3.3.3 Stellung genommen. Die Ablehnung der Endpunkte des Organansprechens und der Organprogression begründet das IQWiG hingegen nicht. Hierzu wird im Folgenden Stellung genommen:</p> <p>In der Studie ANDROMEDA werden das kardiale, renale und hepatische Ansprechen bzw. die Progression untersucht. Das hepatische Ansprechen und die hepatische Progression wurden im Dossier nur ergänzend präsentiert, da keine abschließenden Validierungsstudien identifiziert werden konnten. Die Patientenrelevanz und Validität der kardialen bzw. renalen Ansprechen und der kardialen bzw. renalen Progression ist belegt und wurde ausführlich im Dossier dargestellt.</p> <p>Die Operationalisierung des Organansprechens und der Organprogression in der Studie ANDROMEDA sind in Tabelle 2 zusammengefasst:</p>	<p>Die Endpunkte <i>Zeit bis zum kardialen Ansprechen</i>, <i>Zeit bis zum renalen Ansprechen</i>, <i>Zeit bis zur kardialen Progression</i> und <i>Zeit bis zur renalen Progression</i> sind daher nicht per se patientenrelevant und als Surrogatparameter anzusehen.</p>

Tabelle 2: Operationalisierung der Endpunkte Organansprechen und Organprogression

Endpunkt	Operationalisierung
Zeit bis zum kardialen Ansprechen	NT-proBNP-Ansprechen (Abnahme um >30 % und um >300 ng/l bei Studienteilnehmern mit NT-proBNP \geq 650 ng/l zu Baseline) oder Besserung des NYHA-Stadiums (Abnahme um \geq 2 Klassen bei Studienteilnehmern mit NYHA-Stadium III oder IV zu Baseline).
Zeit bis zum renalen Ansprechen	Abnahme um \geq 30 % der Proteinurie oder Rückgang der Proteinurie unter 0,5 g/24 Stunden in Abwesenheit einer renalen Progression.
Zeit bis zur kardialen Progression	NT-proBNP-Progression (Zunahme um >30 % und um >300 ng/l) oder cTn-Progression (Zunahme um \geq 33 %) oder Progression der Ejektionsfraktion (Abnahme um \geq 10 %).
Zeit bis zur renalen Progression	Abnahme um \geq 25 % der geschätzten glomerulären Filtrationsrate.
Referenz: (23)	

Zeit bis zum kardialen Ansprechen

Ein kardiales Ansprechen ist operationalisiert als NT-proBNP-Ansprechen oder als Verbesserung des NYHA-Stadiums. Die Grenzwerte sind Tabelle 2 zu entnehmen. Der Biomarker NT-proBNP ist bei der Erhebung des kardialen Ansprechens in der Studie ANDROMEDA vorrangig relevant, da lediglich 7 % der Studienpopulation ein NYHA-Stadium III hatten und sich damit für ein kardiales Ansprechen basierend auf einer Verbesserung des NYHA-Stadiums um \geq 2 Klassen qualifizieren. Wie in den Daten von Palladini et al. gezeigt wurde, ist zudem davon auszugehen, dass diese Patienten ebenfalls ein Ansprechen im Sinne des NT-proBNP hatten (28). Im Folgenden werden daher ausschließlich Daten zu NT-proBNP dargestellt. Informationen zur Verbesserung der NYHA-Klasse sind in Modul 4A Abschnitt 4.2.5.2.2 zusammengestellt.

Das kardiale Ansprechen ist patientenrelevant und stellt einen wichtigen Verlaufswert für die Therapie dar (5, 28, 29). Es ist zudem mit einem längeren Überleben assoziiert:

Die Operationalisierung des kardialen Ansprechens entspricht etablierten und verbreiteten Kriterien in der AL-Amyloidose (14, 15) und wurde im Jahr 2012 von Palladini et al validiert (28). Die Patienten, die

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)																							
	<p>ein kardiales Ansprechen im Sinne einer Senkung des NT-proBNP um mindestens 30 % und <300 ng/l zeigten (n=100), hatten in der Testkohorte eine 77 % höhere Wahrscheinlichkeit zu überleben als Patienten mit stabilem NT-proBNP Wert (n=108; HR=0,23; 95 %-KI: [0,14; 0,38], p<0,001). Der von Palladini et al. gezeigte Zusammenhang zwischen NT-proBNP-Ansprechen und Überleben wurde in weiteren Veröffentlichungen bestätigt. Das in Tabelle 3 zusammengefasste Review von Merlini et al. (29) betrachtet Daten von insgesamt 1.482 AL-Amyloidose Patienten aus fünf Studien (eine davon prospektiv), einschließlich der bereits präsentierten Daten von Palladini et al. Die Autoren zeigen ein deutlich längeres Überleben der NT-proBNP Responder im Vergleich zu Non-Respondern über unterschiedliche Patientenkohorten und Therapieregime hinweg (Tabelle 3):</p> <p>Tabelle 3: Zusammenfassung klinischer Studien mit NT-proBNP als Prädiktor für klinisches Outcome</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th rowspan="2">Patienten-population (medianes Alter)</th> <th rowspan="2">Kardiale Beteiligung (%)^a</th> <th rowspan="2">Anzahl Patienten (männlich, %)</th> <th rowspan="2">Therapie-regime</th> <th colspan="2">Medianes Überleben</th> </tr> <tr> <th>NT-proBNP Responder ^b</th> <th>NT-proBNP Non-Responder</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Palladini et al., 2006 (30)</td> <td>Unbehandelt (63 Jahre)</td> <td>100</td> <td>51 (53)</td> <td>MDex, TDex, Dex, MP oder T</td> <td>>80 % zu Monat 40</td> <td>~13 Monate</td> </tr> <tr> <td>Kastritis et al., 2010 (31)</td> <td>Neu diagnostiziert und vorbehandelt (62 Jahre)</td> <td>62</td> <td>94 (52)</td> <td>Bor, BDex</td> <td>>80 % zu Monat 36</td> <td>~12 Monate</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Patienten-population (medianes Alter)	Kardiale Beteiligung (%) ^a	Anzahl Patienten (männlich, %)	Therapie-regime	Medianes Überleben		NT-proBNP Responder ^b	NT-proBNP Non-Responder	Palladini et al., 2006 (30)	Unbehandelt (63 Jahre)	100	51 (53)	MDex, TDex, Dex, MP oder T	>80 % zu Monat 40	~13 Monate	Kastritis et al., 2010 (31)	Neu diagnostiziert und vorbehandelt (62 Jahre)	62	94 (52)	Bor, BDex	>80 % zu Monat 36	~12 Monate	
Studie	Patienten-population (medianes Alter)						Kardiale Beteiligung (%) ^a	Anzahl Patienten (männlich, %)	Therapie-regime	Medianes Überleben															
		NT-proBNP Responder ^b	NT-proBNP Non-Responder																						
Palladini et al., 2006 (30)	Unbehandelt (63 Jahre)	100	51 (53)	MDex, TDex, Dex, MP oder T	>80 % zu Monat 40	~13 Monate																			
Kastritis et al., 2010 (31)	Neu diagnostiziert und vorbehandelt (62 Jahre)	62	94 (52)	Bor, BDex	>80 % zu Monat 36	~12 Monate																			

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 beigefügt werden.</i>								
Palladini et al., 2010 (32)	Neu diagnostiziert (64 Jahre)	37	171 (58)	MDex, CyTDex, Dex, ASZT, „andere“	>80 % zu Monat 60	8 Monate		
Palladini et al., 2012 (28)	Neu diagnostiziert (63 Jahre)	69	Testkohorte 816 (60)	MDex, T-basiert, L-basiert, Bor-basiert, Dex, MP, ASZT, „andere“	>80 % zu Monat 48	~10 Monate		
	Neu diagnostiziert (64 Jahre)	84	Validierungskohorte 374 (60)	siehe Testkohorte	>80 % zu Monat 48	~15 Monate		
Kastritis et al., 2015 (33)	Neu diagnostiziert (57 Jahre)	44	85 (57)	BDex, L-basiert, risikoadaptiert BDex	~45 Monate	~10 Monate		
<p>a: Kardiale Beteiligung = Prozentsatz der Patienten mit NYHA-Stadium ≥ 2.</p> <p>b: Medianes Überleben nicht erreicht.</p> <p>Abkürzungen: ASZT: autologe Stammzelltransplantation; BDex: Bortezomib plus Dexamethason; Bor: Bortezomib, CyTDex: Cyclophosphamid plus Thalidomid und Dexamethason; Dex: hochdosiertes Dexamethason; L: Lenalidomid; MDex: Melphalan plus Dexamethason; MP: Melphalan plus Prednison; NT-proBNP: N-terminales Fragment des B-natriuretischen Peptids; T: Thalidomid; TDex: Thalidomid plus Dexamethason (mittlere Dosis).</p> <p>Referenz: adaptiert nach Merlini, 2016 (29).</p>								
<p>Zusammenfassend ist das kardiale Ansprechen ein etablierter patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität und ein valides Surrogat für das Überleben von AL-Amyloidose-Patienten.</p>								

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)
	<p><u>Zeit bis zur kardialen Progression:</u></p> <p>Eine kardiale Progression ist operationalisiert als NT-proBNP-Progression, cTn-Progression oder als Verbesserung der Ejektionsfraktion. Die Grenzwerte sind Tabelle 2 zu entnehmen. Im Jahr 2012 haben Palladini et al. im Rahmen einer internationalen Studie diese Kriterien für die kardiale Progression validiert (28). Patienten, die eine kardiale Progression im Sinne einer Steigerung des NT-proBNP um mindestens 30 % und <300 ng/l hatten (n=169) hatten in der Testkohorte ein 4,4-fach erhöhtes Risiko zur Versterben als Patienten mit stabilem NT-proBNP Wert (n=108; HR=4,36 95 %-KI: [3,24; 5,89], p<0,001). Auch Patienten mit einer Steigerung des cTn um >=33 % (n=158) zeigten in der Studie ein ca. 2,3-fach höheres Risiko zu versterben im Vergleich zu der Gruppe, bei der eine solche Steigerung nicht messbar war (n=220; HR=2,27 95 %-KI: [1,57; 3,27]; p<0,001). Patienten mit einer Senkung der Ejektionsfraktion um >=10 % (n=47) hatten in der Testkohorte ein ca. 2-fach höheres Risiko, zu versterben als Patienten ohne eine Senkung der Ejektionsfraktion (n=317; HR=1,95 95 %-KI: [1,20; 3,17]; p=0,007). Diese Daten stützen die Verwendung der Progressionskriterien NT-proBNP, cTn und Ejektionsfraktion als valides Surrogat für das Überleben.</p> <p>Zusammenfassend ist die kardiale Progression ein wichtiger Verlaufsparemeter für die Therapie und somit patientenrelevant. Zudem ist sie mit einem kürzeren Überleben von Patienten mit AL-Amyloidose assoziiert.</p> <p><u>Zeit bis zum renalen Ansprechen</u></p> <p>Ein renales Ansprechen ist in Abhängigkeit einer Proteinurie operationalisiert. Die Grenzwerte sind Tabelle 2 zu entnehmen. Die in der Studie ANDROMEDA verwendeten Kriterien zur Definition eines</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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)
	<p>renalen Ansprechens wurden im Jahr 2014 von Palladini et al. entwickelt und validiert (34). Patienten, die ein renales Ansprechen im Sinne einer Senkung der Proteinurie um mindestens 30 % oder ein Abfallen der Proteinurie unter 0,5 g/24 Stunden in Abwesenheit einer renalen Progression (≥ 25 % Verminderung des eGFR) hatten (n=87), hatten in der Testkohorte ein 85 % niedrigeres Risiko dialysepflichtig zu werden als Patienten ohne renales Ansprechen (n=214; HR=0,15 95 %-KI: [0,05; 0,49], $p < 0,001$). Die Daten aus der retrospektiven Studie von Palladini et al. stützen die Verwendung des Kriteriums „Abnahme um ≥ 30 % der Proteinurie oder Rückgang der Proteinurie unter 0,5 g/24 Stunden in Abwesenheit einer renalen Progression“ als valides Surrogat für das renale Überleben.</p> <p>Zusammenfassend ist das renale Ansprechen ein anerkannter Verlaufsparemeter und somit patientenrelevant. Es ist zudem mit dem längeren renalen Überleben und damit der Dialysepflichtigkeit von AL-Amyloidose-Patienten assoziiert.</p> <p><u>Zeit bis zur renalen Progression</u></p> <p>Eine renale Progression ist operationalisiert als Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate. Der Grenzwert ist Tabelle 2 zu entnehmen. Palladini et al. validierten das Kriterium im Jahr 2014 (34). Patienten, die eine renale Progression im Sinne einer Senkung der eGFR um mindestens 25 % hatten (n=120), hatten in der Testkohorte ein 4,74-fach höheres Risiko, dialysepflichtig zu werden als Patienten ohne renale Progression (n=181; HR=4,74 95 %-KI: [2,44; 8,52], $p < 0,001$). Diese Daten stützen die Verwendung des Kriteriums „Abnahme um ≥ 25 % der geschätzten glomerulären Filtrationsrate“ als valides Surrogat für das renale Überleben.</p>	

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)																			
	<p>Zusammenfassend ist die renale Progression ein anerkannter Verlaufsparemeter und patientenrelevant. Sie ist zudem mit einem kürzeren renalen Überleben von AL-Amyloidose-Patienten assoziiert.</p> <p>Fazit: Auf Basis der oben beschriebenen Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validierung wurden im Dossier die Endpunkte <i>Zeit bis zum kardialen Ansprechen</i>, <i>Zeit bis zur kardialen Progression</i>, <i>Zeit bis zum renalen Ansprechen</i> und <i>Zeit bis zur renalen Progression</i> zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Folgende signifikante Vorteile zeigen sich für D-VCd im Vergleich zu VCd:</p> <p>D-VCd erhöht die Wahrscheinlichkeit eines kardialen Ansprechens um 68 % und die eines renalen Ansprechens um das ca. 2,4-fache. Die Zeit bis zum renalen Ansprechen wird im D-VCd-Arm um 11,95 Monate verkürzt. Das Risiko einer renalen Progression wird im D-VCd-Arm um 49 % reduziert.</p> <p>Tabelle 4: Kardiales und renales Ansprechen, kardiale und renale Progression in der Studie ANDROMEDA</p> <table border="1" data-bbox="300 999 1485 1375"> <thead> <tr> <th>Behandlungsarm</th> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th>Median [95%-KI] (Monate)^a</th> <th>HR [95%-KI] p-Wert^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">1. Datenschnitt (14.02.2020)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)</td> </tr> <tr> <td>D-VCd</td> <td>59/195 (30,3%)</td> <td>7,49 [4,67; NA]</td> <td rowspan="2">1,68 [1,12; 2,54] p=0,0130</td> </tr> <tr> <td>VCd</td> <td>41/193 (21,2%)</td> <td>NA [11,37; NA]</td> </tr> </tbody> </table>	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b	1. Datenschnitt (14.02.2020)				Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)				D-VCd	59/195 (30,3%)	7,49 [4,67; NA]	1,68 [1,12; 2,54] p=0,0130	VCd	41/193 (21,2%)	NA [11,37; NA]	
Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b																		
1. Datenschnitt (14.02.2020)																					
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)																					
D-VCd	59/195 (30,3%)	7,49 [4,67; NA]	1,68 [1,12; 2,54] p=0,0130																		
VCd	41/193 (21,2%)	NA [11,37; NA]																			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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)
Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
D-VCd	27/195 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,39; 1,04]		
VCd	39/193 (20,2%)	NA [NA; NA]	p=0,0705		
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
D-VCd	83/195 (42,6%)	2,83 [1,91; 4,67]	2,37 [1,63; 3,43]		
VCd	45/193 (23,3%)	14,78 [11,37; NA]	p<0,0001		
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)					
D-VCd	21/195 (10,8%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,29; 0,90]		
VCd	30/193 (15,5%)	NA [13,67; NA]	p=0,0208		

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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)
	<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: 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: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Referenz: (23)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Vorteile von D-VCd gegenüber VCd in den Endpunkten <i>Zeit bis zum kardialen Ansprechen</i>, <i>Zeit bis zum renalen Ansprechen</i> und <i>Zeit bis zur renalen Progression</i> sollten für die Nutzenbewertung anerkannt werden.</p>	

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)
	<p>2.3 Fazit zum Zusatznutzen</p> <p>Das IQWiG unterschätzt den Zusatznutzen von D-VCd im Vergleich zu VCd bei VCd geeigneten Patienten mit AL-Amyloidose, weil es sowohl Vorteile in den organbezogenen Endpunkten als auch die Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik und Lebensqualität unberücksichtigt lässt und die Dyspnoe als nicht schweres/ nicht schwerwiegendes Symptom einstuft. Wie unter den Punkten 2.1 und 2.2 dargestellt, ist dies aus Sicht von Janssen nicht sachgerecht. Unter Berücksichtigung dieser Vorteile ergibt sich folgender Zusatznutzen für D-VCd gegenüber VCd:</p> <p>Durch eine im Vergleich zu VCd schnellere Normalisierung des Spiegels der freien Leichtketten reduziert D-VCd die Ursache der Organschäden. Dieser Vorteil zeigt sich direkt an den Organen, sowohl durch eine 88 % niedrigere Wahrscheinlichkeit einer schweren Organschädigung als auch durch die Erhöhung der Wahrscheinlichkeit eines kardialen Ansprechens um 68 % und der eines renalen Ansprechens um das ca. 2,4-Fache und durch die Reduktion der Zeit bis zum renalen Ansprechen um 11,95 Monate. Das Risiko einer renalen Progression wird unter D-VCd im Vergleich mit VCd um 49 % reduziert.</p> <p>Die oben beschriebene Verbesserung der Herzfunktion äußert sich für den Patienten in einer klinisch relevanten, vom Patienten spürbaren Verbesserung der Dyspnoe und einem reduzierten Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung der Dyspnoe im D-VCd-Arm. Die Patienten unter D-VCd erreichen früher eine Verbesserung und die Zeit, bis eine klinisch relevante Verschlechterung der Dyspnoe eintritt, wird unter D-VCd im Vergleich zu VCd um ca. 17,5 Monate verlängert. Zudem reduziert sich das Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung eines Kribbelns an Händen und Füßen im D-VCd-Arm um 29 % und es verlängert sich die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung eines Kribbelns an Händen</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason liegen aus der Studie ANDROMEDA Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der noch laufenden Studie wird Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason mit Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) verglichen.</p>

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)
	<p>und Füßen um vier Monate. Die Symptome, die die Patienten zeigen, sind abhängig von der individuellen Organbeteiligung und tragen gemeinsam zu dem vom Patienten auf einer visuellen Analogskala beschriebenen Gesundheitszustand bei: die Patienten D-VCd-Arm haben im Vergleich zum Kontrollarm eine um 69 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare Verbesserung des Gesundheitszustandes zu erreichen.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich ein konsistentes Bild mit Vorteilen für D-VCd gegenüber VCd sowohl in den organbezogenen Endpunkten als auch in der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ohne klinisch relevante Nachteile in der Verträglichkeit durch die Hinzunahme von Daratumumab. Dies führt in der Gesamtbewertung zu einem <i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i> von D-VCd für neu diagnostizierte Patienten mit AL-Amyloidose, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet sind. Die zusätzlichen Analysen in Punkt 3.3.1 bestätigen die Robustheit der Ergebnisse.</p>	<p>Trotz verbleibender Unsicherheiten wird VCd für die Studienpopulation der Studie ANDROMEDA als ausreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden) angesehen. Anhand der Studie sind jedoch ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit VCd im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie für die Patientengruppe, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, möglich.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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)
		<p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich in dieser Patientengruppe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben ist somit nicht belegt.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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)
		<p>Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich allein 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).</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse steht dem Vorteil beim Endpunkt schwere Organschädigung, der durch einen weiteren Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird, kein Nachteil</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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)
		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 geringen Zusatznutzen fest.
	3 Weitere Themen, zu denen Stellung genommen wird	
S. 20, Z. 10 S. 24- 25, Tab. 10 Fußnot	3.1 Beobachtungszeiten <u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u> <i>„Die Beobachtungszeiten sind für alle Endpunkte außer dem Endpunkt Gesamtüberleben systematisch verkürzt. Nebenwirkungen wurden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage oder bis zum Beginn einer Folgetherapie) erhoben. Endpunkte zur Morbidität und</i>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
en d und e	<p><i>gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden über die Behandlung hinaus beobachtet und zwar bis zu Krankheitsprogression und darüber hinaus (bis 32 Wochen nach Eintreten des Endpunkts Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben [MOD-PFS], zur Definition des Endpunkts siehe Abschnitt 2.4.1).</i></p> <p><i>Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es erforderlich, dass alle Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.</i></p> <p><i>Tabelle 10, Fußnote d: Die vom pU gemachten Angaben zur medianen Beobachtungsdauer (9,2 Monate im Interventionsarm bzw. 6,1 Monate im Vergleichsarm) 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></p> <p><i>Tabelle 10, Fußnote e: Die vom pU gemachten Angaben zur medianen Beobachtungsdauer (10,6 Monate im Interventionsarm bzw. 6,3 Monate im Vergleichsarm) basieren auf der patientenindividuellen Behandlungsdauer + 30 Tage. Bei diesen Angaben handelt es sich somit lediglich um Approximationen, jedoch nicht um den jeweiligen Median der tatsächlichen Beobachtungsdauern.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>Zu Tabelle 10, Fußnote e: Die Berechnung der medianen Nachbeobachtungsdauer richtet sich nach der im Statistischen Analyseplan geplanten Nachbeobachtungsdauer für die Sicherheitsendpunkte. Diese ist operationalisiert als der Zeitraum von der unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung bis</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Anti-Plasmazelltherapie, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p><i>Zu Tabelle 10 Fußnote d:</i> Für die patientenberichteten Endpunkte werden gemäß dem Kommentar des IQWiG neue Berechnungen für die Nachbeobachtungszeiten vorgelegt (siehe Tabelle 5). Diese unterscheiden sich nur marginal von den im Dossier berichteten Nachbeobachtungsdauern.</p> <p>Tabelle 5: Nachbeobachtungsdauern für die patientenberichteten Endpunkte und die unerwünschten Ereignisse, Studie ANDROMEDA</p> <table border="1" data-bbox="293 850 1375 1094"> <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>9,396</td> <td>6,374</td> </tr> <tr> <td>EORTC QLQ-C30</td> <td>9,396</td> <td>6,407</td> </tr> <tr> <td>SF-36v2</td> <td>9,396</td> <td>6,374</td> </tr> </tbody> </table> <p>Berechnung: PRO: 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.</p>		D-VCd	VCd		Median (Monate)	Median (Monate)	EQ-5D-5L	9,396	6,374	EORTC QLQ-C30	9,396	6,407	SF-36v2	9,396	6,374	
	D-VCd	VCd															
	Median (Monate)	Median (Monate)															
EQ-5D-5L	9,396	6,374															
EORTC QLQ-C30	9,396	6,407															
SF-36v2	9,396	6,374															
S. 39, Z. 14	<p>3.2 Zeit bis zur schweren Organschädigung</p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u></p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.															

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)
S. 36, Tab. 15 klinische Manifestation	<p><i>„Der Endpunkt schwere Organschädigung ist eine Teilkomponente des kombinierten Endpunkts MOD-PFS. Bei der Ableitung des Zusatznutzens wird das Ergebnis des stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen, da seine Verwendung für den kombinierten Endpunkt MOD-PFS geplant war.</i></p> <p><i>Für die separate Darstellung der klinischen Manifestation des Herz- und des Nierenversagens liegen keine Daten vor.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der Endpunkt Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der schweren Organschädigung, der hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt. Die schwere Organschädigung ist dabei definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Manifestation des Herzversagens definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems (LVAD), oder einer intra-aortalen Ballonpumpe (IABP) • Klinische Manifestation des Nierenversagens definiert als Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation) <p>Die Analyse des Endpunktes Zeit bis zur schweren Organschädigung in Hinblick auf das die klinische Manifestation auslösende Organ ergibt, dass die schwere Organschädigung ausschließlich auf ein Nierenversagen zurückzuführen ist (siehe Tabelle 6).</p>	

Tabelle 6: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur schweren Organschädigung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ANDROMEDA

Behandlungs-arm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (14.02.2020)				
Zeit bis zur schweren Organschädigung (Nierenversagen)				
D-VCd	1/195 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,123 [0,015; 1,006] p=0,0507	0,0202
VCd	7/193 (3,6%)	NA [NA; NA]		
Zeit bis zur schweren Organschädigung (Herzversagen)				
D-VCd	0/195 (0,0%)	NA	NA	NA
VCd	0/193 (0,0%)	NA		

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 erklärender 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.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test 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).

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

3.3 Patientenberichtete Endpunkte

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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)
S. 31, Z. 28ff.	<p>3.3.1 Operationalisierung der Verschlechterung der PRO-Instrumente</p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Da der pU keine genaueren Angaben zur Operationalisierung der Verschlechterung macht, wird davon ausgegangen, dass es sich um die Zeit bis zur 1. Verschlechterung handelt.</i></p> <p><i>Gemäß statistischem Analyseplan war die Zeit bis zur Verschlechterung über verteilungs-basierte Methoden präspezifiziert. Hierbei war auch der Tod wegen Progression als Verschlechterung definiert. In der in Modul 4 A vorliegenden Operationalisierung Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gibt es jedoch keine Hinweise darauf, dass Tod als Verschlechterung definiert wurde.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die im Dossier präsentierten Responderanalysen zur Verbesserung und zur Verschlechterung um einen Schwellenwert stellen die Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung dar.</p> <p>Dabei wird ausgehend vom Baseline-Wert zu jedem Erhebungszeitpunkt zunächst die Veränderung berechnet, die dann mit dem jeweiligen Schwellenwert verglichen wird. Wie im Statistischen Analyseplan präspezifiziert, wird bei den im Nutzendossier berichteten Analysen Tod infolge einer Krankheitsprogression als Verschlechterung gewertet.</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme werden Ergebnisse von Analysen präsentiert, für diejenigen Erhebungsinstrumente, bei denen einzelne Items oder Domänen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, das sind die EQ-5D VAS, der EORTC QLQ-C30 und die EORTC QLQ Einzelitems bei</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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)
	<p>denen die Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression versterben, nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für die Verschlechterung berücksichtigt werden.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Responderanalyse sind in Anhang B, Tabelle 14 dargestellt, die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang C abgebildet.</p> <p>Es ergibt sich ein konsistentes Bild zu der im Dossier präsentierten Auswertung. Alle signifikanten Endpunkte sind auch in der Responderanalyse ohne Berücksichtigung der Studienteilnehmer mit Ereignis Tod als Verschlechterung signifikant. Der vom IQWiG als geringfügig eingestufte Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung Kribbeln an Händen und Füßen um ≥ 10 Punkte ist knapp nicht mehr signifikant. Im Vergleich zu den Ergebnissen der Analysen im Nutzendossier zeigt sich in den hier vorgelegten Analysen für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung Fatigue um ≥ 10 Punkte ein signifikantes Ergebnis zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,770 [0,595; 0,996]; p=0,0469).</p>	
S. 31, Z. 35ff	<p>3.3.2 Rücklaufquoten der PRO-Instrumente</p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Angaben zu Rücklaufen für die patientenberichteten Endpunkte legt der pU für den Vergleichsarm lediglich bis einschließlich Zyklus 6 (geplantes Behandlungsende) vor. Gemäß geplanter Nachbeobachtung haben jedoch Erhebungen nach Behandlungsende stattgefunden. Dies bestätigt sich auch bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven zu den patientenberichteten Endpunkten (siehe Anhang C). Insgesamt fehlen somit vollständige Rücklaufquoten für beide Studienarme über den kompletten Studienverlauf.“</i></p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

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)															
	<p>Anmerkung:</p> <p>Im Dossier wurden die Rücklaufquoten der Erhebungsinstrumente für die finale Analyse des primären Datenschnitts für die Patienten unter Behandlung sowie für die ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer pro Zyklus dargestellt. Für die Auswertung der auf PRO basierenden Endpunkte wurden Responderanalysen durchgeführt, in die nur die Daten von denjenigen Studienteilnehmern eingegangen, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden ist. Dies sind für jedes Erhebungsinstrument in beiden Armen weit über 85 % (siehe Tabelle 7).</p> <p>Tabelle 7: Studienteilnehmer mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert, Studie ANDROMEDA</p> <table border="1" data-bbox="293 983 1171 1203"> <thead> <tr> <th></th> <th>D-VCd</th> <th>VCd</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT</td> <td>195</td> <td>193</td> </tr> <tr> <td>EQ-5D</td> <td>169 (86,7%)</td> <td>167 (86,5%)</td> </tr> <tr> <td>EORTC QLQ-C30 + Einzelitems</td> <td>170 (87,2%)</td> <td>169 (87,6%)</td> </tr> <tr> <td>SF-36</td> <td>176 (90,3%)</td> <td>175 (90,7%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Studienteilnehmer in</p>		D-VCd	VCd	ITT	195	193	EQ-5D	169 (86,7%)	167 (86,5%)	EORTC QLQ-C30 + Einzelitems	170 (87,2%)	169 (87,6%)	SF-36	176 (90,3%)	175 (90,7%)	
	D-VCd	VCd															
ITT	195	193															
EQ-5D	169 (86,7%)	167 (86,5%)															
EORTC QLQ-C30 + Einzelitems	170 (87,2%)	169 (87,6%)															
SF-36	176 (90,3%)	175 (90,7%)															

der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Referenz: Modul 4A des Vorgangs 2021-08-01-D-715 (23)

Zusätzlich zu den an Zyklen orientierten Erhebungen sind gemäß Operationalisierung weitere nach Behandlungsende stattfindende Erhebungen geplant. In der nachfolgenden Tabelle 8 sind die Rücklaufquoten der Instrumente EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und SF-36v2 für die Zeitpunkte nach Behandlungsende getrennt nach Studienarm dargestellt. Da in der Regel das Behandlungsende z. B. wegen Progression nicht mit dem Beginn eines Zyklus zusammenfällt, somit eine Einordnung in einen zeitlichen Kontext nicht möglich ist, wurden diese Zahlen nicht in der an Zyklen orientierten tabellarischen Aufstellung im Nutzendossier aufgeführt.

Tabelle 8: Anzahl erhaltener Erhebungsinstrumente nach Therapieende

Instrument Zeitpunkt	EQ-5D-5L		EORTC QLQ-C30		SF-36v2	
	D-VCd	VCd	D-VCd	VCd	D-VCd	VCd
Behandlungs- ende	18	144	18	145	18	143
16 Wochen nach MOD-PFS	2	11	2	11	2	11
32 Wochen nach MOD-PFS	0	8	0	8	0	8
Follow-up 1 (alle 6 Monate bis MOD-PFS)	7	61	7	64	7	61
Follow-up 2 (alle 6 Monate bis MOD-PFS)	2	16	3	16	2	16
Follow-up 3 (alle 6 Monate bis MOD-PFS)	0	2	0	2	0	2
Follow-up 4 (alle 6 Monate bis MOD-PFS)	0	1	0	1	0	1

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

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)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die an Zyklen orientierte Darstellung der Rücklaufquoten zu definierten und vergleichbaren Zeitpunkten liefert aussagekräftige Informationen. Für die im Dossier präsentierten Responderanalysen werden die Daten derjenigen Patienten berücksichtigt, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, diese schließen auch die nach Behandlungsende erhobenen Werte mit ein. Wie im Nutzendossier dargestellt, beträgt dieser Anteil für alle Erhebungsinstrumente in beiden Studienarmen weit über 85 %.</p>	
S. 32, Z. 5ff.	<p>3.3.3 EORTC QLQ Einzelitems aus der EORTC QLQ Item-Bibliothek</p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Der pU legt in seinem Dossier über Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 hinaus Ergebnisse zu den 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. Im Studienprotokoll wird die Verwendung dieser Items mit der Studie Lin 2015 zur Symptomatik bei AL-Amyloidose begründet [27]. Die Auswahl der betrachteten Einzelitems ergibt sich aus den Ergebnissen von Lin 2015 nicht unmittelbar, da dort insgesamt 25 Symptome der AL-Amyloidose, darunter 11 häufige Symptome identifiziert wurden. Der pU begründet die Auswahl der 3 Symptome nicht. Darüber hinaus sieht die EORTC die Verwendung von Einzelitems als Item-Liste nur in Verbindung mit dem EORTC QLQ-C30 und einem bereits validierten Zusatzmodul vor [28]. Die Einzelitems werden daher in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt. Unabhängig davon zeigen sich weder bei Betrachtung der vorgelegten Auswertungen zur</i></p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier über Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 hinaus Ergebnisse zu den 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.</p> <p>Gemäß den Autoren ist die Verwendung von Einzelitems als Item-Liste nur in Verbindung mit dem EORTC</p>

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)
	<p><i>Verschlechterung noch zur Verbesserung statistisch signifikante und mehr als geringfügige Vor oder Nachteile von Daratumumab + VCD.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Ein bei onkologischen Indikationen regelhaft eingesetztes Instrument ist der EORTC QLQ-C30. Die AL-Amyloidose ist eine erworbene seltene hämatologische Erkrankung (35, 36). Daher ist das spezifisch für Krebserkrankungen entwickelte Instrument EORTC QLQ-C30 geeignet zur Messung von Lebensqualität und Symptomen bei der systemischen AL-Amyloidose und kommt, wie vom G-BA in der Beratung 2016 empfohlen, auch in der Studie ANDROMEDA zum Einsatz.</p> <p>Um krankheitsspezifische Symptome zu erfassen, sieht die EORTC vor, den Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 um ein krankheitsspezifisches Modul zu erweitern. Dabei ist zu beachten, dass das krankheitsspezifische Modul nicht ohne den Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 verwendet werden soll, da die Module so konzipiert wurden, dass sie in Verbindung mit dem Kernfragebogen verwendet werden, da die inhaltliche Validität auf der Kombination basiert. Zudem deckt der Kernfragebogen wichtige allgemeine für onkologische Erkrankungen spezifische Symptome und Nebenwirkungen ab, die bei alleiniger Verwendung des krankheitsspezifischen Moduls übersehen werden könnten (37). Das heißt, dass ein vollständiges krankheitsspezifisches Modul nicht ohne den Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 eingesetzt werden soll. Wird beispielsweise der EORTC QLQ-MY20 als krankheitsspezifische Modul vollständig angewendet, so soll der EORTC QLQ-C30 ebenfalls vollständig erhoben werden. Ein krankheitsspezifisches Modul für die AL-Amyloidose liegt zum Zeitpunkt der Dossiererstellung und der Stellungnahme nicht vor. Aus diesem Grund ist die Verwendung des Kernfragebogens und eines krankheitsspezifischen Moduls nicht möglich. Sollen über die im Kernfragebogen und</p>	<p>QLQ-C30 und einem bereits validierten Zusatzmodul vorgesehen, nicht jedoch, wie in der Studie ANDROMEDA erfolgt, allein in Verbindung mit dem EORTC QLQ-C30. Die Einzelitems werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p>

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)															
	<p>krankheitsspezifischen Modul abgebildeten Symptome und Nebenwirkungen hinausgehend zusätzliche spezifische Symptome und Nebenwirkungen erfasst werden, empfiehlt die EORTC die Hinzunahme von Items aus der EORTC Item-Bibliothek, um fehlende Symptome abzudecken (38). Dieser Empfehlung wurde in der Studie ANDROMEDA gefolgt und die zusätzlichen Items aus der EORTC Item-Bibliothek direkt zu dem Kernfragebogen hinzugefügt.</p> <p>Die Auswahl der zusätzlichen Items erfolgte basierend auf der Publikation von Lin et al. (39). In dieser Publikation werden basierend auf Interviews mit Patienten mit AL-Amyloidose, die durch Literaturrecherchen sowie mit einer Durchsicht von Patientenblogs und Arztinterviews ergänzt wurden, die für Patienten mit der Krankheit einhergehenden wichtigen Symptome identifiziert. Die am häufigsten von AL-Amyloidose-Patienten genannten Symptome sind in der nachfolgenden Tabelle 9 in Abhängigkeit von der Datenquelle dargestellt ((39) Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 9: Am häufigsten von AL-Amyloidose-Patienten genannte Symptome in Abhängigkeit von der Datenquelle nach Lin et al. (39)</p> <table border="1" data-bbox="288 1086 1451 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 1086 680 1145">Blogeinträge (N=9), Literaturrecherche</th> <th data-bbox="680 1086 1133 1145">Patienteninterviews (N=10)</th> <th data-bbox="1133 1086 1451 1145">Arztinterviews (N=3)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 1145 680 1294">Ödeme (n=6)</td> <td data-bbox="680 1145 1133 1294">Ödeme im Unterkörper (Schwellung der Knöchel und Füße) (n=10), Ödeme im Oberkörper (Völlegefühl, aufgeblähter Bauch, geschwollene Arme oder Finger) (n=8)</td> <td data-bbox="1133 1145 1451 1294">Ödeme</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1294 680 1326">Schwindelgefühl</td> <td data-bbox="680 1294 1133 1326">Schwindelgefühl (n=8)</td> <td data-bbox="1133 1294 1451 1326"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1326 680 1358">Flüssigkeitsretention</td> <td data-bbox="680 1326 1133 1358"></td> <td data-bbox="1133 1326 1451 1358"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1358 680 1385">Fatigue (n=4)</td> <td data-bbox="680 1358 1133 1385">Fatigue (n=10)</td> <td data-bbox="1133 1358 1451 1385">Fatigue</td> </tr> </tbody> </table>	Blogeinträge (N=9), Literaturrecherche	Patienteninterviews (N=10)	Arztinterviews (N=3)	Ödeme (n=6)	Ödeme im Unterkörper (Schwellung der Knöchel und Füße) (n=10), Ödeme im Oberkörper (Völlegefühl, aufgeblähter Bauch, geschwollene Arme oder Finger) (n=8)	Ödeme	Schwindelgefühl	Schwindelgefühl (n=8)		Flüssigkeitsretention			Fatigue (n=4)	Fatigue (n=10)	Fatigue	
Blogeinträge (N=9), Literaturrecherche	Patienteninterviews (N=10)	Arztinterviews (N=3)															
Ödeme (n=6)	Ödeme im Unterkörper (Schwellung der Knöchel und Füße) (n=10), Ödeme im Oberkörper (Völlegefühl, aufgeblähter Bauch, geschwollene Arme oder Finger) (n=8)	Ödeme															
Schwindelgefühl	Schwindelgefühl (n=8)																
Flüssigkeitsretention																	
Fatigue (n=4)	Fatigue (n=10)	Fatigue															

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)																																																						
	<table border="1"> <tr><td>Ohnmacht</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Unregelmäßiger Herzschlag</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Kurzatmigkeit (n=4)</td><td>Kurzatmigkeit (n=9)</td><td>Kurzatmigkeit</td></tr> <tr><td>Purpura um die Augen</td><td>Purpura (n=1)</td><td></td></tr> <tr><td>Schwäche (n=3)</td><td>Schwäche (n=10)</td><td>Schwäche</td></tr> <tr><td>Schlafstörungen (n=3)</td><td>Schlafstörungen (n=4)</td><td></td></tr> <tr><td>Vergrößerung der Zunge</td><td>Anschwellen der Zunge (n=2)</td><td></td></tr> <tr><td>Schwierigkeiten beim Schlucken</td><td>Schwierigkeiten beim Schlucken (n=2)</td><td></td></tr> <tr><td>Diarrhö</td><td>Diarrhö (n=5)</td><td></td></tr> <tr><td>Obstipation</td><td>Obstipation (n=4)</td><td></td></tr> <tr><td>Gewichtsverlust</td><td>Gewichtsverlust (vor Diagnose) (n=2)</td><td></td></tr> <tr><td>Verminderung des Appetits (n=3)</td><td>Verminderung oder Verlust des Appetits (n=6)</td><td></td></tr> <tr><td>Schnelles Völlegefühl</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Taubheitsgefühl/Kribbeln</td><td>Taubheitsgefühl/Kribbeln (n=9)</td><td></td></tr> <tr><td>Schmerz</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Hautveränderungen</td><td>Hautquetschungen, Hautblutungen (vor Diagnose) (n=1)</td><td></td></tr> <tr><td></td><td>Häufiger Harndrang (n=2)</td><td></td></tr> <tr><td></td><td>Dysgeusie (n=6)</td><td></td></tr> </table> <p>Abkürzungen: n: Anzahl Nennungen; N: Stichprobengröße. Grau markierte Zellen: Symptome, die sowohl in den Blogbeiträgen als auch in den Patienteninterviews genannt werden, und die von mindestens 30 % der interviewten Patienten als belastend angesehen werden. Referenz: (39).</p> <p>Anhand der Tabelle 9 lässt sich eine gute Übereinstimmung der von den interviewten Patienten genannten und der im Blog identifizierten belastenden Symptome erkennen. Dabei werden die von den Patienten am häufigsten genannten Symptome auch von den Experten gesehen. Werden nun diejenigen</p>	Ohnmacht			Unregelmäßiger Herzschlag			Kurzatmigkeit (n=4)	Kurzatmigkeit (n=9)	Kurzatmigkeit	Purpura um die Augen	Purpura (n=1)		Schwäche (n=3)	Schwäche (n=10)	Schwäche	Schlafstörungen (n=3)	Schlafstörungen (n=4)		Vergrößerung der Zunge	Anschwellen der Zunge (n=2)		Schwierigkeiten beim Schlucken	Schwierigkeiten beim Schlucken (n=2)		Diarrhö	Diarrhö (n=5)		Obstipation	Obstipation (n=4)		Gewichtsverlust	Gewichtsverlust (vor Diagnose) (n=2)		Verminderung des Appetits (n=3)	Verminderung oder Verlust des Appetits (n=6)		Schnelles Völlegefühl			Taubheitsgefühl/Kribbeln	Taubheitsgefühl/Kribbeln (n=9)		Schmerz			Hautveränderungen	Hautquetschungen, Hautblutungen (vor Diagnose) (n=1)			Häufiger Harndrang (n=2)			Dysgeusie (n=6)		
Ohnmacht																																																								
Unregelmäßiger Herzschlag																																																								
Kurzatmigkeit (n=4)	Kurzatmigkeit (n=9)	Kurzatmigkeit																																																						
Purpura um die Augen	Purpura (n=1)																																																							
Schwäche (n=3)	Schwäche (n=10)	Schwäche																																																						
Schlafstörungen (n=3)	Schlafstörungen (n=4)																																																							
Vergrößerung der Zunge	Anschwellen der Zunge (n=2)																																																							
Schwierigkeiten beim Schlucken	Schwierigkeiten beim Schlucken (n=2)																																																							
Diarrhö	Diarrhö (n=5)																																																							
Obstipation	Obstipation (n=4)																																																							
Gewichtsverlust	Gewichtsverlust (vor Diagnose) (n=2)																																																							
Verminderung des Appetits (n=3)	Verminderung oder Verlust des Appetits (n=6)																																																							
Schnelles Völlegefühl																																																								
Taubheitsgefühl/Kribbeln	Taubheitsgefühl/Kribbeln (n=9)																																																							
Schmerz																																																								
Hautveränderungen	Hautquetschungen, Hautblutungen (vor Diagnose) (n=1)																																																							
	Häufiger Harndrang (n=2)																																																							
	Dysgeusie (n=6)																																																							

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p>Symptome herausgegriffen, die sowohl in den Blogbeiträgen als auch in den Patienteninterviews genannt werden, und die von mindestens 30 % der interviewten Patienten als belastend angesehen werden, kristallisieren sich 11 Symptome heraus (siehe Tabelle 10).</p> <p>Tabelle 10: Liste mit Kernsymptomen bei AL-Amyloidose-Patienten nach Lin et al. (39)</p> <table border="1" data-bbox="288 715 1413 1396"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 715 846 791">Kernsymptome nach Lin et al. (14)</th> <th data-bbox="846 715 1413 791">Item im EORTC QLQ-C30 bzw. aus der Item-Bibliothek</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 791 846 852">Ödeme im Unterkörper (Schwellung der Knöchel und Füße)</td> <td data-bbox="846 791 1413 852"><i>Item Schwellung der Beine oder Knöchel (aus der Item-Bibliothek)</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 852 846 912">Ödeme im Oberkörper (Völlegefühl, aufgeblähter Bauch, geschwollene Arme oder Finger)</td> <td data-bbox="846 852 1413 912"><i>Item Völlegefühl im Bauch/Magen (aus der Item-Bibliothek)</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 912 846 1005">Schwindelgefühl</td> <td data-bbox="846 912 1413 1005">Nicht von anderen Ursachen abgrenzbar (daher gemäß dem Protokoll-Amendment 1 der Studie ANDROMEDA kein AL-Amyloidose-spezifisches Symptom)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1005 846 1034">Fatigue</td> <td data-bbox="846 1005 1413 1034">Item Fatigue (aus dem EORTC QLQ-C30)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1034 846 1062">Kurzatmigkeit</td> <td data-bbox="846 1034 1413 1062">Item Dyspnoe (aus dem EORTC QLQ-C30)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1062 846 1123">Schwäche</td> <td data-bbox="846 1062 1413 1123">Items zur Funktionsfähigkeit (aus dem EORTC QLQ-C30)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1123 846 1152">Schlafstörungen</td> <td data-bbox="846 1123 1413 1152">Item Insomnie (aus dem EORTC QLQ-C30)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1152 846 1181">Diarrhö</td> <td data-bbox="846 1152 1413 1181">Item Diarrhö (aus dem EORTC QLQ-C30)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1181 846 1209">Obstipation</td> <td data-bbox="846 1181 1413 1209">Item Obstipation (aus dem EORTC QLQ-C30)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1209 846 1238">Verminderung oder Verlust des Appetits</td> <td data-bbox="846 1209 1413 1238">Item Appetitlosigkeit (aus dem EORTC QLQ-C30)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1238 846 1299">Taubheitsgefühl/Kribbeln</td> <td data-bbox="846 1238 1413 1299"><i>Item Kribbeln an Händen und Füßen (aus der Item-Bibliothek)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="288 1299 1413 1396"> Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. Referenz: (39), eigene Darstellung </td> </tr> </tbody> </table>		Kernsymptome nach Lin et al. (14)	Item im EORTC QLQ-C30 bzw. aus der Item-Bibliothek	Ödeme im Unterkörper (Schwellung der Knöchel und Füße)	<i>Item Schwellung der Beine oder Knöchel (aus der Item-Bibliothek)</i>	Ödeme im Oberkörper (Völlegefühl, aufgeblähter Bauch, geschwollene Arme oder Finger)	<i>Item Völlegefühl im Bauch/Magen (aus der Item-Bibliothek)</i>	Schwindelgefühl	Nicht von anderen Ursachen abgrenzbar (daher gemäß dem Protokoll-Amendment 1 der Studie ANDROMEDA kein AL-Amyloidose-spezifisches Symptom)	Fatigue	Item Fatigue (aus dem EORTC QLQ-C30)	Kurzatmigkeit	Item Dyspnoe (aus dem EORTC QLQ-C30)	Schwäche	Items zur Funktionsfähigkeit (aus dem EORTC QLQ-C30)	Schlafstörungen	Item Insomnie (aus dem EORTC QLQ-C30)	Diarrhö	Item Diarrhö (aus dem EORTC QLQ-C30)	Obstipation	Item Obstipation (aus dem EORTC QLQ-C30)	Verminderung oder Verlust des Appetits	Item Appetitlosigkeit (aus dem EORTC QLQ-C30)	Taubheitsgefühl/Kribbeln	<i>Item Kribbeln an Händen und Füßen (aus der Item-Bibliothek)</i>	Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. Referenz: (39), eigene Darstellung		
Kernsymptome nach Lin et al. (14)	Item im EORTC QLQ-C30 bzw. aus der Item-Bibliothek																											
Ödeme im Unterkörper (Schwellung der Knöchel und Füße)	<i>Item Schwellung der Beine oder Knöchel (aus der Item-Bibliothek)</i>																											
Ödeme im Oberkörper (Völlegefühl, aufgeblähter Bauch, geschwollene Arme oder Finger)	<i>Item Völlegefühl im Bauch/Magen (aus der Item-Bibliothek)</i>																											
Schwindelgefühl	Nicht von anderen Ursachen abgrenzbar (daher gemäß dem Protokoll-Amendment 1 der Studie ANDROMEDA kein AL-Amyloidose-spezifisches Symptom)																											
Fatigue	Item Fatigue (aus dem EORTC QLQ-C30)																											
Kurzatmigkeit	Item Dyspnoe (aus dem EORTC QLQ-C30)																											
Schwäche	Items zur Funktionsfähigkeit (aus dem EORTC QLQ-C30)																											
Schlafstörungen	Item Insomnie (aus dem EORTC QLQ-C30)																											
Diarrhö	Item Diarrhö (aus dem EORTC QLQ-C30)																											
Obstipation	Item Obstipation (aus dem EORTC QLQ-C30)																											
Verminderung oder Verlust des Appetits	Item Appetitlosigkeit (aus dem EORTC QLQ-C30)																											
Taubheitsgefühl/Kribbeln	<i>Item Kribbeln an Händen und Füßen (aus der Item-Bibliothek)</i>																											
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. Referenz: (39), eigene Darstellung																												

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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)
	<p>Den 11 Kernsymptomen gegenübergestellt sind die in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 abgebildeten Symptome. Durch den Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 werden nicht abgedeckt die Symptome Taubheitsgefühl/Kribbeln, Ödeme im Unterkörper (Schwellung der Knöchel und Füße), Ödeme im Oberkörper (Völlegefühl, aufgeblähter Bauch, geschwollene Arme oder Finger) und Schwindelgefühl. Zur Abdeckung des Symptoms Taubheitsgefühl/Kribbeln wird das Einzelitem Kribbeln an Händen und Füßen aus der Item-Bibliothek dem Kernfragebogen hinzugefügt. Für das Symptom Ödeme im Unterkörper (Schwellung der Knöchel und Füße) wird das Einzelitem Schwellung der Beine oder Knöchel aus der Item-Bibliothek hinzugefügt und für das Symptom Ödeme im Oberkörper (Völlegefühl, aufgeblähter Bauch, geschwollene Arme oder Finger) wird das Einzelitem Völlegefühl im Bauch/Magen aus der Item-Bibliothek aufgenommen. Das verbleibende Symptom Schwindelgefühl wird nicht durch ein weiteres Einzelitem abgedeckt, da es sich bei dem Symptom „Schwindel“ um ein unspezifisches Symptom handelt, das nicht auf die Amyloidose zurückzuführen ist (40). Die im ursprünglichen Protokoll (41) verankerte Aufnahme eines Einzelitems zur Abdeckung des Symptoms Schwindelgefühl aus der Item-Bibliothek wurde mit dem Amendment 1 des Protokolls (40) entfernt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Vorgehensweise in Bezug auf die Verwendung der Einzelitems entspricht dem von der EORTC empfohlenen Vorgehen, bei zusätzlich abzubildenden Symptomen Items aus der EORTC Item-Bibliothek zu verwenden. Die Auswahl der zusätzlich zum Kernfragebogen verwendeten Einzelitems für Patienten mit AL-Amyloidose erfolgt begründet. Um ein vollständiges Bild über die Symptomatik in der Nutzenbewertungskategorie Morbidität zu erlangen, sind daher auch die Einzelitems zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p>	

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)
S. 31, Z. 7ff.	<p>3.3.4 SF-36 – Berechnung der Schwellenwerte</p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Dabei ermittelt er die Skalenspannweite anhand der empirischen Minima und Maxima des PCS und MCS unter Verwendung publizierter Werte der Normstichprobe 1998 im Manual des SF-36v2, Version 2 von 2007 [24]. Er berechnet ein Responsekriterium von 10,05 für den PCS und 10,80 für den MCS. Unter Verwendung der empirischen Minima und Maxima der Normstichprobe 2009 (publiziert in der aktuellen Version 3 des Manuals von 2011 [25]) ergeben sich unter Verwendung eines Responsekriteriums von 15 % knapp 10 Punkte für die beiden Summenscores (PCS: 9,4; MCS: 9,6, zur näheren Erläuterung siehe [26]). In der vorliegenden Situation können die vom pU berechneten Responsekriterien für den PCS und MCS herangezogen werden, da sie zum einen nahe den ermittelten Responsekriterien unter Verwendung des aktuellen Manuals liegen. Zum anderen kann aufgrund der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse, die numerisch zugunsten der Intervention sind (siehe Tabelle 15) eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden.“</i></p> <p><i>„Ergebnisse zu den 8 Subskalen des SF-36 liegen nicht vor.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Für die Auswertungen werden stratifizierte Analysen durchgeführt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Als Responseschwelle wird zusätzlich zu der validierten</p>	<p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 5. November 2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für den SF-36 hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen</p>

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)																											
	<p>MCID von 5 Punkten die gemäß dem IQWiG-Methodenpapier 6.0 (42) ein Schwellenwert in Höhe von 15 % der Skalenspannweite verwendet. Die Skalenspannweite ist dabei abhängig von der zugrunde gelegten Normstichprobe (siehe Tabelle 11).</p> <p>Tabelle 11: Skalenspannweite und resultierender 15 %-Schwellenwert des SF-36v2 in Abhängigkeit von der zugrunde gelegten Normstichprobe</p> <table border="1" data-bbox="291 758 1467 1013"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">MCS</th> <th colspan="3">PCS</th> </tr> <tr> <th>Minimum</th> <th>Maximum</th> <th>15 %-Schwellenwert</th> <th>Minimum</th> <th>Maximum</th> <th>15 %-Schwellenwert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1998er Normstichprobe</td> <td>2,00</td> <td>74,00</td> <td>10,80</td> <td>4,00</td> <td>71,00</td> <td>10,05</td> </tr> <tr> <td>2009er Normstichprobe</td> <td>5,79</td> <td>69,91</td> <td>9,6</td> <td>7,32</td> <td>70,14</td> <td>9,4</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abkürzungen: MCS: Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); PCS: Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary). Referenzen: 1998er-Normstichprobe (43), 2009er Normstichprobe (44)</p> <p>In der Studie ANDROMEDA wurden die Rohwerte der Domänen zunächst gemäß dem SF-36v2 Manual in Skalen von 0-100 transformiert. Anschließend erfolgte die Normierung der transformierten Domänen auf eine Normstichprobe auf Basis ihrer Mittelwerte und Standardabweichungen. Dieser Normierungsschritt, die Bildung der z-Scores der Domänen, wurde in der Studie ANDROMEDA auf Basis der 1998er-Normstichprobe durchgeführt. Demzufolge basiert auch die Berechnung der z-Scores der Summenskalen MCS und PCS auf der 1998er-Normstichprobe ebenso wie die daraus berechneten T-Scores der Summenskalen MCS und PCS.</p>		MCS			PCS			Minimum	Maximum	15 %-Schwellenwert	Minimum	Maximum	15 %-Schwellenwert	1998er Normstichprobe	2,00	74,00	10,80	4,00	71,00	10,05	2009er Normstichprobe	5,79	69,91	9,6	7,32	70,14	9,4	<p>Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier $\geq 10,05$ Punkte für den PCS bzw. $\geq 10,80$ Punkte für den MCS), als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Es zeigen sich in den Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung weder bei Betrachtung der Responseschwelle von ≥ 5 Punkten noch bei Betrachtung der Responseschwelle von 15 % statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen; sowohl für den PCS als auch für den MCS.</p>
	MCS			PCS																									
	Minimum	Maximum	15 %-Schwellenwert	Minimum	Maximum	15 %-Schwellenwert																							
1998er Normstichprobe	2,00	74,00	10,80	4,00	71,00	10,05																							
2009er Normstichprobe	5,79	69,91	9,6	7,32	70,14	9,4																							

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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)
	Folgerichtig sind für die Berechnung des gemäß dem IQWiG-Methodenpapier 6.0 für Responderanalysen heranzuziehenden 15 %-Schwellenwertes der Skalenspannweite die empirischen Minima und Maxima der 1998er-Normstichprobe zu berücksichtigen. Die resultierenden 15 %-Schwellenwerte unterscheiden sich allerdings nur geringfügig voneinander (siehe Tabelle 11).	
	3.4 Unerwünschte Ereignisse	

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)
S. 32, Z. 27ff.	<p>3.4.1 HLT Periphere Neuropathien</p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p>„Periphere Neuropathien (HLT, UEs)</p> <p><i>In der Studie ANDROMEDA lag bei 97 von 105 (92 %) der Patientinnen und Patienten, bei denen im Studienverlauf eine periphere Neuropathie (HLT) auftrat, eine periphere sensorische Neuropathie (PT) vor. Von Interesse sind patientenrelevante, symptomatische periphere Neuropathien, dies sind Neuropathien mit CTCAE-Grad ≥ 2. Angaben dazu oder zu Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Neuropathie vom Grad 1 liegen jedoch nicht vor. Für den Endpunkt periphere Neuropathien (HLT, UEs) liegen daher keine verwertbaren Daten vor. Unbenommen davon zeigen sich in der vom pU vorgelegten Auswertung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) werden nicht zusätzlich betrachtet, da diese nur 10 % aller peripheren Neuropathien ausmachen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Zum 1. Datenschnitt der Studie ANDROMEDA zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC</i> im Behandlungsarm 65 Ereignisse (33,7 %) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (21,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,39 [0,93; 2,08]; p=0,1062).</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
	<p>Die unter diesem HLT auftretenden PT sind: periphere Neuropathie (D-VCd: n=4/193 (2,1 %); VCd: n=1/188 (0,5 %)), periphere motorische Neuropathie (D-VCd: n=1/193 (0,5 %); VCd: n=3/188 (1,6 %)), periphere sensomotorische Neuropathie (D-VCd: n=1/193 (0,5 %); VCd: n=0/188 (0,0 %)) und periphere sensorische Neuropathie (D-VCd: n=60/193 (31,1 %); VCd: n=37/188 (19,7 %)). Letztere bildet den Hauptanteil der Ereignisse des Endpunktes <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC</i>.</p> <p>Bei der Analyse des Endpunktes <i>Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC</i> ergeben sich zum 1. Datenschnitt im Behandlungsarm 6 Ereignisse (3,1 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (2,7 %). Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,28; 3,05]; p=0,8983).</p> <p>Die unter diesem HLT auftretenden PT sind: periphere motorische Neuropathie (D-VCd: n=0/193 (0,0 %); VCd: n=1/188 (0,5 %)), periphere sensomotorische Neuropathie (D-VCd: n=1/193 (0,5 %); VCd: n=0/188 (0,0 %)) und periphere sensorische Neuropathie (D-VCd: n=5/193 (2,6 %); VCd: n=4/188 (2,1 %)). Letztere bildet den Hauptanteil der Ereignisse des Endpunktes <i>Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC</i>.</p> <p>Zusätzlich zu den im Dossier präsentierten Analysen zu dem Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC</i> auf der Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad >=3), Schwerwiegende Ereignisse und Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente, alle Therapiekomponenten) wird in dieser Stellungnahme eine Analyse für den Endpunkt mit CTCAE-Grad >=2 präsentiert (siehe Tabelle 12).</p>	

Tabelle 12: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ANDROMEDA

D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
Pat. mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Mon.) ^b	Pat. mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Mon.) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (14.02.2020)							
HLT Periphere Neuropathie NEC CTCAE-Grad >=2							
24/193 (12,4%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,241 [0,651; 2,365] p= 0,5109	1,204 [0,694; 2,087] p= 0,5089	2,1% [-4,2%; 8,4%] p=0,5108	1,036 [0,564; 1,900] p=0,9103
Periphere sensorische Neuropathie CTCAE-Grad >=2							
23/193 (11,9%)	NA [NA; NA]	17/188 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,339 [0,687; 2,610] p=0,3882	1,291 [0,724; 2,300] p=0,3867	2,7% [-3,4%; 8,8%] p=0,3875	1,134 [0,603; 2,132] p=0,6974
Periphere sensomotorische Neuropathie CTCAE-Grad >=2							
1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA	0,5% [-0,5%; 1,5%] p=0,3189	NA
Periphere Neuropathie CTCAE-Grad >=2							
0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA	NA	-0,5% [-1,6%; 0,5%] p=0,3096	0,000 [0,000;] p=0,9984
Periphere motorische Neuropathie CTCAE-Grad >=2							
0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA	NA	-1,1% [-2,6%; 0,4%] p=0,1496	0,000 [0,000;] p=0,9977
a: Analyse-Population: Safety-Population.							
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.							

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)
	<p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode 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 OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.</p> <p>d: 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.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HLT: Oberbegriff (high Level Term); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.</p> <p>Es ergeben sich bei Betrachtung des Endpunktes <i>UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC</i> mit CTCAE-Grad ≥=2 keine statistisch signifikanten Ergebnisse.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es werden Daten zu dem Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC</i> mit CTCAE-Grad ≥=2 vorgelegt. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied für diesen Endpunkt zwischen den Behandlungsarmen der Studie ANDROMEDA.</p>	

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

Literaturverzeichnis

1. Röcken C, Ernst J, Hund E, Michels H, Perz J, Saeger W, et al. [Interdisciplinary guidelines on diagnosis and treatment for extracerebral amyloidoses--published by the German Society of Amyloid Diseases (www.amyloid.de)]. Dtsch Med Wochenschr. 2006;131(27 Suppl 2):S45-66.
2. Merlini G, Stone MJ. *Dangerous small B-cell clones*. Blood. 2006;108(8):2520-2530.
3. Schönland SO, Bochtler T, Kristen AV, Ho AD, Hegenbart U. [Current diagnostic and therapy of light chain amyloidosis]. Pathologe. 2009;30(3):205-211.
4. Vaxman I, Dispenzieri A, Muchtar E, Gertz M. *New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis*. Blood Rev. 2020;40:100636.
5. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Stork S. *Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease*. Deutsches Arzteblatt international. 2020;117(10):159-166.
6. Kyle RA, Gertz MA. *Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases*. Semin Hematol. 1995;32(1):45-59.
7. Shi J, Guan J, Jiang B, Brenner DA, Del Monte F, Ward JE, et al. *Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(9):4188-4193.
8. Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, Wang B, Connors LH, Skinner M, et al. *Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress*. Circ Res. 2004;94(8):1008-1010.
9. Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. *Al amyloidosis*. Orphanet journal of rare diseases. 2012;7:54.
10. Bryce AH, Ketterling RP, Gertz MA, Lacy M, Knudson RA, Zeldenrust S, et al. *Translocation t(11;14) and survival of patients with light chain (AL) amyloidosis*. Haematologica. 2009;94(3):380-386.
11. Dumas B, Yameen H, Sarosiek S, Sloan JM, Sanchorawala V. *Presence of t(11;14) in AL amyloidosis as a marker of response when treated with a bortezomib-based regimen*. Amyloid. 2020;27(4):244-249.
12. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, Ketterling RP, Dingli D, Lacy MQ, et al. *Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category*. Leukemia. 2017;31(7):1562-1569.
13. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, Granzow M, Benner A, Seckinger A, et al. *Translocation t(11;14) Is Associated With Adverse Outcome in Patients With Newly Diagnosed AL Amyloidosis When Treated With Bortezomib-Based Regimens*. Journal of clinical oncology. 2015;33(12):1371-1378.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). *Onkopedia Amyloidose (Leichtketten (AL)-Amyloidose)*. Stand: 30.05.2020. 2020 [15.11.2021]. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@_@guideline/html/index.html.
15. NCCN. *National Comprehensive Cancer Network. Systemic Light Chain Amyloidosis. Version 1.2022. June 29, 2021*. 2021.
16. Hasib Sidiqi M, Gertz MA. *Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021*. Blood Cancer J. 2021;11(5):90.

17. Muchtar E, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK, Buadi FK, Leung N, et al. *Treatment of AL Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement 2020 Update*. Mayo Clin Proc. 2021;96(6):1546-1577.
18. Gertz MA. *Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment*. Am J Hematol. 2020;95(7):848-860.
19. Janssen Research & Development LLC. *Primary Analysis 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)*. 18. August 2020. 2020.
20. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (systemische LeichtkettenAmyloidose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A21-100, Version: 1.0, Stand: 28.10.2021*. 2021 [19.11.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4976/2021-08_01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-715.pdf.
21. Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. *Systemic AL Amyloidosis: Current Approaches to Diagnosis and Management*. HemaSphere. 2020;4(4):e454.
22. Muchtar E, Lin G, Grogan M. *The Challenges in Chemotherapy and Stem Cell Transplantation for Light-Chain Amyloidosis*. Can J Cardiol. 2020;36(3):384-395.
23. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Daratumumab. Modul 4A. Stand: 20. Juli 2021. (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-715)*. 2021 [12.11.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4975/2021_07_20_Modul4A_Daratumumab.pdf.
24. Papathanasiou M, Carpinteiro A, Rischpler C, Hagenacker T, Rassaf T, Luedike P. *Diagnosing cardiac amyloidosis in every-day practice: A practical guide for the cardiologist*. Int J Cardiol Heart Vasc. 2020;28:100519.
25. Dang D, Fournier P, Cariou E, Huart A, Ribes D, Cintas P, et al. *Gateway and journey of patients with cardiac amyloidosis*. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2418-2430.
26. Lousada I, Boedicker M. *The Impact of AL Amyloidosis: The Patient Experience*. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2020;34(6):1193-1203.
27. 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.
28. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. *New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes*. Journal of clinical oncology. 2012;30(36):4541-4549.
29. Merlini G, Lousada I, Ando Y, Dispenzieri A, Gertz MA, Grogan M, et al. *Rationale, application and clinical qualification for NT-proBNP as a surrogate end point in pivotal clinical trials in patients with AL amyloidosis*. Leukemia. 2016;30(10):1979-1986.
30. Palladini G, Lavatelli F, Russo P, Perlini S, Perfetti V, Bosoni T, et al. *Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL*. Blood. 2006;107(10):3854-3858.
31. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, Merlini G, Hawkins PN, Perfetti V, et al. *Bortezomib With or Without Dexamethasone in Primary Systemic (Light Chain) Amyloidosis*. Journal of clinical oncology. 2010;28(6):1031-1037.
32. Palladini G, Barassi A, Klersy C, Pacciolla R, Milani P, Sarais G, et al. *The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-*

- terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis.* Blood. 2010;116(18):3426-3430.
33. Kastritis E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Migkou M, Kalapanida D, Pamboucas C, et al. *Long-term outcomes of primary systemic light chain (AL) amyloidosis in patients treated upfront with bortezomib or lenalidomide and the importance of risk adapted strategies.* Am J Hematol. 2015;90(4):E60-E65.
 34. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD, et al. *A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis.* Blood. 2014;124(15):2325-2332.
 35. Attalmanan M, Levinson SS. *Understanding and identifying monoclonal gammopathies.* Clin Chem. 2000;46(8 Pt 2):1230-1238.
 36. Muchtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA. *Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis: From Basics to New Developments in Diagnosis, Prognosis and Therapy.* Acta Haematol. 2016;135(3):172-190.
 37. EORTC. *FAQ: Can I use the module without QLQ-C30?* 2021 [12.11.2021]. <https://qol.eortc.org/faq/>.
 38. EORTC. *FAQ: Can I add some items?* 2021 [12.11.2021]. <https://qol.eortc.org/faq/>.
 39. 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.
 40. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis. Protocol 54767414AMY3001; Phase 3. Amendment 1. JNJ-54767414 daratumumab. 3 April 2018.* 2018.
 41. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis. Protocol 54767414AMY3001; Phase 3. JNJ-54767414 daratumumab. 6 April 2017.* 2017.
 42. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020.* 2020 [20.11.2020]. <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf>.
 43. Ware JE, Kosinski M, Bjorner JB, Turner-Bowker DM, Gandek B, Maruish M. *User's manual for the SF-36v2 Health Survey (2nd edition).* Quality Metric Incorporated. 2007.
 44. Maruish ME (Ed.). *User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd edition).* Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated. 2011.

Anhang A

Tabelle 13: Übersicht aller Endpunkte mit Angabe des HR für die ITT- bzw. Safety-Population und die Subgruppenkategorie t(11;14) anomal sowie Darstellung der Gleichgerichtetheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ANDROMEDA

Endpunkt	HR [95%-KI]; p-Wert		Gleichgerichtetheit
	Subgruppenkategorie t(11;14) anomal	Gesamtpopulation	
Mortalität			
Gesamtüberleben	0,73 [0,23; 2,31]	0,9 [0,53; 1,53]	WA HR
Morbidität			
HemPFS	0,45 [0,16; 1,29]	0,63 [0,4; 0,97]	WA HR
MOD-PFS	0,41 [0,14; 1,17]	0,57 [0,37; 0,88]	WA HR
Zeit bis zum Erreichen des dFLC <10 mg/l	5,64 [2,79; 11,42]	2,9 [2,11; 3,97]	WA HR
Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN	5,64 [3,0; 10,62]	3,54 [2,64; 4,75]	WA HR
Zeit bis zum Erreichen der iFLC ≤20 mg/l	16,13 [5,71; 45,51]	5,63 [3,9; 8,13]	WA HR
Zeit bis zum kardialen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)	1,266 [0,651; 2,463]	1,683 [1,116; 2,538]	WA HR
Zeit bis zum renalen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)	2,532 [1,206; 5,315]	2,366 [1,633; 3,430]	WA HR
Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (ITT, Therapiewechsel unzensiert)	3,162 [0,194; 51,535]	2,329 [0,238; 22,778]	WA HR
Zeit bis zum Erreichen des CHR	2,33 [0,95; 5,68]	1,08 [0,7; 1,66]	WA HR
Zeit bis zur kardialen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)	1,04 [0,34; 3,22]	0,63 [0,39; 1,04]	FAL SCH
Zeit bis zur hepatischen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert) (ergänzend dargestellt)	1,12 [0,06; 22,44]	1,37 [0,21; 8,98]	WA HR
Zeit bis zur renalen Progression (ITT, Therapiewechsel unzensiert)	0,5 [0,17; 1,5]	0,51 [0,29; 0,9]	WA HR
EQ-5D VAS			
EQ-5D VAS Verbesserung ≥= Schwellenwert 15 Punkte	1,68 [0,73; 3,85]	1,69 [1,13; 2,54]	WA HR
EQ-5D VAS Verschlechterung ≥= Schwellenwert 15 Punkte	1,07 [0,59; 1,93]	0,88 [0,65; 1,2]	FAL SCH
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen			

Endpunkt	HR [95%-KI]; p-Wert		Gleichheit
	Subgruppenkategorie t(11;14) anomal	Gesamtpopulation	
Appetitlosigkeit Verbesserung >= MCID 10 Punkte	2,33 [1,16; 4,69]	1,11 [0,77; 1,6]	WA HR
Obstipation Verbesserung >= MCID 10 Punkte	1,17 [0,54; 2,54]	0,97 [0,66; 1,43]	FAL SCH
Diarrhö Verbesserung >= MCID 10 Punkte	2,1 [0,81; 5,4]	1,19 [0,72; 1,95]	WA HR
Dyspnoe Verbesserung >= MCID 10 Punkte	1,54 [0,82; 2,89]	1,42 [1,02; 1,99]	WA HR
Fatigue Verbesserung >= MCID 10 Punkte	1,37 [0,8; 2,35]	1,31 [0,99; 1,74]	WA HR
Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >= MCID 10 Punkte	1,92 [0,71; 5,2]	1,21 [0,79; 1,85]	WA HR
Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >= MCID 10 Punkte	1,75 [0,76; 4,05]	1,26 [0,82; 1,94]	WA HR
Schmerz Verbesserung >= MCID 10 Punkte	1,7 [0,79; 3,63]	0,99 [0,72; 1,38]	FAL SCH
Insomnie Verbesserung >= MCID 10 Punkte	1,88 [0,95; 3,71]	1,2 [0,87; 1,67]	WA HR
Appetitlosigkeit Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	0,45 [0,24; 0,82]	0,87 [0,65; 1,17]	WA HR
Obstipation Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	0,76 [0,43; 1,34]	0,91 [0,67; 1,23]	WA HR
Diarrhö Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	0,96 [0,53; 1,75]	0,89 [0,66; 1,21]	WA HR
Dyspnoe Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	0,37 [0,2; 0,68]	0,62 [0,45; 0,84]	WA HR
Fatigue Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	0,67 [0,42; 1,08]	0,78 [0,6; 1,0]	WA HR
Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	0,69 [0,35; 1,34]	0,83 [0,58; 1,2]	WA HR
Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	0,53 [0,27; 1,04]	0,75 [0,54; 1,03]	WA HR
Schmerz Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	1,46 [0,86; 2,49]	1,01 [0,77; 1,34]	WA HR
Insomnie Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	1,26 [0,74; 2,15]	1,01 [0,76; 1,35]	WA HR
EORTC QLQ Einzelitems			
Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >= MCID 10 Punkte	1,47 [0,83; 2,59]	0,94 [0,69; 1,28]	FAL SCH
Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >= MCID 10 Punkte	1,33 [0,63; 2,79]	1,13 [0,8; 1,6]	WA HR

Endpunkt	HR [95%-KI]; p-Wert		Gleichheit
	Subgruppenkategorie t(11;14) anomal	Gesamtpopulation	
Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >= MCID 10 Punkte	1,11 [0,56; 2,21]	0,83 [0,57; 1,21]	FALSCH
Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	0,68 [0,38; 1,21]	0,96 [0,71; 1,29]	WAHR
Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	0,75 [0,41; 1,36]	0,71 [0,52; 0,97]	WAHR
Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	0,68 [0,4; 1,15]	0,81 [0,61; 1,07]	WAHR
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen			
Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >= MCID 10 Punkte	1,92 [0,96; 3,81]	1,53 [1,1; 2,13]	WAHR
Emotionale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkt	1,44 [0,79; 2,62]	1,09 [0,81; 1,48]	WAHR
Physische Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte	1,18 [0,64; 2,19]	1,19 [0,85; 1,65]	WAHR
Rollenfunktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte	1,39 [0,72; 2,69]	1,07 [0,78; 1,47]	WAHR
Soziale Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte	2,08 [1,03; 4,21]	1,17 [0,83; 1,67]	WAHR
Kognitive Funktion Verbesserung >= MCID 10 Punkte	1,14 [0,54; 2,39]	1,11 [0,77; 1,6]	WAHR
Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	0,63 [0,37; 1,07]	0,86 [0,66; 1,14]	WAHR
Emotionale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	0,63 [0,33; 1,21]	0,69 [0,5; 0,97]	WAHR
Physische Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	0,73 [0,42; 1,26]	0,81 [0,61; 1,08]	WAHR
Rollenfunktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	0,69 [0,42; 1,13]	0,9 [0,69; 1,17]	WAHR
Soziale Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	0,72 [0,43; 1,21]	1,01 [0,78; 1,32]	FALSCH
Kognitive Funktion Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	0,92 [0,53; 1,57]	0,78 [0,59; 1,03]	WAHR
SF-36v2			
MCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,80 Punkte	0,972 [0,456; 2,072]	0,907 [0,608; 1,353]	WAHR
PCS Verbesserung >= Schwellenwert 10,05 Punkte	2,443 [0,775; 7,703]	1,557 [0,936; 2,590]	WAHR
MCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,80 Punkte	1,117 [0,598; 2,088]	0,933 [0,665; 1,309]	FALSCH

Endpunkt	HR [95%-KI]; p-Wert		Gleichg eric h- teth eit
	Subgruppenkategorie t(11;14) anomal	Gesamtpopulation	
PCS Verschlechterung >= Schwellenwert 10,05 Punkte	0,499 [0,258; 0,962]	0,755 [0,532; 1,073]	WA HR
Verträglichkeit			
UE - Gesamtraten			
Jegliche UE	0,93 [0,63; 1,38]	1,15 [0,93; 1,42]	FAL SCH
Schwerwiegende UE	0,74 [0,35; 1,59]	1,01 [0,73; 1,41]	FAL SCH
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)	0,88 [0,53; 1,45]	1,01 [0,78; 1,32]	FAL SCH
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)	0,99 [0,28; 3,41]	1,04 [0,54; 2,01]	FAL SCH
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	0,63 [0,1; 3,79]	0,84 [0,3; 2,31]	WA HR
Signifikante SOC und PT			
Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1,368 [0,731; 2,561]	1,994 [1,368; 2,907]	WA HR
Jegliche UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1,567 [0,828; 2,967]	1,532 [1,075; 2,182]	WA HR
PT Neutropenie			
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie	3,089 [0,321; 29,705]	1,657 [0,809; 3,395]	WA HR
PT Anämie			
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Anämie	0,728 [0,330; 1,604]	0,979 [0,646; 1,482]	WA HR
PT Thrombozytopenie			
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie	1,036 [0,364; 2,955]	1,489 [0,863; 2,567]	WA HR
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie	0,948 [0,133; 6,746]	1,102 [0,333; 3,644]	FAL SCH
PT Lymphopenie			
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie	1,151 [0,444; 2,984]	1,282 [0,781; 2,103]	WA HR
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie	1,325 [0,460; 3,821]	1,305 [0,717; 2,375]	WA HR
PT Leukopenie			
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie	2,130 [0,390; 11,631]	1,560 [0,601; 4,052]	WA HR

Endpunkt	HR [95%-KI]; p-Wert		Gleichg eric h- teth eit
	Subgruppenkategorie t(11;14) anomal	Gesamtpopulation	
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie	1,010 [0,063; 16,147]	1,221 [0,172; 8,677]	WA HR
SMQ Blutungen			
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen	2,398 [0,913; 6,296]	1,986 [1,236; 3,189]	WA HR
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,406 [0,835; 2,367]	1,103 [0,842; 1,444]	WA HR
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,775 [0,215; 2,799]	1,493 [0,797; 2,796]	FAL SCH
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,002 [0,296; 3,396]	1,421 [0,793; 2,545]	WA HR
UE, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,889 [0,055;14,281]	1,795 [0,162;19,878]	FAL SCH
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,889 [0,055;14,281]	2,834 [0,294;27,339]	FAL SCH
PT Reaktivierung eines Herpes zoster			
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster	1,002 [0,202; 4,970]	0,706 [0,297; 1,679]	FAL SCH
PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger			
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger	1,369 [0,306; 6,122]	1,176 [0,608; 2,275]	WA HR
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger	1,040 [0,065;16,634]	1,497 [0,249; 9,011]	WA HR
HLT Periphere Neuropathie NEC			
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC	1,669 [0,764; 3,646]	1,392 [0,932; 2,081]	WA HR
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC	1,827 [0,166;20,152]	0,925 [0,281; 3,046]	FAL SCH
SOC Herzerkrankungen			
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen	1,449 [0,556; 3,778]	1,459 [0,977; 2,178]	WA HR
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen	0,615 [0,147; 2,573]	1,082 [0,632; 1,853]	FAL SCH
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen	0,600 [0,143; 2,514]	1,149 [0,667; 1,978]	FAL SCH
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,514 [0,185; 1,433]	0,947 [0,590; 1,522]	WA HR

Endpunkt	HR [95%-KI]; p-Wert		Gleichg eric h- teth eit
	Subgruppenkategorie t(11;14) anomal	Gesamtpopulation	
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,097 [0,009; 1,038]	0,762 [0,327; 1,775]	WA HR
SOC Leber- und Gallenerkrankungen			
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen	0,679 [0,113; 4,063]	0,569 [0,248; 1,305]	WA HR
Sekundärmalignome			
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome	0,984 [0,061;15,767]	0,660 [0,108; 4,013]	WA HR
Anmerkung: Dargestellt sind nur die Endpunkte, die in beiden Armen erhoben wurden und zu denen ein HR sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subgruppenkategorie vorliegt.			

Anhang B

Tabelle 14: Ergebnisse für Morbidität – Responderanalysen für EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC Einzelitems, sowie Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Responderanalysen für EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ANDROMEDA

D-VCd		VCd		D-VCd vs, VCd			
Pat, mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Mon,) ^b	Pat, mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Mon,) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1, Datenschnitt (14,02,2020)							
EQ-5D VAS Verbesserung >=Schwellenwert 15 Punkte							
64/195 (32,8%)	NE [10,251; NE]	40/193 (20,7%)	NE [16,789; NE]	1,894 [1,188; 3,018]; p=0,0069	1,581 [1,126; 2,218]; p=0,0081	12,0% [3,4%; 20,6%]; p=0,0063	1,694 [1,131; 2,536]; p=0,0105
EQ-5D VAS Verschlechterung >=Schwellenwert 15 Punkte							
77/195 (39,5%)	12,977 [4,731; NE]	81/193 (42,0%)	6,111 [3,713; NE]	0,904 [0,607; 1,344]; p=0,6125	0,939 [0,735; 1,200]; p=0,6164	-2,6% [-12,5%; 7,4%]; p=0,6164	0,874 [0,637; 1,201]; p=0,4064
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit Verbesserung >=MCID 10 Punkte							

D-VCd		VCd		D-VCd vs, VCd			
Pat, mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Mon,) ^b	Pat, mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Mon,) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
62/195 (31,8%)	NE [NE; NE]	54/193 (28,0%)	17,347 [17,347; NE]	1,202 [0,779; 1,855]; p=0,4046	1,138 [0,839; 1,543]; p=0,4055	3,9% [-5,3%; 13,0%]; p=0,4060	1,106 [0,766; 1,597]; p=0,5910
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit Verschlechterung >=MCID 10 Punkte							
85/195 (43,6%)	6,505 [4,468; NE]	90/193 (46,6%)	4,994 [3,713; 6,472]	0,892 [0,599; 1,329]; p=0,5752	0,939 [0,752; 1,171]; p=0,5762	-2,8% [-12,8%; 7,1%]; p=0,5756	0,886 [0,656; 1,195]; p=0,4263
EORTC QLQ-C30 Obstipation Verbesserung >=MCID 10 Punkte							
55/195 (28,2%)	NE [NE; NE]	50/193 (25,9%)	NE [NE; NE]	1,123 [0,715; 1,765]; p=0,6132	1,088 [0,785; 1,508]; p=0,6140	2,3% [-6,5%; 11,1%]; p=0,6131	0,970 [0,659; 1,429]; p=0,8792
EORTC QLQ-C30 Obstipation Verschlechterung >=MCID 10 Punkte							
83/195 (42,6%)	12,255 [3,877; NE]	81/193 (42,0%)	4,862 [3,121; NE]	1,019 [0,684; 1,519]; p=0,9241	1,011 [0,800; 1,278]; p=0,9242	0,5% [-9,5%; 10,4%]; p=0,9244	0,936 [0,685; 1,277]; p=0,6749
EORTC QLQ-C30 Diarrhö Verbesserung >=MCID 10 Punkte							
35/195 (17,9%)	NE [NE; NE]	29/193 (15,0%)	NE [NE; NE]	1,241 [0,724; 2,127]; p=0,4321	1,198 [0,764; 1,879]; p=0,4315	3,0% [-4,4%; 10,4%]; p=0,4301	1,188 [0,725; 1,946]; p=0,4950
EORTC QLQ-C30 Diarrhö Verschlechterung >=MCID 10 Punkte							
85/195 (43,6%)	7,458 [4,665; NE]	82/193 (42,5%)	6,275 [3,811; 12,222]	1,036 [0,694; 1,546]; p=0,8614	1,021 [0,811; 1,285]; p=0,8619	0,9% [-9,0%; 10,8%]; p=0,8620	0,910 [0,667; 1,241]; p=0,5503
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Verbesserung >=MCID 10 Punkte							
83/195 (42,6%)	9,692 [4,140; NE]	60/193 (31,1%)	NE [11,039; NE]	1,715 [1,117; 2,634]; p=0,0137	1,383 [1,067; 1,792]; p=0,0143	11,8% [2,6%; 21,1%]; p=0,0125	1,421 [1,018; 1,985]; p=0,0392
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Verschlechterung >=MCID 10 Punkte							
69/195 (35,4%)	21,257 [11,138; 21,257]	93/193 (48,2%)	3,778 [2,793; 6,144]	0,579 [0,383; 0,876]; p=0,0095	0,734 [0,579; 0,929]; p=0,0103	-12,8% [-22,4%; - 3,2%]; p=0,0088	0,637 [0,465; 0,874]; p=0,0051
EORTC QLQ-C30 Fatigue Verbesserung >=MCID 10 Punkte							
117/195 (60,0%)	2,924 [2,004; 3,943]	92/193 (47,7%)	4,731 [3,253; 8,378]	1,638 [1,095; 2,452]; p=0,0162	1,255 [1,041; 1,513]; p=0,0173	12,2% [2,3%; 22,0%]; p=0,0154	1,313 [0,993; 1,737]; p=0,0562
EORTC QLQ-C30 Fatigue Verschlechterung >=MCID 10 Punkte							

D-VCd		VCd		D-VCd vs, VCd			
Pat, mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Mon,) ^b	Pat, mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Mon,) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
115/195 (59,0%)	2,136 [1,906; 3,713]	127/193 (65,8%)	1,938 [1,873; 2,661]	0,747 [0,491; 1,136]; p=0,1767	0,900 [0,773; 1,047]; p=0,1723	-6,6% [-16,0%; 2,9%]; p=0,1715	0,770 [0,595; 0,996]; p=0,0469
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten Verbesserung >=MCID 10 Punkte							
48/195 (24,6%)	NE [NE; NE]	38/193 (19,7%)	NE [NE; NE]	1,327 [0,817; 2,155]; p=0,2540	1,243 [0,855; 1,807]; p=0,2547	4,8% [-3,4%; 13,0%]; p=0,2517	1,207 [0,786; 1,853]; p=0,3904
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung >=MCID 10 Punkte							
55/195 (28,2%)	NE [15,080; NE]	58/193 (30,1%)	NE [14,883; NE]	0,912 [0,589; 1,413]; p=0,6826	0,937 [0,686; 1,279]; p=0,6802	-1,9% [-11,0%; 7,2%]; p=0,6801	0,866 [0,597; 1,254]; p=0,4459
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Verbesserung >=MCID 10 Punkte							
48/195 (24,6%)	NE [NE; NE]	37/193 (19,2%)	NE [NE; NE]	1,361 [0,838; 2,211]; p=0,2117	1,271 [0,871; 1,854]; p=0,2137	5,2% [-3,0%; 13,4%]; p=0,2113	1,261 [0,819; 1,943]; p=0,2922
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung >=MCID 10 Punkte							
68/195 (34,9%)	NE [7,819; NE]	76/193 (39,4%)	10,908 [4,665; NE]	0,826 [0,550; 1,242]; p=0,3542	0,884 [0,679; 1,151]; p=0,3595	-4,6% [-14,3%; 5,2%]; p=0,3576	0,757 [0,544; 1,054]; p=0,0991
EORTC QLQ-C30 Schmerz Verbesserung >=MCID 10 Punkte							
75/195 (38,5%)	NE [4,895; NE]	71/193 (36,8%)	17,347 [4,961; NE]	1,060 [0,704; 1,595]; p=0,7801	1,038 [0,801; 1,344]; p=0,7805	1,4% [-8,3%; 11,1%]; p=0,7801	0,995 [0,717; 1,381]; p=0,9765
EORTC QLQ-C30 Schmerz Verschlechterung >=MCID 10 Punkte							
106/195 (54,4%)	4,140 [2,858; 6,538]	97/193 (50,3%)	3,778 [2,825; 4,764]	1,188 [0,798; 1,771]; p=0,3970	1,086 [0,898; 1,313]; p=0,3960	4,3% [-5,6%; 14,3%]; p=0,3955	1,026 [0,775; 1,360]; p=0,8556
EORTC QLQ-C30 Insomnie Verbesserung >=MCID 10 Punkte							
87/195 (44,6%)	9,199 [4,698; 14,817]	67/193 (34,7%)	17,347 [6,735; NE]	1,497 [0,994; 2,256]; p=0,0507	1,277 [0,995; 1,638]; p=0,0547	9,6% [-0,1%; 19,3%]; p=0,0516	1,204 [0,870; 1,667]; p=0,2627
EORTC QLQ-C30 Insomnie Verschlechterung >=MCID 10 Punkte							
93/195 (47,7%)	4,600 [2,858; NE]	89/193 (46,1%)	3,844 [2,891; 9,725]	1,067 [0,724; 1,573]; p=0,7374	1,037 [0,834; 1,289]; p=0,7424	1,7% [-8,5%; 11,9%]; p=0,7427	1,028 [0,764; 1,382]; p=0,8562
EORTC QLQ Einzelitem Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung >=MCID 10 Punkte							

D-VCd		VCd		D-VCd vs, VCd			
Pat, mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Mon,) ^b	Pat, mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Mon,) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
70/195 (35,9%)	16,756 [9,298; NE]	60/193 (31,1%)	NE [11,335; NE]	1,255 [0,817; 1,929]; p=0,3014	1,157 [0,878; 1,526]; p=0,3004	4,9% [-4,3%; 14,1%]; p=0,2992	1,128 [0,796; 1,599]; p=0,4988
EORTC QLQ Einzelitem Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung >=MCID 10 Punkte							
71/195 (36,4%)	12,255 [7,754; NE]	79/193 (40,9%)	9,166 [4,731; 13,864]	0,820 [0,543; 1,237]; p=0,3456	0,887 [0,691; 1,138]; p=0,3443	-4,7% [-14,3%; 5,0%]; p=0,3438	0,734 [0,530; 1,016]; p=0,0621
EORTC QLQ Einzelitem Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung >=MCID 10 Punkte							
87/195 (44,6%)	9,331 [5,552; 13,142]	80/193 (41,5%)	8,444 [4,600; NE]	1,134 [0,761; 1,691]; p=0,5350	1,075 [0,854; 1,354]; p=0,5367	3,1% [-6,8%; 13,1%]; p=0,5367	0,937 [0,685; 1,282]; p=0,6840
EORTC QLQ Einzelitem Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung >=MCID 10 Punkte							
89/195 (45,6%)	4,731 [2,924; NE]	86/193 (44,6%)	4,041 [2,858; NE]	1,046 [0,701; 1,560]; p=0,8275	1,025 [0,823; 1,277]; p=0,8253	1,1% [-8,8%; 11,0%]; p=0,8254	0,973 [0,720; 1,315]; p=0,8587
EORTC QLQ Einzelitem Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung >=MCID 10 Punkte							
53/195 (27,2%)	NE [NE; NE]	59/193 (30,6%)	17,347 [11,105; NE]	0,844 [0,543; 1,312]; p=0,4529	0,887 [0,648; 1,214]; p=0,4526	-3,5% [-12,5%; 5,5%]; p=0,4510	0,835 [0,575; 1,214]; p=0,3452
EORTC QLQ Einzelitem Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung >=MCID 10 Punkte							
97/195 (49,7%)	3,877 [2,234; 7,589]	110/193 (57,0%)	2,825 [1,938; 3,745]	0,751 [0,502; 1,123]; p=0,1633	0,877 [0,729; 1,055]; p=0,1631	-7,0% [-16,9%; 2,8%]; p=0,1622	0,808 [0,610; 1,072]; p=0,1394
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verbesserung >=MCID 10 Punkte							
89/195 (45,6%)	7,819 [3,943; 17,577]	60/193 (31,1%)	16,789 [11,795; NE]	1,827 [1,212; 2,753]; p=0,0036	1,464 [1,126; 1,904]; p=0,0045	14,5% [4,8%; 24,1%]; p=0,0035	1,530 [1,097; 2,134]; p=0,0121
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung >=MCID 10 Punkte							
101/195 (51,8%)	4,698 [2,825; 7,359]	107/193 (55,4%)	2,891 [2,103; 3,778]	0,869 [0,585; 1,293]; p=0,4866	0,936 [0,778; 1,128]; p=0,4885	-3,5% [-13,5%; 6,5%]; p=0,4891	0,855 [0,649; 1,127]; p=0,2670
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion Verbesserung >=MCID 10 Punkte							
97/195 (49,7%)	3,778 [2,891; 7,326]	83/193 (43,0%)	6,341 [3,745; NE]	1,306 [0,873; 1,954]; p=0,1940	1,152 [0,930; 1,426]; p=0,1947	6,5% [-3,3%; 16,4%]; p=0,1927	1,095 [0,813; 1,475]; p=0,5495
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion Verschlechterung >=MCID 10 Punkte							

D-VCd		VCd		D-VCd vs, VCd			
Pat, mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Mon,) ^b	Pat, mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Mon,) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
63/195 (32,3%)	17,610 [17,610; NE]	77/193 (39,9%)	6,308 [4,041; NE]	0,723 [0,478; 1,092]; p=0,1244	0,810 [0,618; 1,060]; p=0,1249	-7,6% [-17,2%; 2,0%]; p=0,1220	0,712 [0,507; 1,000]; p=0,0498
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion Verbesserung >=MCID 10 Punkte							
83/195 (42,6%)	11,039 [5,651; 17,577]	65/193 (33,7%)	17,347 [9,265; NE]	1,488 [0,974; 2,271]; p=0,0681	1,264 [0,984; 1,623]; p=0,0668	8,9% [-0,5%; 18,3%]; p=0,0639	1,187 [0,854; 1,650]; p=0,3076
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion Verschlechterung >=MCID 10 Punkte							
93/195 (47,7%)	4,665 [2,825; 12,255]	101/193 (52,3%)	3,745 [2,825; 4,698]	0,841 [0,564; 1,254]; p=0,3957	0,917 [0,752; 1,119]; p=0,3953	-4,3% [-14,2%; 5,6%]; p=0,3942	0,813 [0,611; 1,081]; p=0,1545
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Verbesserung >=MCID 10 Punkte							
84/195 (43,1%)	9,199 [4,665; NE]	71/193 (36,8%)	NE [3,811; NE]	1,302 [0,864; 1,963]; p=0,2086	1,170 [0,916; 1,494]; p=0,2095	6,2% [-3,4%; 15,9%]; p=0,2061	1,070 [0,778; 1,472]; p=0,6784
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Verschlechterung >=MCID 10 Punkte							
110/195 (56,4%)	2,694 [1,906; 4,600]	118/193 (61,1%)	2,825 [1,971; 3,713]	0,827 [0,550; 1,244]; p=0,3647	0,926 [0,785; 1,093]; p=0,3622	-4,5% [-14,3%; 5,2%]; p=0,3620	0,902 [0,693; 1,174]; p=0,4428
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion Verbesserung >=MCID 10 Punkte							
74/195 (37,9%)	17,610 [9,429; NE]	56/193 (29,0%)	NE [17,347; NE]	1,474 [0,968; 2,245]; p=0,0685	1,302 [0,977; 1,734]; p=0,0717	8,8% [-0,7%; 18,2%]; p=0,0685	1,173 [0,826; 1,666]; p=0,3733
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion Verschlechterung >=MCID 10 Punkte							
110/195 (56,4%)	2,793 [1,938; 3,088]	111/193 (57,5%)	2,825 [1,971; 3,745]	0,961 [0,643; 1,436]; p=0,8465	0,983 [0,827; 1,169]; p=0,8462	-1,0% [-10,9%; 8,9%]; p=0,8463	1,012 [0,774; 1,324]; p=0,9309
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion Verbesserung >=MCID 10 Punkte							
62/195 (31,8%)	NE [NE; NE]	53/193 (27,5%)	NE [NE; NE]	1,214 [0,783; 1,881]; p=0,3865	1,146 [0,841; 1,562]; p=0,3891	4,0% [-5,0%; 13,1%]; p=0,3859	1,107 [0,766; 1,600]; p=0,5897
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion Verschlechterung >=MCID 10 Punkte							
98/195 (50,3%)	5,585 [4,140; 7,852]	104/193 (53,9%)	3,745 [2,825; 4,698]	0,872 [0,588; 1,294]; p=0,4960	0,935 [0,771; 1,134]; p=0,4961	-3,5% [-13,5%; 6,6%]; p=0,4963	0,784 [0,591; 1,039]; p=0,0905

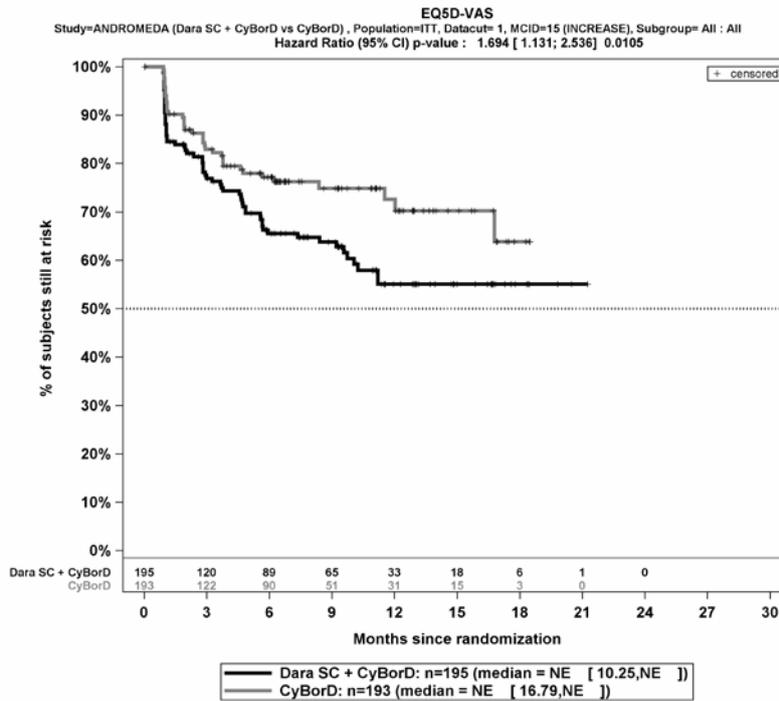
D-VCd		VCd		D-VCd vs, VCd			
Pat, mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Mon,) ^b	Pat, mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Mon,) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population,</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode,</p> <p>c: Odds Ratio (inkl, 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl, 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl, 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode 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 OR<1 bzw, ein RR<1 bzw, eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an,</p> <p>d: 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,</p> <p>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: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason,</p>							

Anhang C

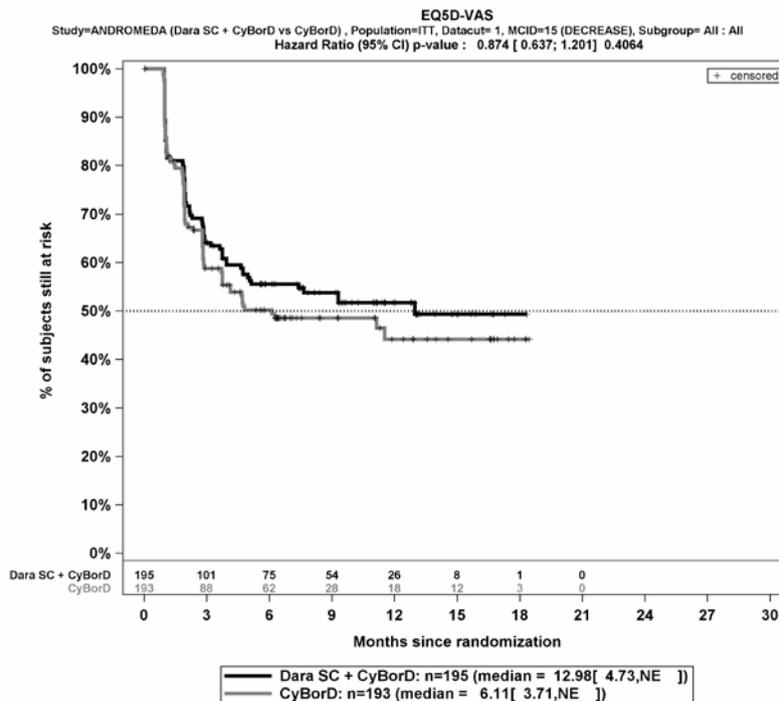
Kaplan Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen aus Anhang B, Tabelle 14

EQ-5D VAS Schwellenwert ≥ 15 Punkte

Zeit bis zur Verbesserung

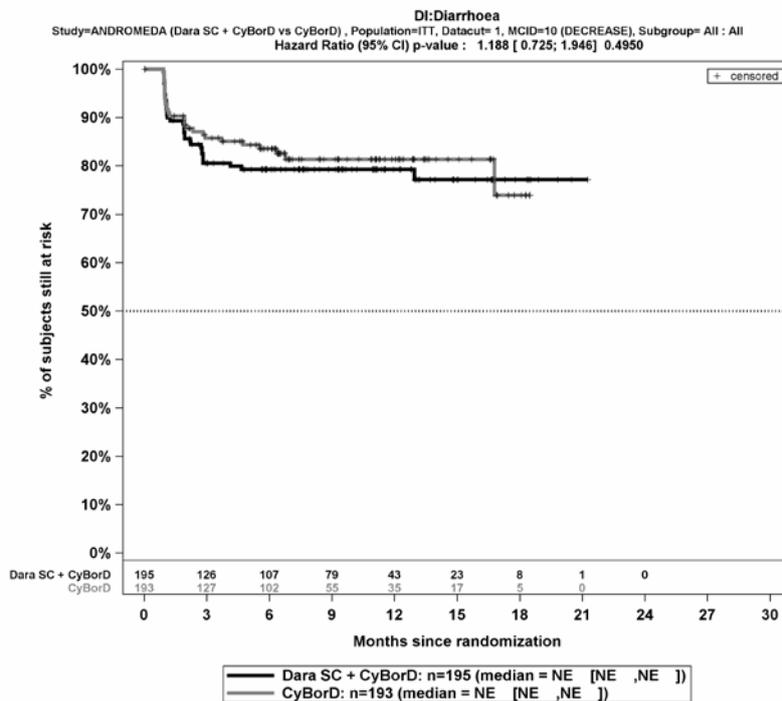
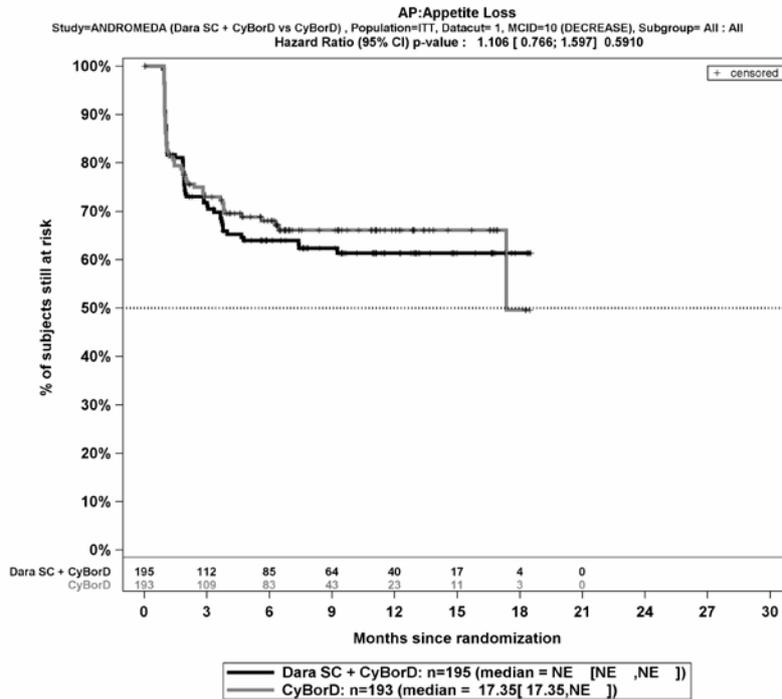


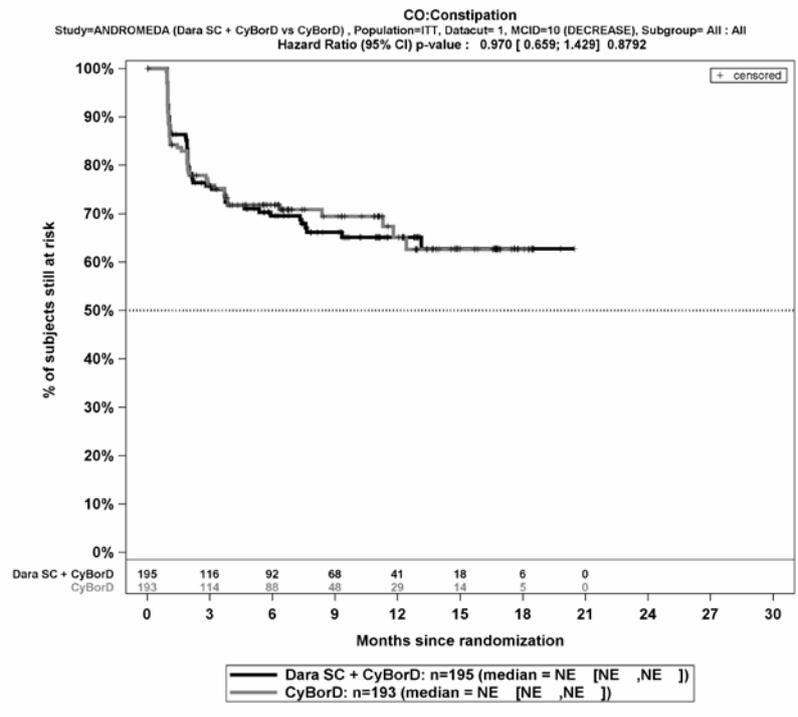
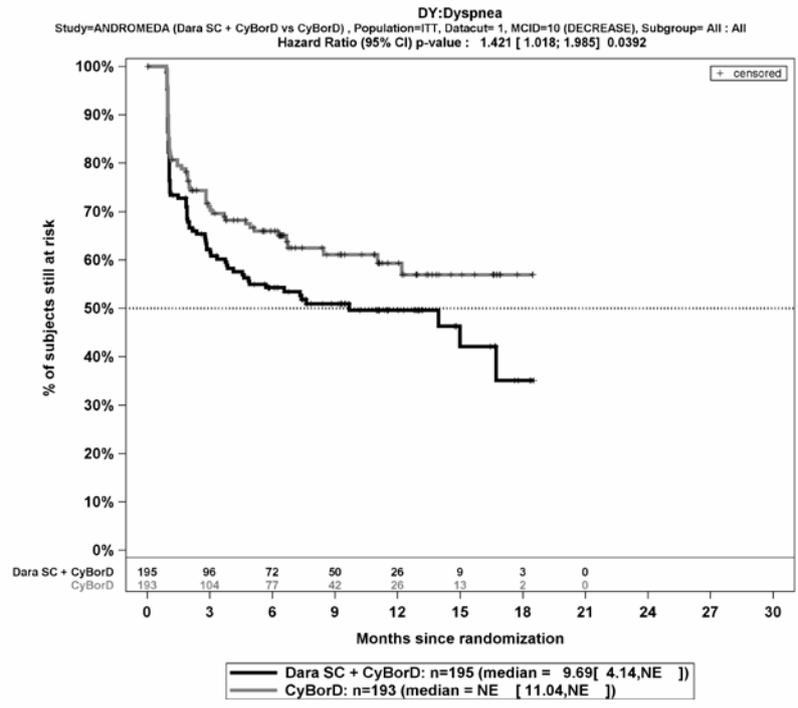
Zeit bis zur Verschlechterung

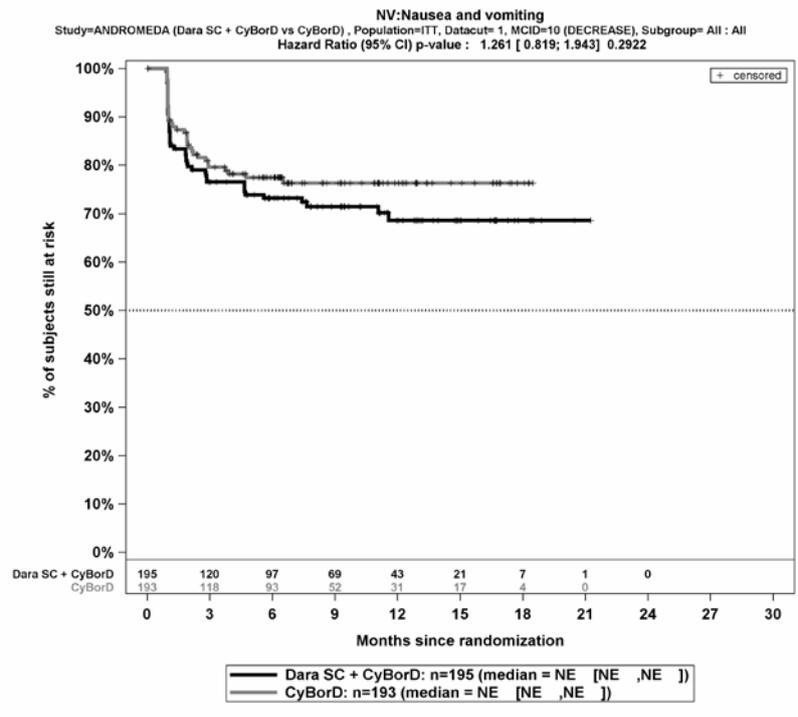
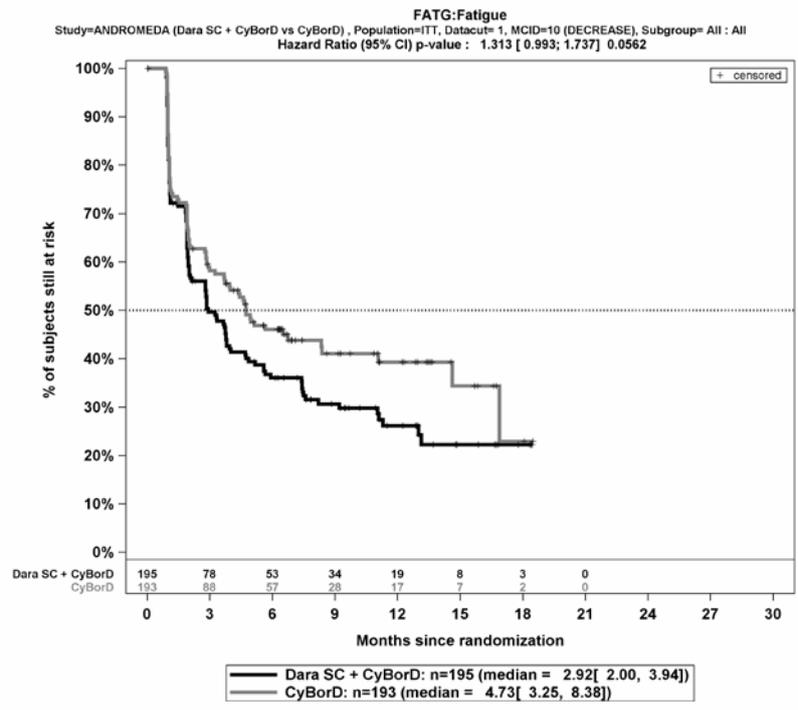


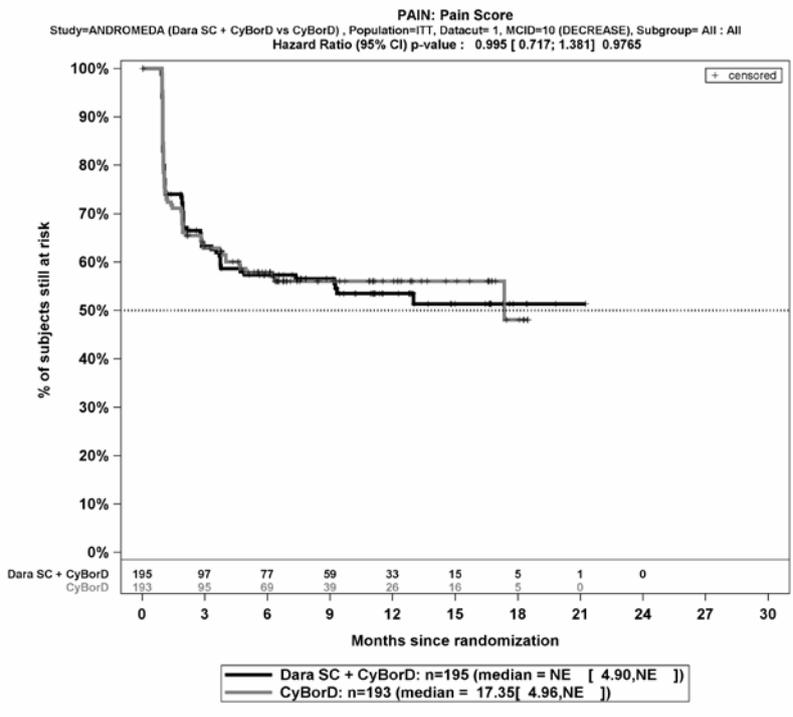
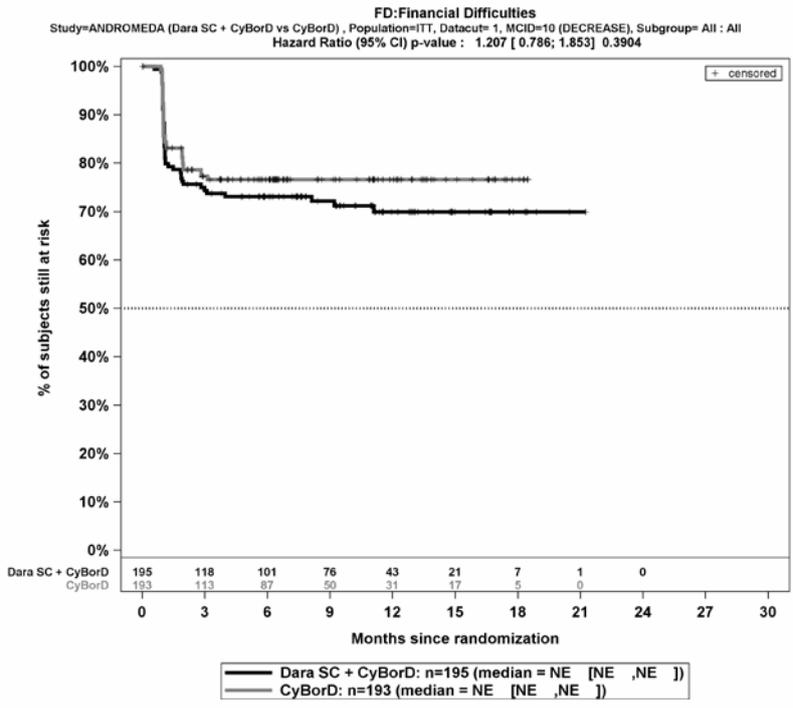
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen MCID ≥ 10 Punkte

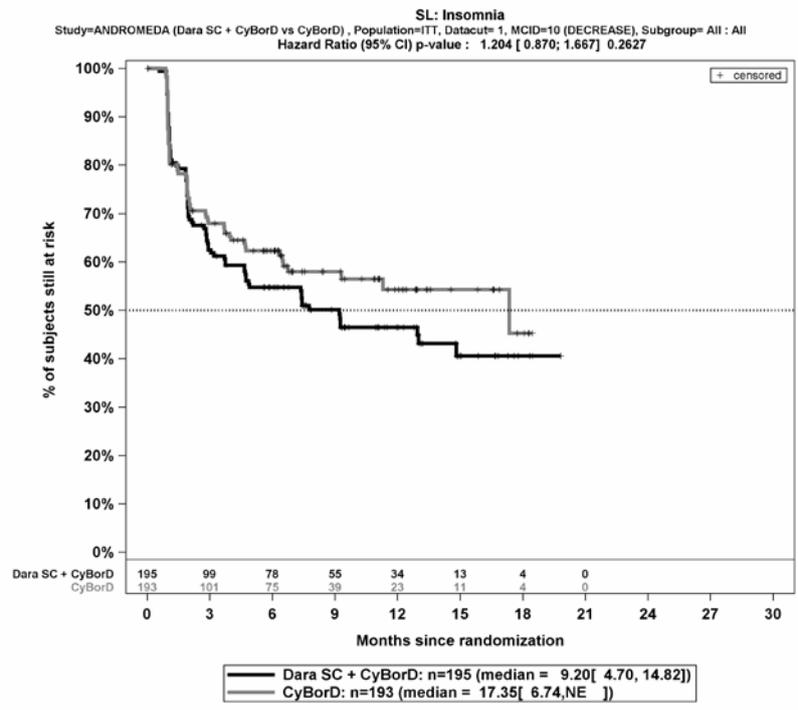
Zeit bis zur Verbesserung



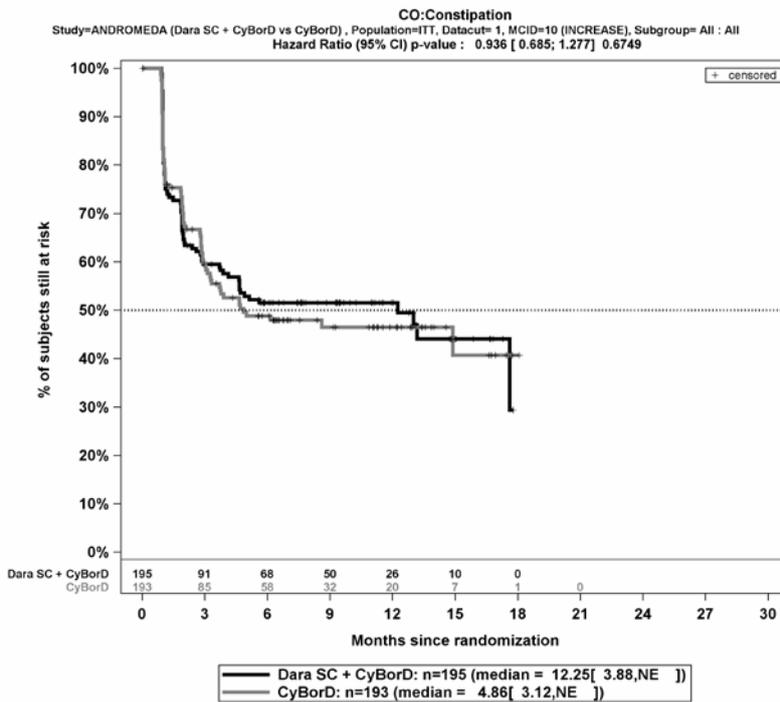
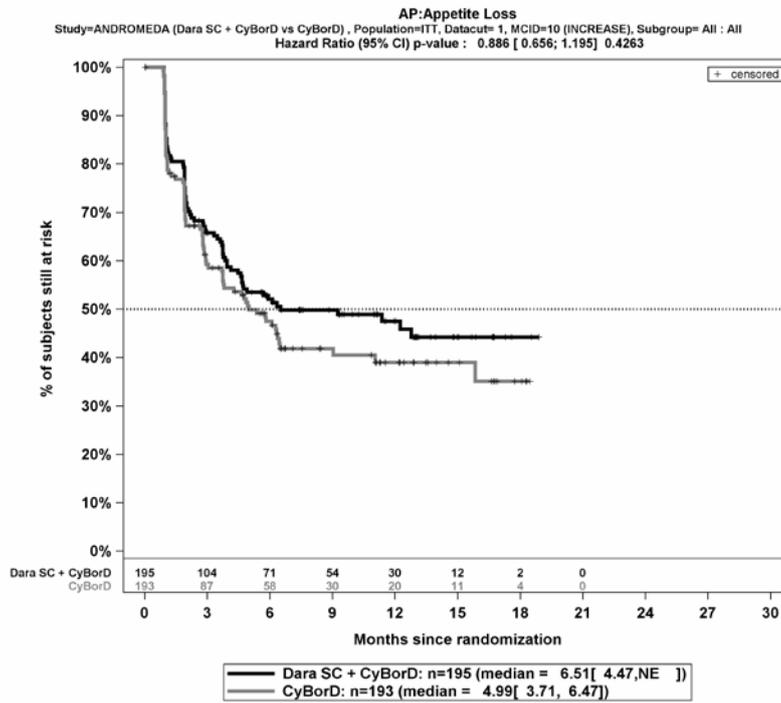


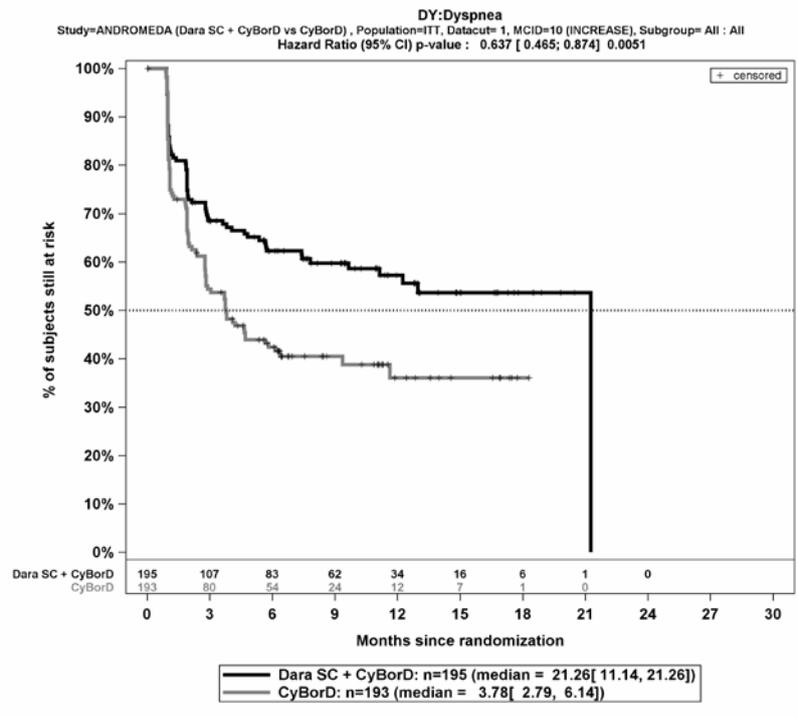
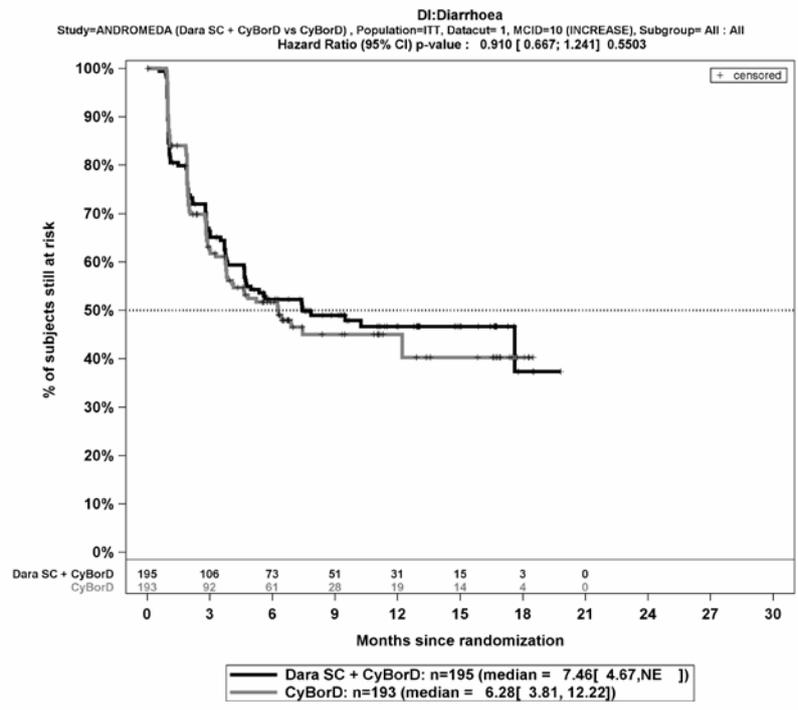


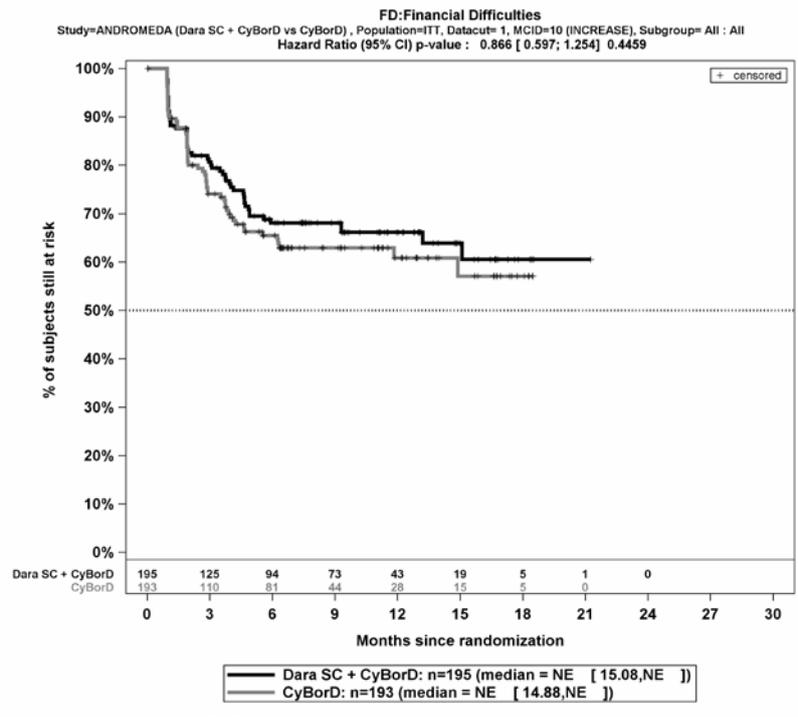
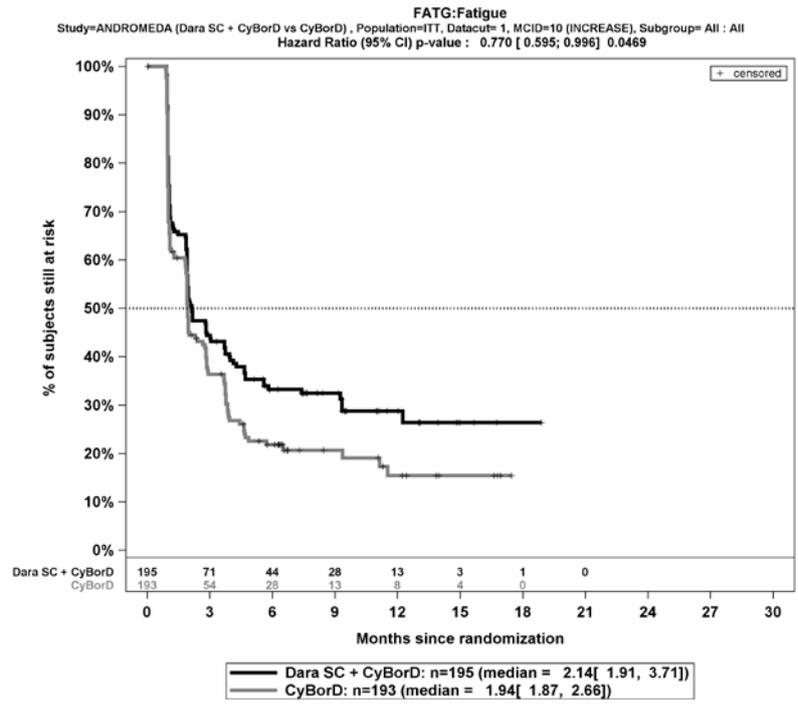


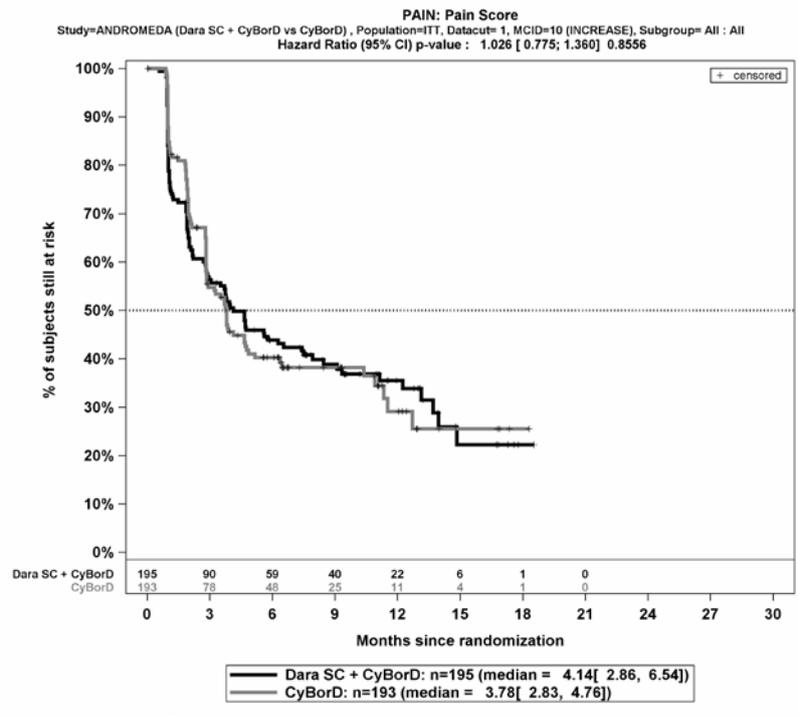
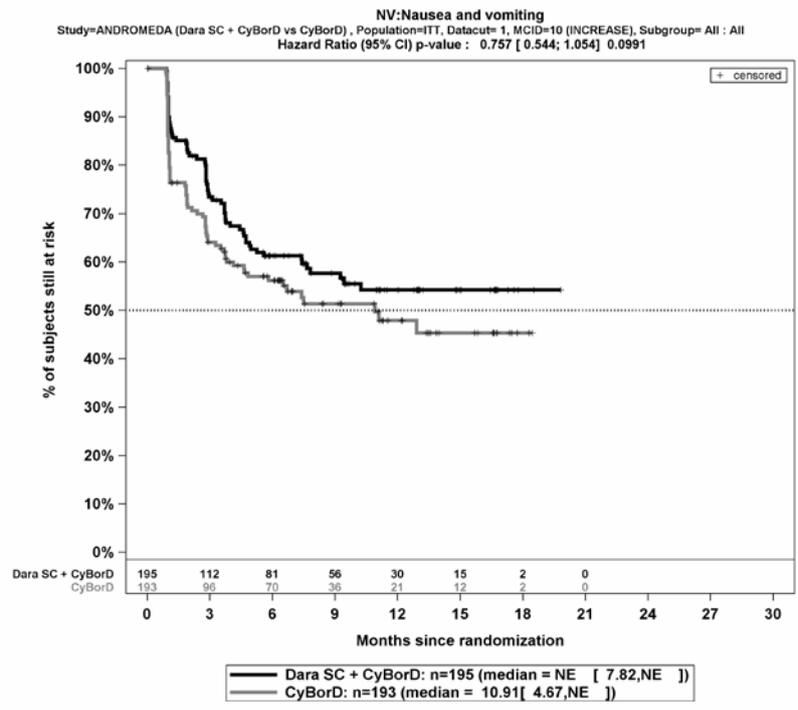


Zeit bis zur Verschlechterung



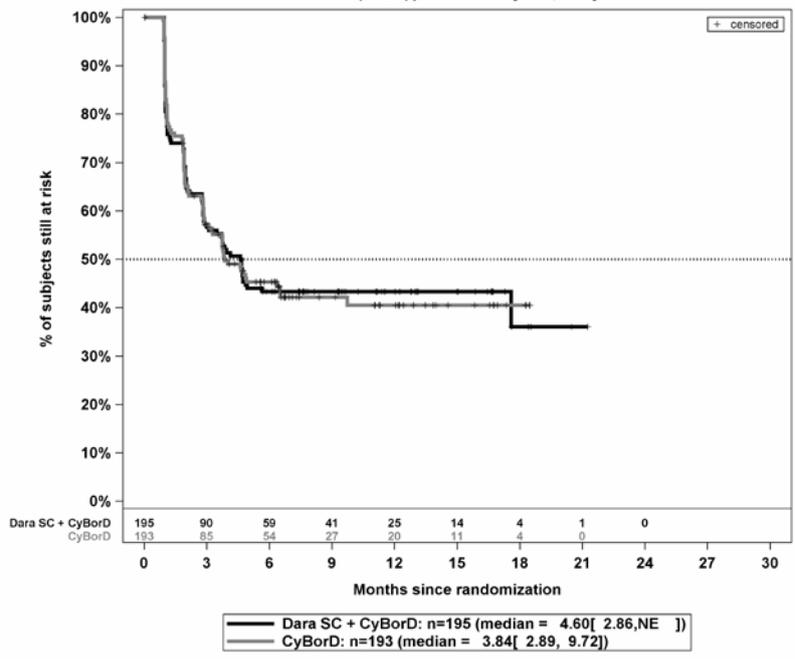






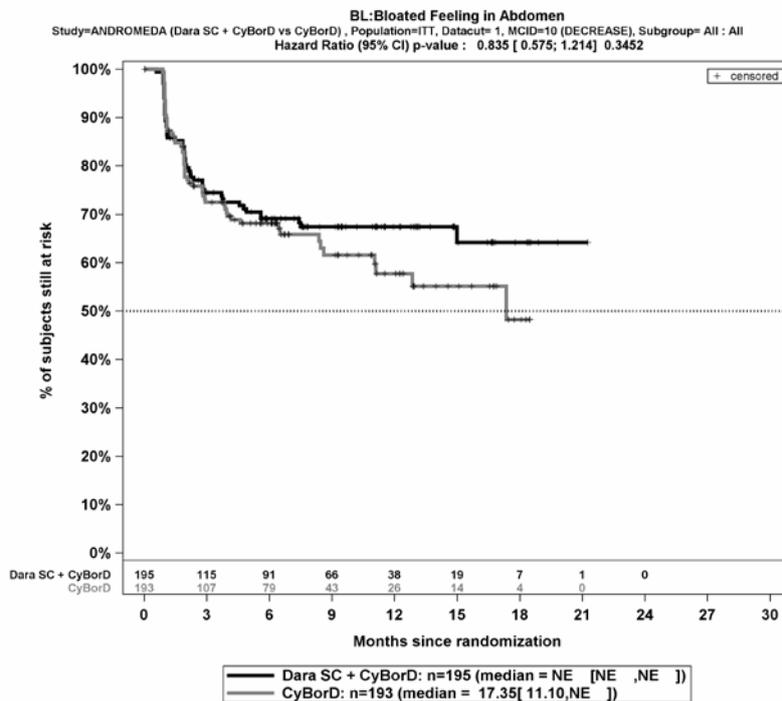
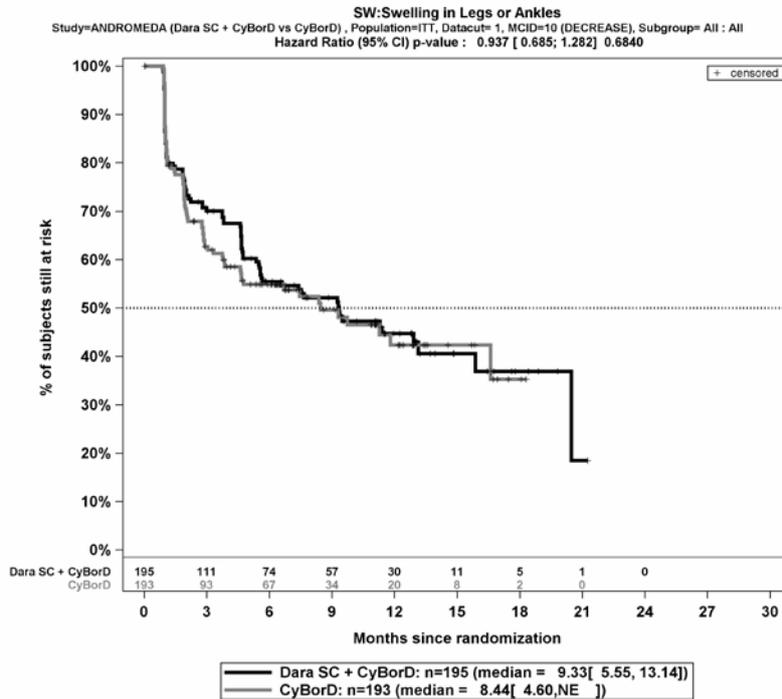
SL: Insomnia

Study=ANDROMEDA (Dara SC + CyBorD vs CyBorD) , Population=ITT, Datacut= 1, MCID=10 (INCREASE), Subgroup= All : All
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 1.028 [0.764; 1.382] 0.8562

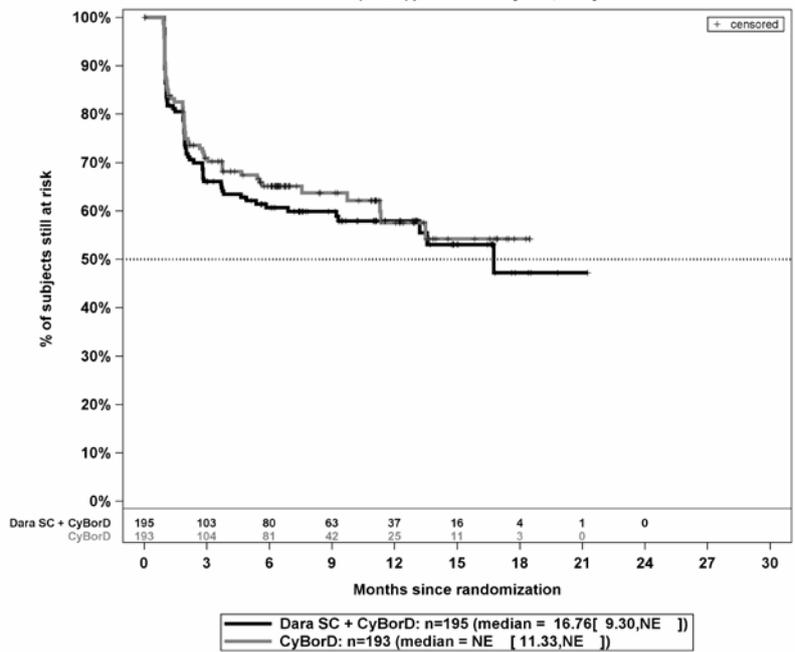


EORTC QLQ Einzelitems MCID >=10 Punkte

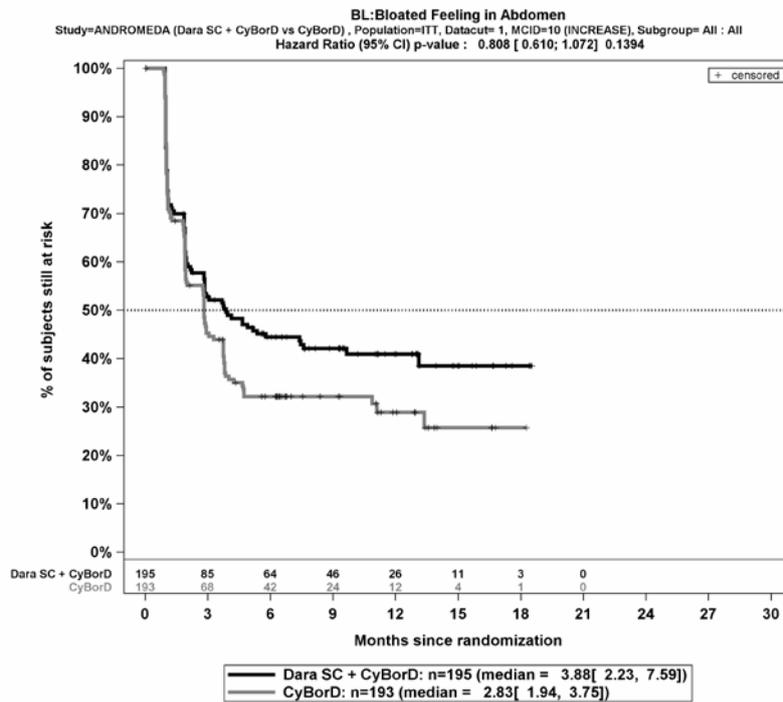
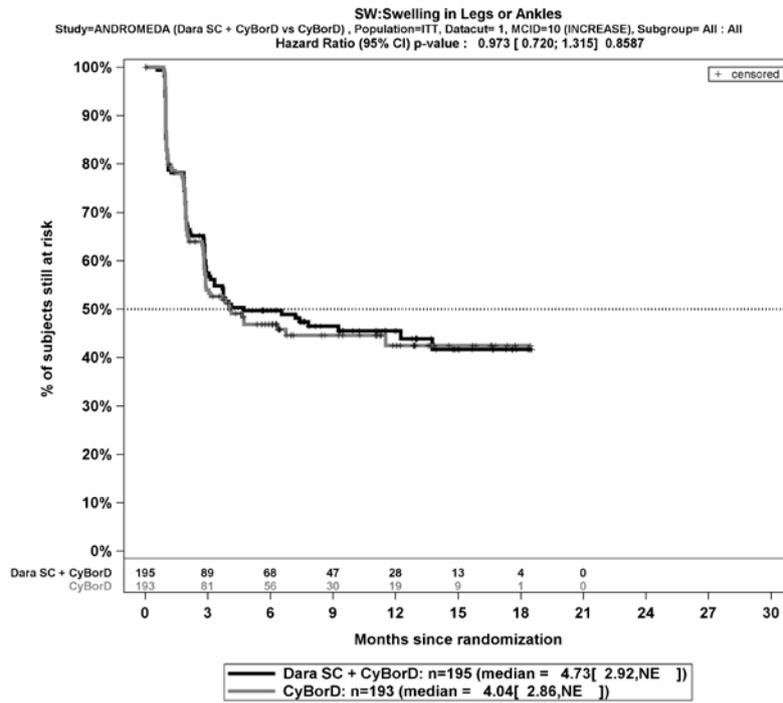
Zeit bis zur Verbesserung



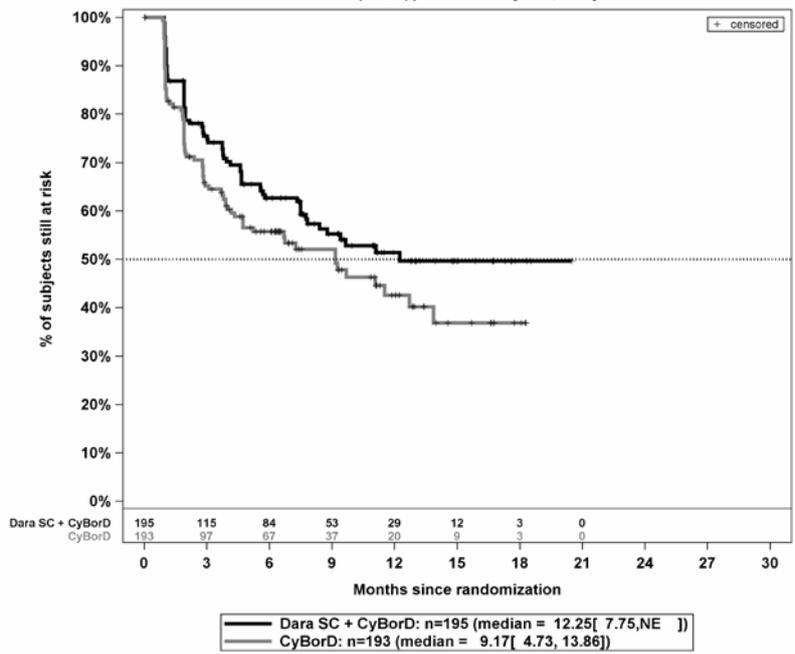
T1:Had Tingling Hands or Feet
 Study=ANDROMEDA (Dara SC + CyBorD vs CyBorD) , Population=ITT, Datacut= 1, MCID=10 (DECREASE), Subgroup= All : All
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 1.128 [0.796; 1.599] 0.4988



Zeit bis zur Verschlechterung

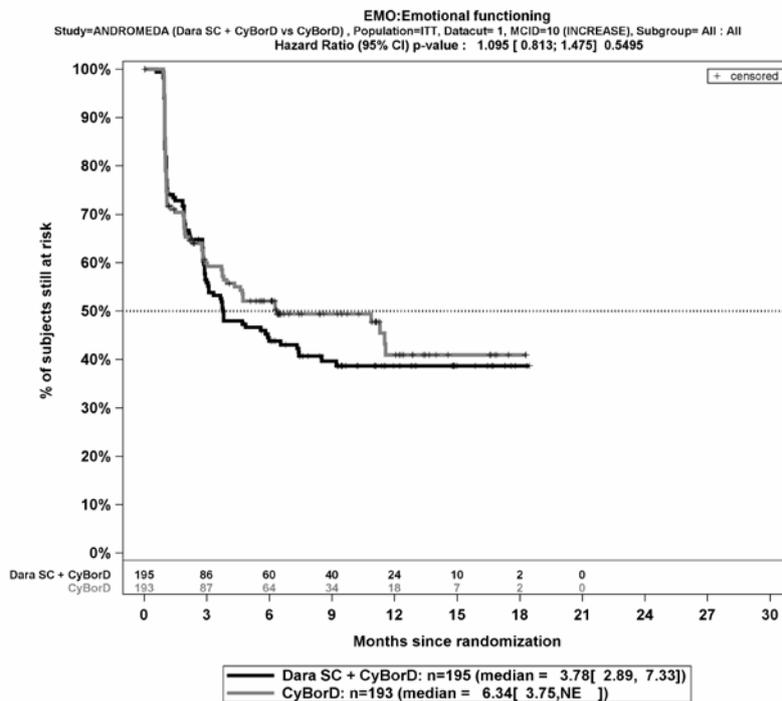
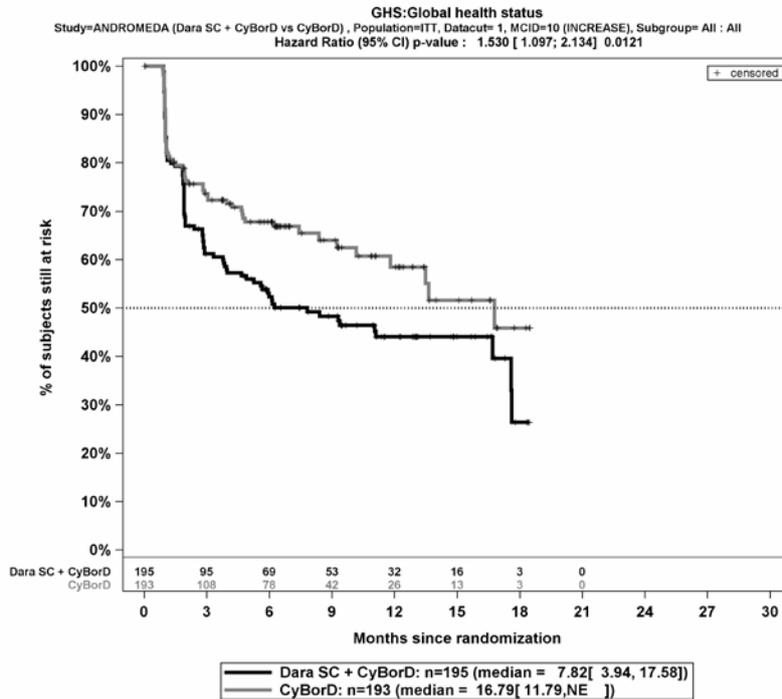


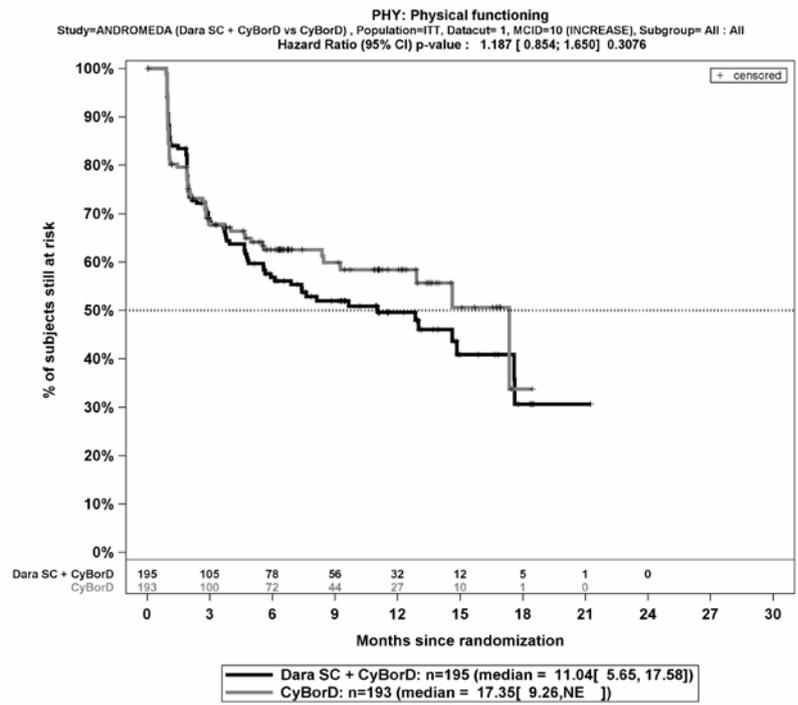
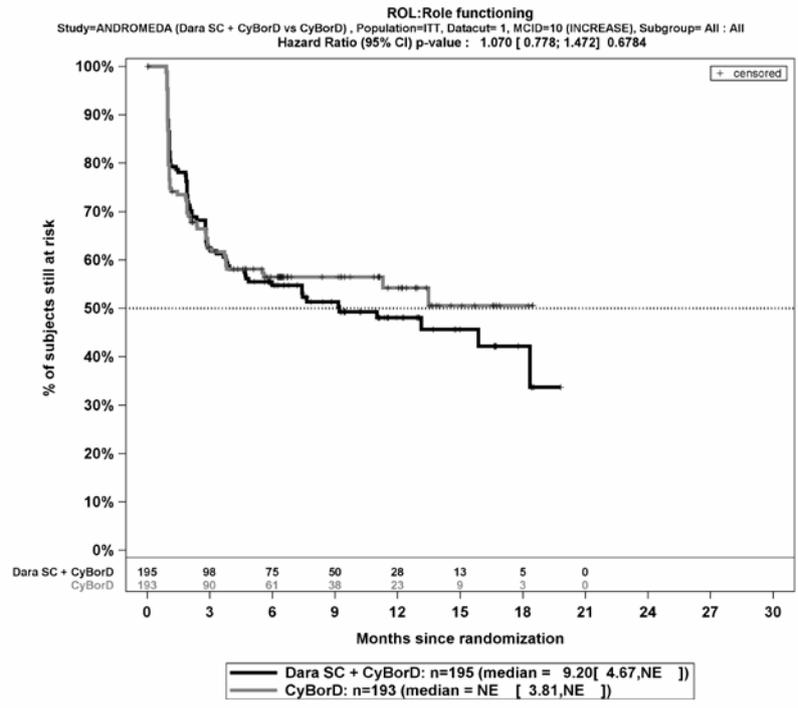
T1:Had Tingling Hands or Feet
 Study=ANDROMEDA (Dara SC + CyBorD vs CyBorD) , Population=ITT, Datacut= 1, MCID=10 (INCREASE), Subgroup= All : All
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.734 [0.530; 1.016] 0.0621

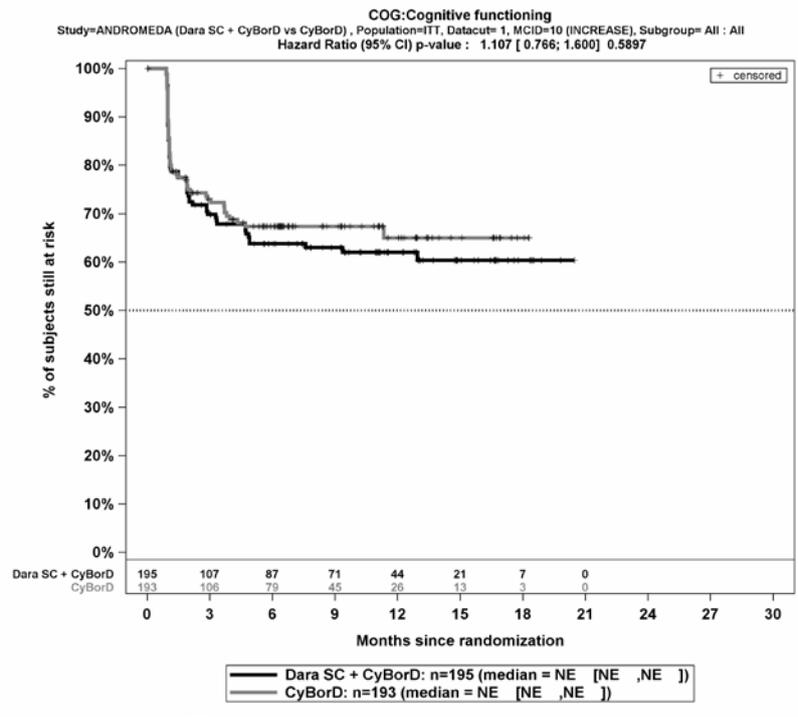
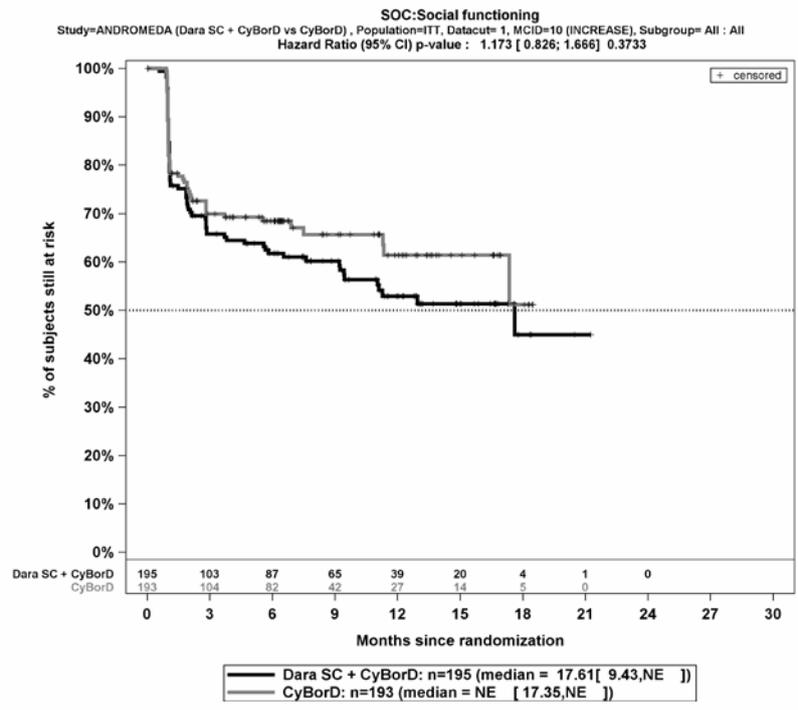


EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen MCID ≥ 10 Punkte

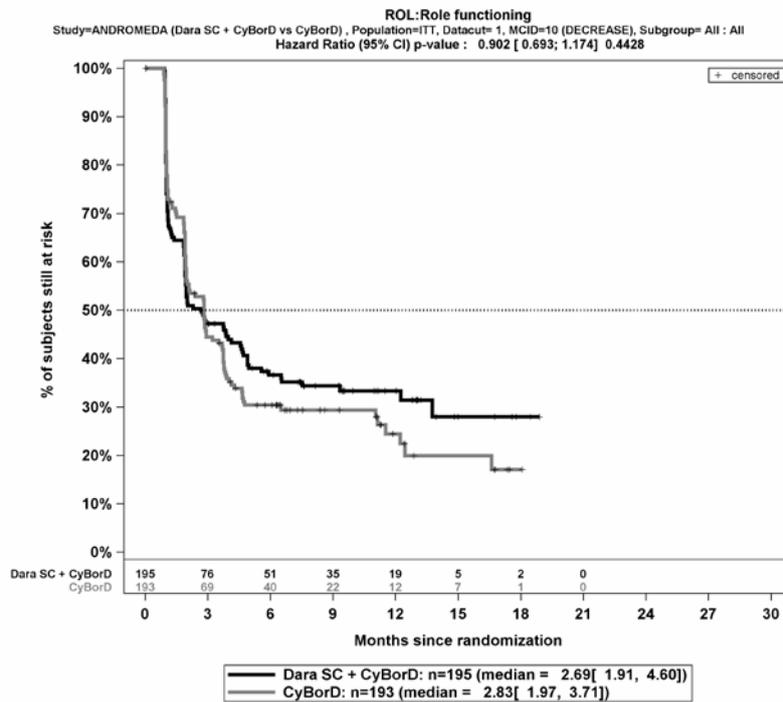
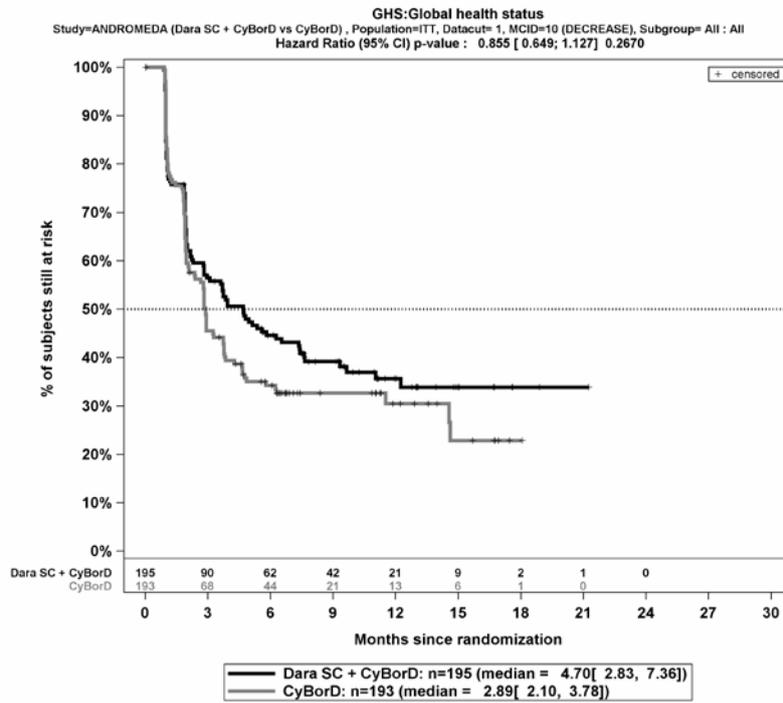
Zeit bis zur Verbesserung

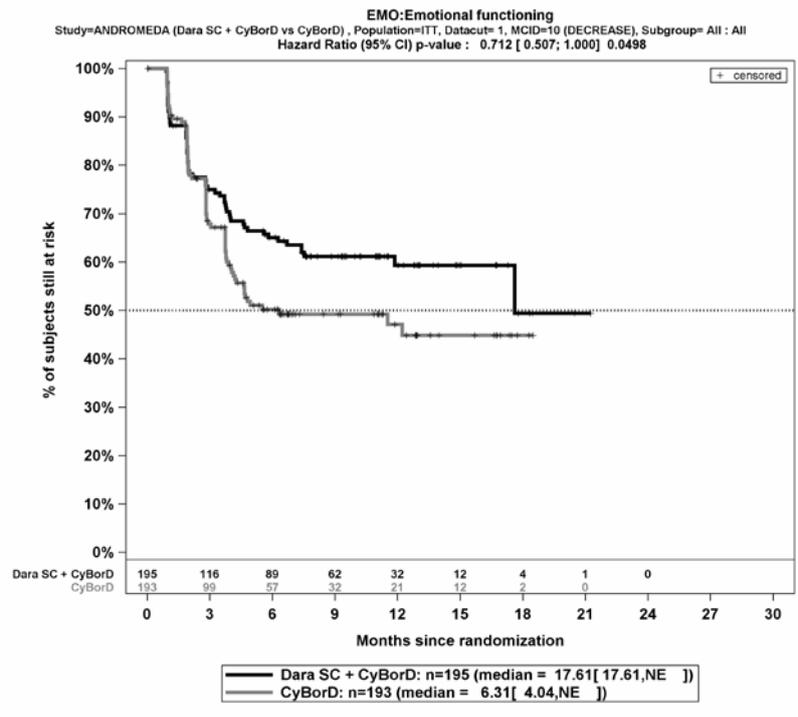
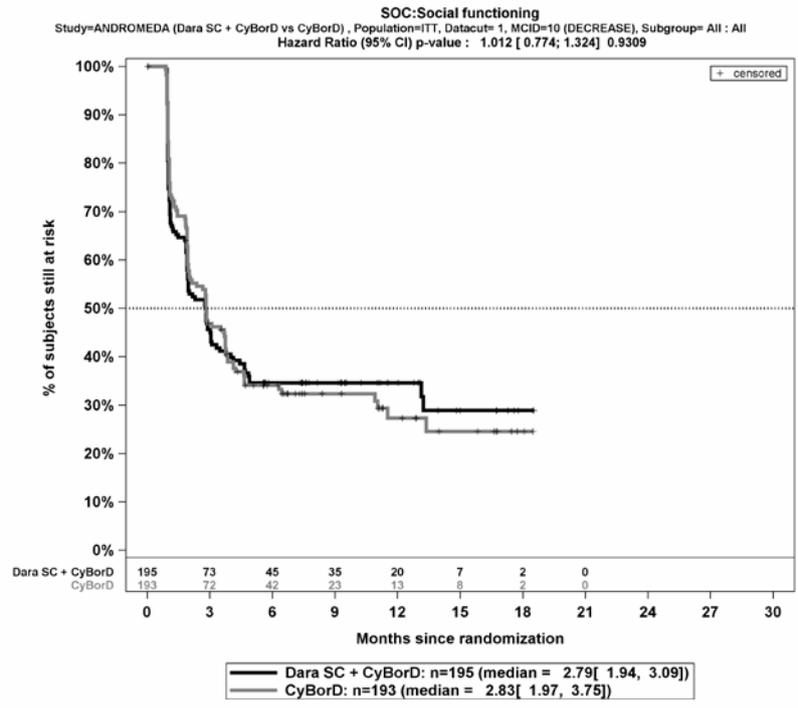




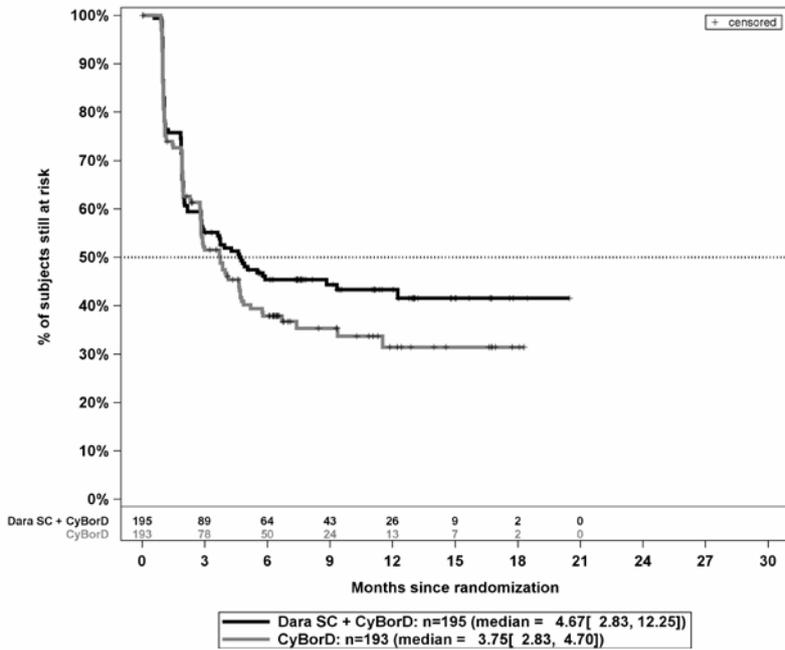


Zeit bis zur Verschlechterung

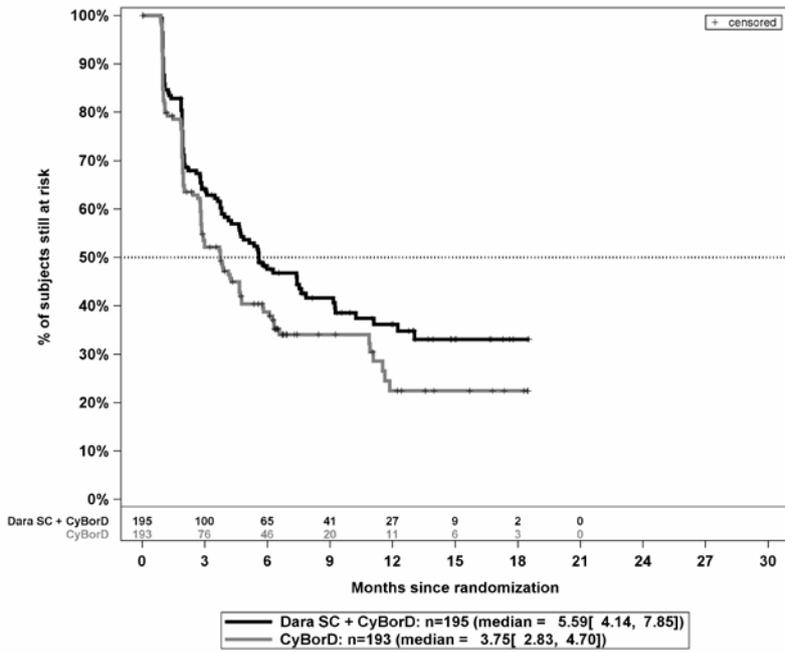




PHY: Physical functioning
 Study=ANDROMEDA (Dara SC + CyBorD vs CyBorD) , Population=ITT, Datacut= 1, MCID=10 (DECREASE), Subgroup= All : All
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.813 [0.611; 1.081] 0.1545



COG: Cognitive functioning
 Study=ANDROMEDA (Dara SC + CyBorD vs CyBorD) , Population=ITT, Datacut= 1, MCID=10 (DECREASE), Subgroup= All : All
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.784 [0.591; 1.039] 0.0905



5.2 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	22.11.2021
Stellungnahme zu	Daratumumab/Darzalex Neues Anwendungsgebiet: systemische Leichtketten- Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.11.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Daratumumab (Handelsname: Darzalex) in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib u. Dexamethason im Anwendungsgebiet neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose bei erwachsenen Patienten.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung des Multiplen Myeloms im Markt (Wirkstoff Belantamab-Mafodotin) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	
<p>Hintergrund: Daratumumab ist zugelassen in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib u. Dexamethason (VCd) zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose.</p> <p>In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patienten der Zielpopulation wie folgt unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patientinnen und Patienten, für die Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason patientenindividuell am besten geeignet ist	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason patientenindividuell am besten geeignet ist <p>Das IQWiG sieht basierend auf einer Studie mit einem Vergleich zu VCd einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie VCd patientenindividuell am besten geeignet ist. Die Bewertung ergibt sich aus einer Abwägung positiver Effekte bei Lebensqualität, Symptome, Folgekomplikationen und schwerwiegenden/schweren Nebenwirkungen sowie des negativen Effekts bei <u>nicht</u> schwerwiegenden Nebenwirkungen.</p>	
<p>Responderschwellen in der Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG zieht die vom pU vorgelegten Responderanalysen für den EQ-5D VAS nicht heran und begründet dies mit dem Hinweis auf die Allgemeinen Methoden des IQWiG, in denen ein universelles Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite vom IQWiG festgelegt wurde.</p> <p>Neben der Willkürlichkeit dieser Festlegung auf 15% ist aus Sicht von GSK die Eignung einer pauschalen Schwelle zu überdenken. In der Arbeit von Revicki (¹Revicki, et al., 2008) heißt es dazu aus unserer Sicht treffend:</p> <p>„The MID (minimal important difference) for a PRO instrument is not an immutable characteristic, but may vary by population and context, and no one MID may be valid for all study applications. MID estimates should be based on multiple approaches and triangulation of methods. Anchor-based methods applying various relevant patient-rated,</p>	<p>Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Responderanalysen mit einer Veränderung um ≥ 7, ≥ 10 und ≥ 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.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 5. November 2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für die EQ-5D VAS hat der G-BA in der vorliegenden Indikation</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>clinician-rated, and disease-specific variables provide primary and meaningful estimates of an instrument's MID.“</p> <p>Die Autoren kommen in ihrer Arbeit daher zu folgender Empfehlung: „We recommend that the MID is based primarily on relevant patient-based and clinical anchors, with clinical trial experience used to further inform understanding of MID.“</p> <p>Dieser Empfehlung schließen wir uns an, da nur durch die Berücksichtigung von Patienten- und Arzt-basierten Ankern sichergestellt werden kann, dass die abgeleitete MID auch klinisch relevant ist. Diese Sichtweise wird unter anderem auch von der EMA geteilt (²EMA, 2016).</p> <p>Auch aktuelle Arbeiten zur Herleitung von MIDs in spezifischen Indikationen basieren im Wesentlichen auf ankerbasierten Verfahren und benutzen weitere Methoden zur Triangulation (z.B. ³Sully, et al., 2019 für die Indikation Multiples Myelom) .</p> <p>Die vom pU vorgelegten Responderanalysen sollten für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da sie auf etablierten validierten MIDs beruhen.</p>	<p>Responseschwellen von ≥ 7 und ≥ 10 Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier ≥ 15 Punkte), als auch Responderanalysen mit einer Responseschwelle von ≥ 7 und ≥ 10 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Es zeigt sich in allen drei Responderanalysen (≥ 7, ≥ 10 und ≥ 15 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

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:	

Literaturverzeichnis

1. Revicki D; Hays RD; Cella D; Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *Journal of clinical epidemiology*. 2008; 61(2): 102-9.
2. EMA, European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man 2016 23.04.2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf.
3. Sully K; Trigg A; Bonner N; Moreno-Koehler A; Trennery C; Shah N, et al. Estimation of minimally important differences and responder definitions for EORTC QLQ-MY20 scores in multiple myeloma patients. *European journal of haematology*. 2019; 103(5): 500-9.

5.3 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2021
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2021 eine Nutzenbewertung zu Daratumumab (Darzalex) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Daratumumab in einem neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für die Patientengruppe (A) Patienten, für die Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason patientenindividuell am besten geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Die Bewertung erfolgt insb. aus einer Abwägung der Vorteile bei schwerer Organschädigung, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen. Für (B) Patienten, für die eine andere Therapie patientenindividuell am besten geeignet ist, sei ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier insg. einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist 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.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fair-ness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

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. Medizinische Onkologie e.V.

Datum	22. November 2021
Stellungnahme zu	Daratumumab
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>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. Daratumumab hat hier einen Orphan-Drug-Status. Aufgrund des Überschreitens der gesetzlich festgelegten Umsatzschwelle von Daratumumab wird die frühe Nutzenbewertung entsprechend dem Verfahren für neue Arzneimittel ohne Orphan-Drug-Status 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.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Daratumumab</p> <table border="1" data-bbox="165 943 1377 1361"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Subpopulation</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden</td> <td rowspan="2">nicht quantifizierbar</td> <td rowspan="2">Anhaltspunkt</td> <td>für Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason geeignet</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>für Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason nicht geeignet</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	für Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason geeignet	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	für Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason nicht geeignet	nicht belegt	-					
Zweckmäßige Vergleichstherapie		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																					
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	für Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason geeignet	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt																				
			für Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason nicht geeignet	nicht belegt	-																				

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften und der Versorgungssituation in Deutschland. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie ANDROMEDA zum Vergleich der Kombination von Daratumumab / Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (D-CyBorD) gegenüber Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (CyBorD). • Die Kombinationstherapie mit Daratumumab führt zur Steigerung der Rate kompletter hämatologischer Remissionen, zur höheren Rate von Organansprechen und zur Verlängerung der Zeit bis zur hämatologischen Progression oder Verschlechterung von Organfunktionen. Parameter der Lebensqualität wurden verbessert. Bei der Gesamtüberlebenszeit zeigte sich bei kurzer Nachbeobachtungszeit kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch die Kombination mit Daratumumab nicht gesteigert. • Der Vorschlag im IQWiG-Bericht für eine weitere Subgruppenbildung ist nicht sinnvoll: Die Zulassung von Daratumumab in dieser Indikation bezieht sich per se nur auf die Kombinationstherapie. <p>Die Kombination CyBorD-Daratumumab ist der neue Standard in der Erstlinientherapie von Patient*innen mit AL-Amyloidose. Der Zusatznutzen ist auf der Basis Patienten-relevanter Endpunkte wie der Verschlechterung von Organfunktionen quantifizierbar.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>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</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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).</p> <p>Die bei uns häufigste Form ist die AL-Amyloidose. 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.</p> <p>Bei 90% der Patienten 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 Patienten wird daher die zu Grunde liegende klonale Knochenmarkerkrankung als monoklonale Gammopathie, Plasmazell-Dyskrasie (mit Signifikanz) oder smoldering myeloma bezeichnet.</p> <p>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 Patienten eine Translokation t(11;14).</p> <p>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.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>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</p>	<p>Es liegt Evidenz auf Basis von drei systematischen Reviews vor. Aus diesen Übersichtsarbeiten geht hervor, dass Bortezomib bzw. Bortezomib-basierte Regime Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose darstellen. In den</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Organfunktionen, bei einigen Patienten sogar zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung, z.B. Rückgang der Albuminurie.</p> <p>Die Therapieauswahl richtet sich nach den folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Karnofsky-Index/ ECOG • Anzahl der betroffenen Organe • Grad der Herzinsuffizienz (NYHA Stadium, kardiales Mayo Stadium: Erhöhung von TNT und NT-ProBNP • Grad der Niereninsuffizienz • Vorliegen einer Amyloidose-bedingten Polyneuropathie <p>Ein Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt. Wenn möglich, sollen Patienten in Studien eingebracht werden.</p>	<p>Empfehlungen internationaler Leitlinien werden verschiedene Bortezomib-, Lenalidomid- oder Melphalan- basierte Therapieregime empfohlen, wobei grundsätzlich zwischen einer Eignung der Patientinnen und Patienten für eine autologe Stammzelltransplantation differenziert wird.</p> <p>Die in den schriftlichen Äußerungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften genannten Therapieoptionen richten sich in erster Linie 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 empfohlen Patientinnen und Patienten mit vorbestehenden Polyneuropathien nicht mit Bortezomib zu behandeln.</p> <p>Zusammengenommen werden in Leitlinien und den vorliegenden schriftlichen Äußerungen von AkdÄ und wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, folgende Kombinationstherapien als Therapieoptionen genannt, deren Auswahl insbesondere unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand,</p>

Abbildung 1: Erstlinientherapie bei Leichtketten (AL)-Amyloidose [1]



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

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

Da die Erkrankung sehr selten ist, gibt es nur eine explizite Amyloidose-Zulassung für die Kombinationstherapie mit Daratumumab-CyBord (Cyclophosphamid-Bortezomib-dexamethason) [5]. Die Onkopedia-Leitlinien werden dies gemeinsam mit den Koautoren aus Österreich und der Schweiz aktualisieren.

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

Komorbidität und Organschäden zu treffen ist. Hierzu zählen:

- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason
- Bortezomib ± Dexamethason
- Bortezomib + Melphalan + Dexamethason
- Lenalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Melphalan + Dexamethason
- Lenalidomid + Melphalan + Dexamethason.

Bei Ansprechen auf diese initiale Behandlung (Induktionstherapie) wird in den schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften empfohlen, bei geeigneten Patientinnen und Patienten eine Hochdosis-Melphalantherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) anzuschließen. Insbesondere in Abhängigkeit des initialen Plasmazellanteils im Knochenmark kann jedoch auch eine sofortige Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT (d.h. ohne vorherige Induktion) angezeigt sein. Entsprechend sollten Patientinnen und Patienten, für die zu einem späteren Zeitpunkt eine ASZT grundsätzlich in Betracht kommen kann, keine Melphalan-basierte Induktionstherapie erhalten.

Für die Behandlung der Leichtketten-(AL-) Amyloidose sind jedoch keine Arzneimittel zugelassen. Insgesamt lässt sich daher im vorliegenden Anwendungsgebiet feststellen, dass

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ziel der Induktionstherapie ist eine serologische Remission, um evtl. schon vor der geplanten Hochdosistherapie eine Stabilisierung des körperlichen Zustands zu erreichen. Die Hochdosis-Melphalantherapie (200 mg/m²) mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation ist ein wichtiges Therapieelement für junge Patienten mit guten Organfunktionen und ist ca. bei 10-15% der Patienten möglich.</p> <p>Die meisten Patienten (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-Patienten. Welches Medikament primär eingesetzt wird, ist abhängig von der Schwere der Herz- oder Niereninsuffizienz (wie schnell soll eine Leichtkettensenkung erreicht werden), vom Allgemeinzustand des Patienten und ob eine symptomatische Polyneuropathie vorliegt (relative Kontraindikation für den Einsatz von Bortezomib). Es werden unterschiedliche Regime eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Daratumumab-CyBord [5] - Melphalan-Dexamethason [6] - Bortezomib oder Bortezomib / Dexamethason [7, 8] - Bortezomib / Melphalan / Dexamethason [9] - Cyclophosphamid / Bortezomib / Dexamethason [10, 11] - Lenalidomid / Melphalan / Dexamethason) [12] <p>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.</p> <p>Ergebnisse der randomisierten Studie zu Daratumumab-CyBorD in der Erstlinientherapie der AL-Amyloidose sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	<p>eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln besteht und dass nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse keine Therapieoptionen allen anderen Therapieoptionen regelhaft vorzuziehen ist. Vielmehr erfolgt die Therapieentscheidung anhand der genannten patientenindividuellen Kriterien. Vor diesem Hintergrund legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands Komorbidität und Organschäden als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet fest. Zu berücksichtigen sind hierbei die Wirkstoffkombinationen und Interventionen, die entsprechend der obenstehenden Begründung diskutiert werden.</p> <p>Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen</p>

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>Tabelle 2: Daratumumab in der Erstlinientherapie von Patienten mit AL-Amyloidose</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstaut or / Jahr</th> <th>Studie</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>CHR² (OR³)</th> <th>MOD-PFÜ⁴ (Monate) (HR⁵)</th> <th>ÜL⁶ (Monate) (HR⁵)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kastritis , 2021 [5], Dossier</td> <td>ANDROME DA</td> <td>Bortezomib + Cyclophosphami d + Dexamethason</td> <td>Bortezomib + Cyclophosphami d + Dexamethason + Daratumumab</td> <td>38 8</td> <td>14,0 vs 49,7⁷ 6,09⁸ p < 0,0001</td> <td>n.e. vs n.e. ⁹ 0,58 p = 0,0211</td> <td>n.e. vs n.e. 0,90 n. s.¹⁰</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Patienten; ² CHR – komplette hämatologische Remission; ³ OR – Odds Ratio; ⁴ Major Organ Deterioration-Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁵ HR – Hazard Ratio; ⁶ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁹ n. e. – nicht erreicht; ¹⁰ n. s. – nicht signifikant;</p> <p>Aufgrund der Daten der ANDROMEDA-Studie wurde Daratumumab-CyBord im Januar 2021 von der FDA und im Juni 2021 von der EMA für die Erstlinientherapie der AL-Amyloidose zugelassen.</p>					Erstaut or / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CHR ² (OR ³)	MOD-PFÜ ⁴ (Monate) (HR ⁵)	ÜL ⁶ (Monate) (HR ⁵)	Kastritis , 2021 [5], Dossier	ANDROME DA	Bortezomib + Cyclophosphami d + Dexamethason	Bortezomib + Cyclophosphami d + Dexamethason + Daratumumab	38 8	14,0 vs 49,7 ⁷ 6,09 ⁸ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁹ 0,58 p = 0,0211	n.e. vs n.e. 0,90 n. s. ¹⁰	<p>Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.</p>		
Erstaut or / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CHR ² (OR ³)	MOD-PFÜ ⁴ (Monate) (HR ⁵)	ÜL ⁶ (Monate) (HR ⁵)																
Kastritis , 2021 [5], Dossier	ANDROME DA	Bortezomib + Cyclophosphami d + Dexamethason	Bortezomib + Cyclophosphami d + Dexamethason + Daratumumab	38 8	14,0 vs 49,7 ⁷ 6,09 ⁸ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁹ 0,58 p = 0,0211	n.e. vs n.e. 0,90 n. s. ¹⁰																

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Daratumumab</p> <p>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes festgelegt. In der Versorgung werden unterschiedliche Regime eingesetzt, siehe Kapitel 3.</p> <p>Die Festlegung des G-BA entspricht dem Stand des Wissens und der Versorgungssituation.</p> <p>Die in der Zulassungsstudie eingesetzt Kombination CyBorD ist Bestandteil des Versorgungsstandards.</p>	
	<p>4.2. Studien</p> <p>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.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason liegen aus der Studie ANDROMEDA Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der noch laufenden Studie wird Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason mit</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in Studien bei diesem Krankheitsbild. Allerdings waren zum Datenschnitt erst 56 Ereignisse bei den 388 Patient*innen eingetreten. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war in beiden Studienarmen nicht erreicht.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.</p>	<p>Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) verglichen.</p> <p>Trotz verbleibender Unsicherheiten wird VCd für die Studienpopulation der Studie ANDROMEDA als ausreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden) angesehen. Anhand der Studie sind jedoch ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit VCd im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie für die Patientengruppe, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, möglich.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>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 beinhaltete). Sie wurde durch die Kombination mit Daratumumab signifikant verlängert. Der Hazard Ratio liegt bei 0,58. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit wurde in beiden Studien-Armen noch nicht erreicht.</p>	<p>Anhand der Studie sind jedoch ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit VCd im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie für die Patientengruppe, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, möglich.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich in dieser Patientengruppe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Das hämatologisch komplette Ansprechen war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich mit 14,0 vs 49,7 ein deutlicher und statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Daratumumab-Arms.</p> <p>Auch die Zeit bis zur Normalisierung des Leichtkettenquotienten (iFLC) wurde durch Daratumumab signifikant verbessert, die Rate der Normalisierungen wurde verdoppelt.</p> <p>Nach 6 Monaten lagen die kardialen Ansprechraten mit 41,5 vs 22,2% und die renalen Ansprechraten mit 53,0 vs 23,9% jeweils signifikant höher im Daratumumab-Arm.</p>	<p>Zusatznutzen für das Gesamtüberleben ist somit nicht belegt.</p> <p>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.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich auf Basis der vorliegenden Daten insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>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. Die Interpretationen von pharmazeutischem Unternehmer und dem IQWiG-Bericht unterscheiden sich in Abhängigkeit von den Auswertekriterien. Im EQ-5D zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Daratumumab-Arms. Im IQWiG-Bericht wird ein signifikanter Unterschied in der emotionalen Funktion im Daratumumab-Arm identifiziert.</p>	<p>Bei den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen sowohl ein Nachteil beim Endpunkt</p>

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)
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den beiden Studienarmen mit 61,7 vs 60,6% gleich häufig auf. Die Rate von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, war mit 10,4 vs 9,0% ebenfalls in den beiden Studienarmen gleich. Die vier häufigsten, schweren, unerwünschten Ereignisse waren Lymphozytopenie (13,0 vs 10,1%), Pneumonie (7,8 vs 4,3%), Herzinsuffizienz (6,2 vs 4,8%) und Diarrhoe (5,7 vs 3,7%). Infusionsassoziierte Injektions-assoziierte Nebenwirkungen traten bei 7,3% der Patient*innen im Daratumumab-Arm auf.</p> <p>Die Hautnebenwirkungen (Rötung, Schwellung) durch die subcutanen Injektionen sind für den Patienten ungefährlich und klingen ohne spezifische Therapie ab. Da im Daratumumab-Arm 2 subcutane Injektionen gegeben wurden, waren hier mehr Nebenwirkungen zu verzeichnen.</p>	<p>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) als auch ein Vorteil beim Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UE).</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse steht dem Vorteil beim Endpunkt schwere Organschädigung, der durch einen weiteren Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird, kein Nachteil 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 geringen Zusatznutzen fest.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist in den Details nachvollziehbar. Nicht nachvollziehbar ist die weitere Subgruppenbildung. Hier wird eine Subgruppe von Patient*innen gebildet, für die CyBorD nicht die geeignete Therapie war.</p> <p>Der Gedanke ist schwer nachzuvollziehen. Er suggeriert, dass Patient*innen „zwangsweise“ in eine Studie mit einem ungeeignetem Therapieregime eingeschlossen wurden. ANDROMEDA wurde nur an Zentren durchgeführt, die große Erfahrung mit der Therapie von Patient*innen mit AL-Amyloidose haben. Wir gehen davon aus, dass alle ethischen Standards zur Durchführung der</p>	<p>Für die Teilpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	<p>Studie eingehalten und nicht-geeignete Patient*innen auch nicht in die Studie aufgenommen wurden.</p> <p>Die vorgeschlagene Subgruppenbildung ist nicht angemessen.</p>	<p>eine andere Therapie als Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, können anhand der ANDROMEDA Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden. Da für die Nutzenbewertung ausschließlich Ergebnisse mit einem Vergleich gegenüber Vcd vorgelegt wurden, liegen insgesamt keine verwertbaren Angaben vor.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Daratumumab gehört zu einer eigenen Substanzklasse. Es wurde vom G-BA inzwischen mehrmals bei Patient*innen mit Multiplem Myelom bewertet. Die Ähnlichkeit der Ätiologie der AL-Amyloidose mit einem Regulationsdefekt in Immunglobulin-sezernierenden Plasmazellen legte die Untersuchung der Wirksamkeit von Daratumumab auch in diesem Krankheitsbild nahe.</p> <p>In ANDROMEDA zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Hinzunahme von Daratumumab zu einer etablierten Kombinationstherapie in Bezug auf Patienten-relevante Endpunkte. Zu diskutieren ist:</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Die Daten zur Mortalität sind unreif. Der Verlauf der Kaplan-Meyer-Analyse suggeriert einen Unterschied zugunsten von Daratumumab nach 12 Monaten, aber diese Daten sind nicht substantiiert. Die insgesamt lange Überlebenszeit im Patientenkollektiv von ANDROMEDA verlangt eine längere Nachbeobachtungszeit.</p>	<p>Ein Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ist für diese Teilpopulation somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	<p><u>Wirksamkeit in Kombination mit anderen Arzneimitteln</u></p> <p>Diese Frage ist offen. Der Einsatz von Daratumumab beschränkt sich auf Patient*innen, die für eine Kombinationstherapie mit CyBorD geeignet sind. Bei Kontraindikationen werden andere Therapieregime eingesetzt, für die bisher kein ähnlicher Vorteil für Daratumumab nachgewiesen wurde.</p> <p>Die Kombination CyBorD-Daratumumab ist der neue Standard in der Erstlinientherapie von Patient*innen mit AL-Amyloidose. Aus klinischer Sicht besteht ein klarer Zusatznutzen, da zusätzlich 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.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2020. <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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1002/ajh.20381)
5. Kastritis 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)
6. Dispenzieri A, Kastritis E, Wechalekar AD et al.: A randomized phase 3 study of ixazomib-dexamethasone versus physician's choice in relapsed or refractory AL amyloidosis. Leukemia Jun 24, 2021. Online ahead of print. DOI: [10.1038/s41375-021-01317-y](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01317-y)
7. Kastritis E, Leleu, Arnulf B et al.: Bortezomib, melphalan, 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)
8. Palladini G, Perfetti V, Obici L et al.: Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. Blood 103:2936-2938, 2004. [DOI:10.1182/blood-2003-08-2788](https://doi.org/10.1182/blood-2003-08-2788)
9. 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 118:865-873, 2011. [DOI:10.1182/blood-2011-02-334227](https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-334227)
10. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA et al.: Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. J Clin Oncol 28:1031-1037, 2010. [DOI:10.1200/JCO.2009.23.8220](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8220)
11. 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 119:4387-4390, 2012. [DOI:10.1182/blood-2011-10-388462](https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-388462)
12. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH et al.: [Cyclophosphamide – bortezomib - dexamethasone \(CyBorD\) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis](https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390930). Blood 119:4391-4394, 2012. [DOI:10.1182/blood-2011-11-390930](https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390930)

13. Moreau P, Jaccard A, Benboubker L et al.: Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase 1/2 dose-escalation study. Blood 116:4777-4782, 2011. [DOI:10.1182/blood-2010-07-294405](https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-294405)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Daratumumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Dezember 2021

von 15.30 Uhr bis 16.09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Sindern

Frau Dr. Huschens

Frau Wilbertz

Herr Dr. Englisch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Hülsmans

Frau Adad

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Schönland

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM):**

Herr Prof. Dr. Einsele

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir behandeln Daratumumab Monotherapie in einem neuen Anwendungsgebiet bei systemischer Leichtketten-Amyloidose. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Oktober 2021. Dazu haben Stellung genommen als pharmazeutischer Unternehmer der Hersteller Janssen-Cilag GmbH und als weiterer pharmazeutischer Unternehmer GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, als Fachgesellschaft die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Auch wenn die Anwesenheit im Wesentlichen gleichgeblieben ist, muss ich sie feststellen. Für Janssen-Cilag sind zugeschaltet Herr Dr. Sindern, Frau Dr. Huschens, Frau Wilbertz und Herr Dr. Englisch, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Schönland, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herr Professor Dr. Einsele, von GlaxoSmithKline Frau Hülsmans und Frau Adad sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch.

Ich gebe Herrn Sindern die Gelegenheit, einzuführen. Herr Sindern, bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke schön für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Ich möchte vorweg sagen, dass es wieder um eine Kombination mit Daratumumab geht; Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason. Ich möchte Ihnen aber zunächst die neuen Kolleginnen und Kollegen kurz vorstellen. Aus der Abteilung Marktzugang und für die Fragen zum Dossier zuständig sind Frau Dr. Susanne Huschens sowie Frau Sabine Wilbertz. In der Medizinabteilung verantwortlich für die neue Indikation, die AL-Amyloidose, ist Herr Dr. Christian Englisch.

Wir sprechen heute nicht nur über eine neue Indikation, sondern erstmals handelt es sich mit der systemischen AL-Amyloidose um ein Therapiegebiet, in dem Daratumumab außerhalb des multiplen Myeloms eingesetzt wird. Sowohl das multiple Myelom als auch die AL-Amyloidose haben ihren Ursprung in entarteten B-Zellen, weshalb Daratumumab in beiden Therapiegebieten hochwirksam ist. In der AL-Amyloidose lagern sich fehlgefaltete aggregierte Proteine, das sogenannte Amyloid, in verschiedenen Organen ab, was im fortgeschrittenen Stadium zu Organschädigungen und Funktionseinschränkungen führt und in ein Organversagen münden kann. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb von sechs bis zwölf Monaten zum Tod. Die von der Amyloidose am häufigsten betroffenen Organe sind das Herz und die Niere. Insbesondere bei einer Herzbeteiligung besteht ein hohes Risiko für schwere Komplikationen und eine deutlich erhöhte Mortalität. Mit der Therapie der systemischen AL-Amyloidose sollen entartete Plasmazellen möglichst vollständig und schnellstmöglich eradiziert werden, um so die Amyloidablagerung zu verhindern. Das Ziel der Therapie sind die Verhinderung einer weitergehenden Organschädigung, die Verbesserung der Organfunktion und infolgedessen eine Verlängerung des Gesamtüberlebens. Mit Daratumumab steht in dieser Indikation erstmals eine zugelassene Therapie zur Verfügung. Der bisherige Therapiestandard besitzt keine Zulassung im Anwendungsgebiet. Evidenz aus vergleichenden Studien liegt in der AL-Amyloidose bisher kaum vor. Mit der vorliegenden Phase-III-Studie ANDROMEDA schließen wir somit nicht nur eine Evidenzlücke, sondern liefern auch einen wichtigen Beitrag. Die Kombination hatte ich eben schon genannt: Daratumumab, Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason zur Behandlung dieser schwerwiegenden Erkrankung.

In der Studie ANDROMEDA wird der Vorteil der Kombination mit Daratumumab auf die Organfunktion über zahlreiche Endpunkte konsistent gezeigt. Daratumumab erhöht zum

Beispiel signifikant die Wahrscheinlichkeit eines kardialen und renalen Ansprechens und verkürzt die Zeit bis zum Organansprechen. Unter der Kombination mit Daratumumab treten weniger schwere Organschädigungen auf. Das ist eine Abschwächung schwerwiegender Symptome. Die Vorteile der Hinzunahme von Daratumumab drücken sich dementsprechend in den Symptomendpunkten aus. Das Hauptsymptom der kardialen Beteiligung ist die Dyspnoe. Die Vorteile für den Patienten unter Daratumumab sind deutlich und relevant. So verlängert sich die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe um 17 Monate. Ebenfalls zeigt sich ein Vorteil im Gesundheitszustand, gemessen in der EQ-5D VAS.

Auch in der Nutzenkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sind statistisch signifikante Vorteile zugunsten des Daratumumab-Arms zu sehen. Dieses ist zum einen für den Endpunkt des allgemeinen Gesundheitszustands der Fall, zum anderen drückt sich dies in einer Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion um im Median 12 Monate aus. Beides setzt das konsistente Bild aus den Vorteilen in den organbezogenen Endpunkten als auch in der patientenberichteten Symptomatik fort. Auch das IQWiG erkennt den Zusatznutzen an, stuft diesen jedoch nur als gering ein. Aus unserer Sicht handelt es sich um einen in der Gesamtschau beträchtlichen Zusatznutzen, der sich insbesondere aus den zuvor zusammengefassten Endpunkten in der Morbidität ergibt. Aus unserer Sicht zeigt die Studie ganz klar, dass es unter Daratumumab zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung kommt.

Bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist dabei aus unserer Sicht zum einen besonders wichtig, dass die Stabilisierung der Organfunktion, Symptomatik und Lebensqualität und damit das Aufhalten der Verschlechterung ein Therapieziel ist. Zum anderen ist auch eine Verbesserung des Zustands anzustreben. In den individuellen Krankheitsverläufen der Patienten ist auch eine Verbesserung der Organfunktion möglich und damit auch der Symptomatik und Lebensqualität. Es ist davon auszugehen, dass insbesondere Patienten mit einer AL-Amyloidose, die eine sehr schlechte Ausgangslage haben, von einer Verbesserung stark profitieren. All diese Verbesserungen dürfen im Rahmen der Nutzenbewertung nicht ausgeblendet werden. Die Auswirkungen hinsichtlich der Verbesserung und der Verschlechterung sind daher aus unserer Sicht als patientenrelevant anzuerkennen. Aufgrund der konsistenten Ergebnisse in zahlreichen patientenrelevanten Endpunkten, der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, in der Studie ANDROMEDA sehen wir für die Kombination mit Daratumumab daher einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Indikation der AL-Amyloidose. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sindern, für diese Einführung. – Eine kurze Frage hätte ich eingangs an die Kliniker. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass bei der bei uns häufigsten Form, nämlich bei der AL-Amyloidose, in den zytogenetischen Untersuchungen des Knochenmarks sich bei mehr als 50 Prozent der Patienten eine Translokation finden ließe. Deshalb meine Frage: Welcher klinische Stellenwert ist einer solchen Translokation im vorliegenden Anwendungsgebiet beizumessen? Herr Sindern hat gesagt, je früher, desto besser, dass man intervenieren kann. Kommt einer solchen Translokation aus Ihrer Sicht eine prädiktive Bedeutung zu? Es wäre interessant, das zu Beginn zu wissen. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. Das ist genau die Frage, die wir in den letzten sechs Monaten bei Onkopedia diskutiert haben, nämlich die Frage, ob das nicht eigentlich eine maligne Erkrankung ist. Das ist in der ICD-Klassifikation bisher nicht so eingeordnet. Aber der Verlauf und das, was Sie herausgefischt haben, die genetischen Aberrationen, ist genau das, was uns in die Richtung motiviert, zu sagen: Es handelt sich um eine neoplastische Erkrankung. Das passt auch zu dem üblen Verlauf. Es ist ein relativ langsamer Verlauf, aber eine schreckliche Krankheit – wenn ich das so sagen darf. Das können Ihnen meine beiden Kollegen gleich noch bestätigen. Insofern ist es für uns in diesem Falle wichtig,

dass, auch wenn die Patienten nicht in kurzer Zeit versterben, wir dankbar sind, dass die Symptomatik so hochgehängt wurde.

Im Kleinen: Wir freuen uns auch, dass man hier eine randomisierte Studie gemacht hat, auch in dem Rahmen, was wir heute hier bisher diskutiert haben. Auch wenn es eine seltene Erkrankung und eine Erkrankung mit einem nicht einfach zu identifizierenden Patientengut ist, ist es möglich gewesen, eine aussagekräftige randomisierte Studie zu machen. Es muss von uns sehr positiv erwähnt werden, dass dieser Aufwand getrieben wurde. Insofern ist es für uns umso wichtiger, dass das, was die Patienten am meisten belastet, nämlich die Symptomatik, zum Beispiel neurologische Erkrankung, hämatopoetische Insuffizienz, aber gerade auch Herzinsuffizienz, durch Daratumumab ganz offensichtlich in bisher nicht erreichtem Ausmaß verbessert wurde.

Die beiden Kollegen, die dabei sind: Herr Einsele hat die meisten Patienten mit multiplem Myelom in Deutschland, und Herr Schönland und Frau Hegenbart leiten die Amyloidose-Ambulanz in Heidelberg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fangen wir mit Herrn Professor Einsele an.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Vielen Dank. – Ich kann nur bestätigen, was Herr Professor Wörmann gerade vorgetragen hat. Bei der Erkrankung AL-Amyloidose handelt es sich um eine Erkrankung der Plasmazellen, die tatsächlich zu 50 Prozent die chromosomale Aberration t(11; 14) aufweisen. Dies spielt insofern eine gewisse Rolle, als die Patienten, die diese Veränderung zeigen, in den meisten Fällen einen etwas schlechteren Verlauf zeigen. Wir versuchen diese Patienten einer Stammzelltransplantation ähnlich wie beim Myelom zuzuführen. 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.

Ich kann bestätigen, was Herr Professor Wörmann vorgetragen hat: dass diese Erkrankung – hier unterscheidet sie sich sehr vom multiplem Myelom – durch die Ablagerung in gewissen Organen zu einer erheblichen Dysfunktion führt. Wir sehen häufig Patienten mit einer ausgeprägten Herzinsuffizienz, die in ihrer körperlichen Belastbarkeit schwerst beeinträchtigt sind. Man sieht, dass sich unter einer entsprechenden Therapie die Herzbeteiligung zum Teil dramatisch zurückbildet. Ich kann mich an Patienten erinnern, die kaum mehr in der Lage waren, eine Treppe zu bewältigen, und die nach einer erfolgreichen Therapie wieder intensiv Sport getrieben haben.

Die zweite Beeinträchtigung ist sicher die Beeinträchtigung der Niere, die zur Niereninsuffizienz, das heißt zur Dialysepflichtigkeit führen kann, die teilweise mit einer ausgeprägten Proteinurie einhergeht. Das heißt, die Patienten verlieren massiv Eiweiß. Es kommt zu schwersten Ödemen und damit zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Mobilität der Patienten. Ähnlich ist es beim Befall des Gastrointestinaltraktes mit zum Teil sehr ausgeprägten Diarrhöen. Das Krankheitsbild ist sehr früh mit einer zum Teil erheblichen, die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigenden Symptomatik verbunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Einsele. – Ergänzend, Herr Professor Schönland.

Herr Prof. Dr. Schönland (DGHO): Ich kann mich meinen Vorsprechern nur anschließen. Die Frage war ganz explizit: Kann man Translokation t(11; 14) als prädiktiven Marker verwenden? 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.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schönland. – Frau Teupen, Patientenvertretung, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Ich finde es sehr gut, dass Daten zur Lebensqualität erhoben worden sind. Sie haben Daten zu Einzelitems bei dem EORTC QLQ-C30 nachgereicht, die Sie für relevant halten. Das sind verschiedene Items. Vielleicht können Sie oder auch die Experten ausführen, wie relevant das für die Patienten ist. Es geht um Taubheitsgefühl und Knöchelschwellungen usw. Wir möchten gerne sehen, wie das formal ist, aber auch, wie relevant für die Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu vom pU etwas sagen?

Frau Dr. Huschens (Janssen-Cilag): Im Rahmen der Studie haben wir den EORTC QLQ-C30 eingesetzt und damit verbunden drei weitere Einzelitems. Wir sind so darauf gekommen, dass wir aus einer Publikation, in der Interviews mit von AL-Amyloidose betroffenen Patienten geführt wurden, elf Symptome herausgegriffen haben. Die Symptome, die für die Patienten relevant waren, konnten durch den EORTC QLQ-C30 bereits zum großen Teil abgedeckt werden, zum Beispiel die Symptome Fatigue oder Appetitlosigkeit. Es blieben letztendlich drei Symptome, die von den AL-Amyloidose-Patienten berichtet wurden, die nicht durch den QLQ-C30 abgedeckt worden sind. Die haben wir aus der Itembibliothek der EORTC entnommen. Das war einmal das Kribbeln in Händen und Füßen, die Schwellung an Gelenken und das Völlegefühl im Bauch- und Magen trakt. Alle anderen von den Patienten berichteten Symptome waren über den QLQ-C30 und den Zusatz der drei Einzelitems abgedeckt.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist überhaupt kein Zufall, dass diese Patienten in dieser Erhebung genau diese Ergebnisse gebracht haben, weil das typischerweise Symptome sind, die von Patienten auch bei niedrigerem CTCAE-Grad als schrecklich erlebt werden. Das ist zum Beispiel Neuropathie, Polyneuropathie, Kribbeln wird so erlebt. Selbst wenn das nur in Schweregrad I oder II eingestuft wird, ist es für Patienten sehr belastend. Fatigue hat genau dasselbe Problem. Auch bei einer geringen Einstufung nach dem Schweregrad wird es als schwer erlebt. Eine boshafte Bemerkung: Ich freue mich, dass es durch die Fragebögen so herauskommt. Aber Sie hätten auch mit uns reden können, dann hätten wir es Ihnen vorher gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Aber wir sind auf dem Weg von der eminenten basierten Medizin zur evidenzbasierten Medizin, Herr Wörmann. Das begleiten wir doch beide konstruktiv. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu dem Thema, das wir gerade hatten, nämlich die EORTC-Einzelitems, die Sie aus dieser Liste hatten. Das war beim multiplen Myelom im Zusammenhang mit dem symptomatischen Progress schon Thema in der Anhörung eben. Das IQWiG hat dazu in der Bewertung ausgeführt, dass das nur in Verbindung mit einem bereits validierten Zusatzmodul statthaft wäre. Könnten Sie ausführen, wie Sie das sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte für den pU? – Frau Huschens.

Frau Dr. Huschens (Janssen-Cilag): Danke schön. – Wir haben den EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Normalerweise, sagt die EORTC, kann zu diesem Kerninstrument ein symptom spezifisches Modul hinzugenommen werden. Wir haben sämtliche Recherchen nach Dossiereinreichung noch einmal überprüft. Es gibt keinen validierten Fragebogen

speziell für die AL-Amyloidose, sodass es dann laut der Fragen und Antworten zum EORTC möglich ist, entsprechend Einzelitems zum Kernmodul hinzuzunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, okay oder Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Das war die Frage, die ich hatte. Sie sagen, die EORTC sieht das anders als das IQWiG, gestattet es gerade dann, wenn kein entsprechendes Indikationsmodul dazu vorliegt, und das IQWiG sieht das andersherum. Also haben wir unterschiedliche Auffassungen, was das EORTC gestattet oder ermöglicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau so habe ich es auch verstanden. Danke schön. – Frau Ludwig vom GKV-SV, bitte schön.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. – Ich würde gerne auf den ersten Themenkomplex eingehen und wende mich an die Stellungnehmer aus der Klinik. Welche Einflussfaktoren gibt es für die Therapieentscheidung in dem Anwendungsgebiet? Genetische Faktoren hatten wir eben schon. Gibt es noch andere Einflussfaktoren? Welchen Stellenwert hat die autologe Stammzelltransplantation? Können Sie dazu etwas sagen und eventuell sogar Zahlen nennen, wie viele Patienten ungefähr eine autologe Stammzelltransplantation bekommen? – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Vielen Dank. – Zur autologen Stammzelltransplantation – Herr Schönland überblickt das besser als ich –: Nach den aktuellen Daten sind es etwa 20 Prozent der Patienten mit Amyloidose, die derzeit einer autologen Stammzelltransplantation zugeführt werden. Bei der Amyloidose ist es sicher etwas anders als beim Myelom. Die Fülle an Substanzen, die für die Indikation zugelassen sind, ist hier absolut nicht gegeben. Es sind im Wesentlichen Kombinationen aus Bortezomib/Cyclophosphamid, Bortezomib/Melphalan. Man wird bei den Entscheidungen das Alter des Patienten, insgesamt seinen Performancestatus anschauen. Was sicher eine sehr große Rolle spielt, ist vor allem die Beeinträchtigung der kardialen Funktion. Ein Patient, der eine schwerst eingeschränkte Herzfunktion hat, wird für bestimmte Therapieverfahren nicht mehr infrage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Einsele. – Ergänzungen, Herr Schönland oder Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Schönland (DGHO): Ich kann nur bestätigen, was Herr Einsele gerade gesagt hat. Hinzu kommt noch die Frage der Polyneuropathie. Die Amyloidose kann die peripheren Nerven schädigen. Das sind typischerweise Patienten, die für eine Bortezomib-Therapie in der ersten Linie nicht infrage kommen. Den Anteil von 20 Prozent würde ich so bestätigen. Vielleicht ist der Anteil noch zu positiv. In unserem Zentrum kommen 10 bis 15 Prozent der Patienten für eine intensive Therapie, eine Hochdosistherapie infrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schönland. – Ergänzungen oder Anmerkungen, Herr Wörmann? – Nein. – Frau Ludwig, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Vielleicht eine kurze Nachfrage dazu. – Wenn eine Stammzelltransplantation durchgeführt wird, würde man dann direkt eine Hochdosis-Melphalan-Therapie machen, wenn das geplant ist, oder erst zu einem späteren Zeitpunkt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Einsele.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Vielen Dank für diese Frage. Es ist tatsächlich so, dass man das ähnlich wie beim Myelom auch machen würde: Man versucht, die Tumorlast etwas zu senken, durch die Vortherapie, eventuell auch die Funktion der befallenen Organe etwas zu verbessern und anschließend die Stammzelltransplantation, meist schon in einer guten Remission, durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wilbertz von Janssen hat sich dazu noch gemeldet.

Frau Wilbertz (Janssen-Cilag): Vielen Dank. – Ich möchte kurz ein paar Dinge zu den beiden Themen, über die gerade gesprochen worden ist, ergänzen. Das war zum einen ASZT und zum anderen Polyneuropathie. Wir haben das im Dossier dargestellt, zum einen, was die ASZT nach einer Induktionstherapie betrifft. Das VCD ist eine häufig eingesetzte Kombination als Induktion vor ASZT. Das haben wir so in der Studie abgedeckt. Darüber hinaus sind diese Fälle mit der sofortigen ASZT, das heißt ohne Induktionstherapie, sicherlich sehr seltene Fälle. Insofern waren sie aus der Studie ausgeschlossen. Somit war sichergestellt, dass diese Patienten hier nicht infrage kommen.

Zur Polyneuropathie würde ich gerne ergänzen, dass wir entsprechend ein Ausschlusskriterium in der Studie ANDROMEDA haben, das Patienten mit symptomatischen und schmerzhaften Polyneuropathien ausgeschlossen hat. Das ist in Übereinstimmung mit der Fachinformation und in Übereinstimmung mit der Leitlinie. Insofern waren die Patienten, die wir eingeschlossen haben, auf Basis der eben genannten Fachinformation und Leitlinie geeignet für den Einsatz von Bortezomib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wilbertz, für diese Anmerkung. – Frau Pitura von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Bitte schön, Frau Pitura.

Frau Pitura: Meine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer und bezieht sich auf die patientenberichteten Endpunkte. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme dargelegt, dass es sich bei den Responderanalysen um die Zeit bis zur ersten Verschlechterung handelt. Das ist in der Nutzenbewertung adressiert worden und unklar geblieben. Könnten Sie bitte erläutern, warum Sie darauf verzichtet haben, die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vorzulegen, die Sie für das Verfahren beim multiplen Myelom, über das wir vorhin gesprochen haben, gemacht haben? Warum fanden Sie die Betrachtung der dauerhaften Verschlechterung für die Leichtketten-Amyloidose nicht relevant, für das multiple Myelom aber schon?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Wer möchte vom pU oder von den Klinikern antworten? – Frau Huschens.

Frau Dr. Huschens (Janssen-Cilag): Unsere Kollegen haben für das multiple Myelom die Analysen für die dauerhafte Verbesserung/Verschlechterung dargestellt. Diese Art der Analyse ist in den letzten Verfahren häufiger beim multiplen Myelom präsentiert worden. Wir haben uns, weil es das erste Mal ist, dass wir die AL-Amyloidose im Verfahren haben, auf die entsprechenden Endpunkte der AL-Amyloidose fokussiert und diese Analyse nicht präsentiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Ratio dafür – das war der Kern der Frage – gibt es nicht, was jetzt eine Begründung sein könnte.

Frau Wilbertz (Janssen-Cilag): Man muss sagen, dass die Untersuchung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung erst kürzlich intensiver beim multiplen Myelom diskutiert worden ist und dass in der jüngsten Zeit diverse methodische Fragen diskutiert wurden. So haben wir uns dafür entschieden – weil es hier noch eine andere Indikation ist, über die bisher noch gar nicht gesprochen wurde –, dies nicht durchzuführen. Wir sahen die Entwicklung noch nicht so weit fortgeschritten, dies auch für die AL-Amyloidose durchzuführen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich darf wiederholen, was am Anfang ganz kurz und schnell von uns gesagt wurde. Wir reden nicht über dieselbe Krankheit, wir reden über Patienten mit symptomatischem Organbefall. Das sind die, die mit einer solch aggressiven Therapie behandelt werden müssen. Es geht nicht um Daratumumab alleine, sondern es ist die Kombination mit drei verschiedenen Substanzen, Cyclophosphamid, Bortezomib, Dexamethason plus Daratumumab. Das ist keine kleine Therapie. 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. Da haben wir zwar die Krankheit mit allen Manifestationen, aber häufig keinen Organausfall, außer vielleicht hämatologische Insuffizienz, die aber für den Patienten nicht so belastend ist. Es ist nicht dasselbe Ausgangsszenario.

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

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Vielen Dank. – Das wollte ich bestätigen. Ich hatte am Anfang versucht, das Krankheitsbild vorzustellen. Es geht bei den betroffenen Patienten meist mit einer ausgeprägten Herzinsuffizienz, zum Teil schwerer Niereninsuffizienz, mit erheblichem Befall des Gastrointestinaltrakts, mit ausgeprägter Diarrhö einher. Das heißt, diese Patienten sind von dieser Organdysfunktion gezeichnet. Ich kann nur bestätigen, was Professor Wörmann gerade angesprochen hat. 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.

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

Herr Prof. Dr. Schönland (DGHO): Es handelt sich hier um eine sehr seltene Erkrankung. Da ist es mit den validierten Endpunkten schwieriger als vielleicht beim Myelom. Es gibt im Prinzip von der klinischen Seite her die Endpunkte, die etwas mit der Kontrolle der Plasmazellerkrankung zu tun haben, mit der hämatologischen Remission, die sich sehr gut in eine verbesserte Organfunktion übersetzen lassen und damit einen verbesserten Allgemeinzustand und auch ein verbessertes Überleben. Wenn wir in Studien kurzfristige Endpunkte auswählen, ist das zuallererst die hämatologische Remission: Wie schnell, wie gut werden die Leichtketten, die die Patienten krank machen, aus dem Blut entfernt, und wie schnell führt das zu einer Herz- oder Nierenfunktionsverbesserung? Das sind die zwei am häufigsten betroffenen Organe. Das sind auch die Organe, die man am besten mit Biomarkern messen kann. Diese Verbesserungen sind sehr gut in großen retrospektiven Analysen validiert. Das war bei ANDROMEDA genau der Fall. Die Remission war besser, das Herzensprechen war besser, das Nierenansprechen war besser, und zwar zu einem relativ frühen Zeitpunkt, nämlich schon zum Zeitpunkt sechs Monate für die Organfunktion. Von der klinischen Seite aus sind das die prägenden und die am meisten imponierenden Ergebnisse dieser Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schönland. – Frau Pitura, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Pitura: Es ist okay. Ich habe verstanden, dass das in dem Indikationsgebiet begründet ist. Ich habe diese Frage gestellt, weil nicht unmittelbar hervorging, warum die Zeit bis zur ersten Verschlechterung bevorzugt betrachtet werden sollte, nicht aber die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Wie Sie erläutert haben, hat das sicher damit zu tun, wie wir kürzlich beim multiplen Myelom vorgegangen sind. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Frau Ludwig, Nachfrage dazu.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Daten für die dauerhafte Verschlechterung oder auch Verbesserung können Sie in diesem Indikationsgebiet auch nicht mehr nachreichen, wenn ich das richtig verstanden habe. Oder wäre das kurzfristig noch möglich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Die Daten haben wir jetzt nicht. Wir müssten sie anfragen und uns dann melden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte noch eine andere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wann rechnen Sie mit den 156 OS-Ereignissen? Bis zu dem vorliegenden Datenschnitt hatten wir 56 Ereignisse. Können Sie schon absehen, wann Sie den finalen Datenschnitt machen?

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

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich glaube, wir haben im Dossier eine Angabe gemacht, dass wir die Analyse zum April 2022, also bereits jetzt, erwarten. Das ist auch für uns ein neues Anwendungsgebiet, in dem wir wenig Erfahrung haben. Diese Erwartung wurde um zwei Jahre verlängert. Ich schaue kurz nach: Wir erwarten im März 2024 die Auswertung aufgrund der 200 MOD/PFS-Ereignisse und die finale OS-Analyse im September mit dem Bericht im Dezember 2024.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sindern. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. – Herr Sindern, dann dürfen Sie kurz zusammenfassen, wenn Sie das möchten.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ja, sehr gern, vielen Dank. – Wir sind am Anfang kurz auf die Translokation t(11; 14) zu sprechen gekommen. Wichtig ist, festzuhalten, dass die Patienten mit einer solchen Translokation für eine Therapie mit VCD geeignet sind. Insofern ist die Studie ANDROMEDA für diese Patienten aussagekräftig, und die Ergebnisse sind für die Nutzenbewertung geeignet.

Der wichtigste Punkt war, hervorzuheben, dass es sich hier um eine andere Erkrankung handelt als das multiple Myelom. Im Mittelpunkt steht die Organfunktion. Wir haben eine große Bandbreite an Endpunkten, angefangen vom kardialen oder renalen Ansprechen, wo wir eine signifikante Verbesserung durch die Kombination mit Daratumumab sehen. Das setzt sich fort. Das Risiko in der Organprogression kann reduziert werden, aber auch schwere Organschäden können vermieden werden.

Auch in der Symptomatik sehen wir Verbesserungen. Die Dyspnoe ist das Hauptsymptom der kardialen AL-Amyloidose. Die Kombination mit Daratumumab verlängert die Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe um im Median 17 Monate. Ganz wichtig war: Auch eine Verbesserung ist für diese Patienten ein wichtiges Therapieziel. Es kann erreicht werden, und es wird erreicht. Insofern sind sowohl die Auswertungen der patientenberichteten Instrumente zur Verschlechterung als auch zur Verbesserung in dieser Indikation heranzuziehen. Gerade durch die Auswertung in der Zeit bis zur Verbesserung sehen wir einen Vorteil bei der Dyspnoe, aber auch im EQ-5D VAS und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die sich an dieser Anhörung beteiligt haben, sei es als Fragesteller oder als Antwortgeber. Wir werden das in unsere Bewertung einbeziehen.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich und wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 16:09 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: 2020-B-224 Daratumumab

Stand: Oktober 2020

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

Daratumumab [Behandlung der Leichtketten-(AL-) 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

Es liegen keine Beschlüsse vor

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 L01XC24 Darzalex	Zugelassenes Anwendungsgebiet: DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose.
Es liegen keine Zulassungen für Wirkstoffe im Anwendungsgebiet „AL-Amyloidose“ vor.	

Quelle: AMIS-Datenbank

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-224 (Daratumumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. August 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	18
Referenzen	20

Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse events
AL	Amyloidose
ASCT	autologous stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BDex	bortezomib in combination with dexamethasone
BMDex	bortezomib in combination with melphalan and dexamethasone
CHR	complete hematological response rate
CLD	cyclophosphamide in combination with lenalidomide and dexamethasone
CR	complete response
CTD	cyclophosphamide in combination with thalidomide and dexamethasone
CyBorD	bortezomib in combination with cyclophosphamide and dexamethasone
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	network meta-analysis
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	overall survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit Leichtketten-(AL-) Amyloidose.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Leichtketten-Amyloidose* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.08.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 165 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt vier Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es liegen keine relevanten G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte vor.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Jiang F et al., 2018 [2].

The Effect and Safety of Bortezomib in the Treatment of AL Amyloidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

We will evaluate the effect and safety of bortezomib treatment for AL amyloidosis compared to other therapies and different treatment schedules and doses of bortezomib, on overall response rate (ORR), complete response (CR), organ responses, overall survival (OS), overall mortality, adverse events (AE).

Methodik

Population:

- patients who were 18 years old or older, of any gender or ethnic origin and with any diagnosis of AL amyloidosis.

Intervention:

- Bortezomib

Komparator:

- Non- Bortezomib regimen

Endpunkte:

- ORR, CR, OS, mortality, AE

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed databases and the Cochrane Central Register of Controlled Trials bases from the year 2003 (when clinical states of bortezomib for the treatment of AL amyloidosis commenced) to July 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 articles met inclusion criteria
- Among five publications, there was only one RCT. 7 were controlled clinical trials. Seven of the eight eligible trials included patients with newly diagnosed AL amyloidosis. One included patients with relapsed or refractory.

Charakteristika der Population:

Table 1 Study characteristics

Author	Year	Region	Study design	ITT	Jadad scale	N	N of bortezomib	Median age (years)	Outcomes	Allocation concealment
Huang et al.	2014	China	RCT	Yes	5	56	28	52.25	ORR, CR, Organ responses, 2-year OS, 2-year PFS, Overall mortality, AE, Hematologic progression	Low risk bias
Kastritis et al.	2015	Greece	CCT	Yes	2	85	26	68	ORR, CR, Organ responses, 1-year OS, 1-year PFS, 6-month mortality	Low risk bias
Palladini G et al.	2014	Italy	CCT	Yes	1	174	87	69	ORR, CR, Organ responses, 1-year OS Overall mortality, AE	High risk bias
Reece et al.	2014	Canada, France, Germany, Italy, Spain, and the United States	CCT	Yes	1	70	70	60.5	ORR, CR, 4-year OS	High risk bias
Venner et al.	2014	London	CCT	Yes	1	138	69	61.85	ORR, CR, Organ responses, 1-year OS 6-month mortality	High risk bias
Scott et al.	2014	Portland	CCT	Yes	1	25	12	60.8	ORR, CR, Organ responses, 1- and 2-year OS, 1- and 2-year PFS	High risk bias
Sayago et al.	2016	Spain	CCT	Yes	1	31	23	61	ORR, Organ responses, 1-, 2- and 3- years OS, AE	High risk bias
Zhao et al.	2016	China	CCT	Yes	1	38	23	53	Organ responses, Overall mortality, 3- years OS, AE	High risk bias

ITT intention-to-treat, RCT randomised controlled trials, CCT clinical controlled trials, ORR overall response rate, CR complete response rate, OS overall survival, AE adverse events

Qualität der Studien:

- Seven CCTs studies were not randomized and blinded. Generation of randomization sequence did not describe in the only one RCT. Allocation concealment was assessed as low risk bias in the two studies, and the others assessed as high risk bias. Only one RCT was blinded. Intention-to-treat analysis was performed in all trials.

Studienergebnisse:

- Bortezomib Versus no Bortezomib
 - Overall Response Rate (ORR): There were 186 among the 245 and 146 among the 241 responded to therapy, corresponding to an RR of 0.66 (95% CI 0.50–0.87). Results revealed that bortezomib significantly caused more patients to respond to treatment. But, there was significant heterogeneity between the two trials was detected (Chi²= 15.63, df = 5, P = 0.008).

- Complete Response (CR): Patients treated with bortezomib had a greatly better CR compared to without bortezomib (RR 0.73, 95% CI 0.64–0.84). No heterogeneity was detected (Chi² = 3.22, df = 4, P = 0.52).
- Organ Responses: A Renal Response The RR was 0.95 (95% CI 0.80–1.13). There was no sufficient evidence to prove that bortezomib could improve renal response of AL amyloidosis.
- Organ Response: A Cardiac Response Sixty-seven among the 178 and 33 among the 149 had a cardiac response. The RR of 0.83 (95% CI 0.73–0.95). Results indicated that patients treated with bortezomib had a significantly better cardiac response compared to without bortezomib. But, there was significant heterogeneity between the two trials was detected (Chi² = 18.06, df = 5, P = 0.003).
- 1-year Overall Survival (OS) There was no evidence that bortezomib could increase 1-year OS of AL amyloidosis (RR 0.85, 95% CI 0.66–1.10). No heterogeneity was found (Chi² = 7.26, df = 4, P = 0.12).
- 2-year Overall Survival (OS) There was a sufficient evidence that bortezomib could increase 2-year OS of AL amyloidosis (RR 0.13, 95% CI 0.05–0.34). No heterogeneity was detected (Chi² = 0.12, df = 2, P = 0.94).
- Overall Mortality: There were 42 deaths among 138 patients with bortezomib, and 58 deaths among 130 patients without bortezomib. The RR is 0.69 (95% CI 0.51–0.94). Results suggested that bortezomib reduce death rate significantly. No heterogeneity was found (Chi²= 1.31, df = 2, P = 0.52).
- Adverse Events (AE): Neuropathy From two trials (292 patients) the RR was 7.64 (95% CI 1.87–31.3). Results revealed that bortezomib caused more risk for neuropathy significantly.
- Adverse Events (AE): Renal Toxicity From two studies 6 out of 138 patients in the bortezomib group and 8 out of 130 in the no bortezomib group occurred renal toxicity, with a RR of 0.71 (95% CI 0.28–1.81). There was no sufficient evidence that bortezomib could result in less risk for renal toxicity.
- Subgroup Analysis (on ORR):
 - Therapy in control group there were the same background treatment between experimental and control in four trials, including bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation (BD + HDM/SCT) versus autologous stem cell transplantation(HDM/SCT) [21, 22]; control of the other two trials was other agent(s). Under the same treatment background, the patients with bortezomib had a higher ORR, especially patients pretreated with bortezomib before HDM/SCT compared to no pretreatment (RR 0.62, 95% CI 0.48–0.82). Results indicate that other agent(s) in control group relate to heterogeneity. There was no sufficient evidence to show that bortezomib could improve ORR compared to other agent(s) treatment (thalidomide, lenalidomide or HDM/SCT).
 - There was not enough information to analyse ORR according to age, sex, grade of AL amyloidosis, schedule of treatment and performance status of patients.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Bortezomib for the treatment of AL amyloidosis improve response rate (ORR, CR, a cardiac response rate), survival rate and the risk of neuropathy, but results on inhibiting adverse events (renal toxicity) require be confirmed by additional studies with larger sample size. The effect on

progression-free survival, treatment-related death, treatment-free interval and health-related quality of life of bortezomib for the treatment of AL amyloidosis should be further explored. There is no enough RCTs to evaluate the efficacy of bortezomib for the treatment of AL amyloidosis. Future randomized controlled trials to address this aspect require to be performed.

Kommentare zum Review

- Allocation concealment one trial was assessed as low risk bias, and the others assessed as high-risk bias. Outcomes revealed that quality of allocation concealment had an effect on of heterogeneity of ORR.

Cai Y et al., 2019 [1].

Efficacy of Chemotherapies and Stem Cell Transplantation for Systemic AL Amyloidosis: A Network Meta-Analysis.

Fragestellung

Bayesian network meta-analysis (NMA) was to compare the efficacy of different chemotherapies and autologous stem cell transplantation (ASCT) in immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis.

Methodik

Population:

- patients with AL Amyloidosis

Intervention/Komparator:

- ASCT, MDex, bortezomib in combination with dexamethasone (BDex), bortezomib in combination with melphalan and dexamethasone (BMDex), bortezomib in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (CyBorD), cyclophosphamide in combination with thalidomide and dexamethasone (CTD), or cyclophosphamide in combination with lenalidomide and dexamethasone (CLD)

Endpunkte:

- Hematological response (HR), complete response (CR), renal response or cardiac response

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Web of Science, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) from January 2005 to January 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias tool / Newcastle-Ottawa scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 studies

Charakteristika der Population:

TABLE 2 | The baseline characteristics of the included studies.

Study	Country	Language	Study design	Median follow-up (m)	Interventions	Sample size	Age (y)	Male (%)	Kidney involved (%)	Cardiac involved (%)	Endpoints
Kastritis et al., 2016	Australia, Europe	English	Randomized	25	MDex, BMDex	110	59-72	56	65	78	①③④
Jaccard et al., 2008	France	French	Randomized	36	MDex, ASCT	100	49-66	57	69	47	①②③④
Gillmore et al., 2009	Britain	English	Randomized	7	MDex, CTD	24	42-85	NR	NR	NR	①②
Gertz et al., 2016	Britain	English	Prospective	36	MDex, ASCT	72	44-74	78	75	31	①②③④
Milani et al., 2017	Italy	English	Prospective	42	MDex, CyBorD, BMDex	796	NR	NR	66	77	①
Kato et al., 2016	Japan	Japanese	Retrospective	12	BDex, ASCT	50	44-77	60	70	44	①②③④
Liu et al., 2019	China	Chinese	Retrospective	22	CTD, MDex	68	45-67	50	100	65	①②③④
Chihiro 2018	Japan	Japanese	Retrospective	24	MDex, ASCT	741	31-93	62	73	34	①③④
Venner et al., 2014	Britain	English	Retrospective	26	CTD, CyBorD	138	39-83	60	78	79	①②③④
Kastritis et al., 2017	Greece	English	Retrospective	36	BDex, CyBorD	101	NR	NR	71	70	①②③④
Wechalekar et al., 2013	Britain, Italy, Germany	English	Retrospective	24	MDex, CTD	346	37-88	NR	62	NR	①②③④
Efstathios 2015	Greece	English	Retrospective	57	BDex, CLD	85	42-82	57	70	67	①②
Milani et al., 2015	Italy	English	Case-control	36	BMDex, CyBorD	174	NR	NR	100	100	①③④
Palladini et al., 2014	Italy	English	Case-control	61	MDex, BMDex	174	62-74	NR	63	85	①②③④
Simon 2009	Britain	English	Retrospective	12	MDex, CTD	180	64-72	65	80	86	①③④
Wechalekar et al., 2010	Britain, Italy, Greece	English	Retrospective	29	BDex, MDex, CLD, CTD, ASCT	243	NR	NR	76	60	①②

NR, not report; ①: hematological response; ②: complete response; ③: renal response; ④: cardiac response; m, month; y, year.

Qualität der Studien:

- In general, the quality of these studies were medium to high

TABLE 1 | Quality evaluation of enrolled OCTs according to Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Included study	Selection	Comparability	Outcome	Total score
Gertz et al., 2016	4	1	3	8
Liu et al., 2019	3	2	3	8
Venner et al., 2014	3	2	2	7
Kastritis et al., 2017	3	2	3	8
Kastritis et al., 2015	2	2	3	7
Milani et al., 2017	3	1	2	6
Wechalekar et al., 2010	3	1	2	6
Palladini et al., 2014	3	2	3	8
Simon DJ 2009	3	2	3	8
Shimazaki et al., 2018	4	2	3	9
Kato et al., 2016	3	1	3	7
Wechalekar et al., 2013	4	1	3	8
Milani et al., 2015	3	1	3	7

Studienergebnisse:

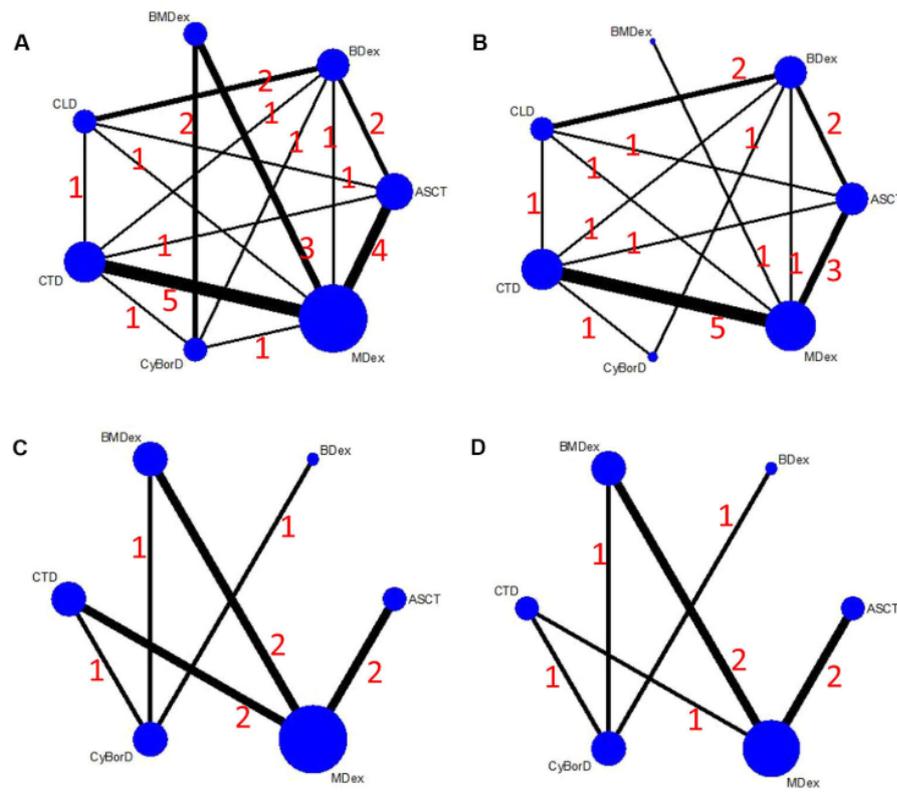


FIGURE 2 | Network plots of the comparisons between different therapies: **(A)** hematological response; **(B)** complete response; **(C)** renal response; **(D)** cardiac response.

- HR
 - As the primary outcome of this analysis, a NMA was performed to explore the efficacy of the treatments for HR. All of the 16 studies with both direct and indirect comparisons were involved. Treatments were compared with each other separately; ORs and their corresponding 95% CrIs were considered. Compared with MDex, BMDex has significantly higher HR rate (OR = 2.22, 95% CrI 1.15~4.54); however, no significant difference among other treatments was observed in this NMA.
 - Of all the seven studied treatments, BMDex and ASCT were ranked first and second (SUCRA of 86.3 and 76.8, respectively), followed by BDex (SUCRA of 71.5). CLD was ranked last in terms of achieving HR.
- CR
 - Twelve studies were enrolled in the calculation for the efficacy of treatments on CR. We observed that ASCT, BDex, BMDex, and CyBorD were associated with increased rates of CR (OR = 6.25, CrI 1.30~33.33; 7.80, CrI 2.08~35.97; 9.60, CrI 1.10~87.72; and 7.14, CrI 1.33~49.02) compared with CLD. BMDex was most likely to be ranked first in terms of CR (SUCRA of 79.1), followed by BDex (SUCRA of 75.3), CyBorD (SUCRA of 68.7), and ASCT (SUCRA of 62.6). Similarly, CLD ranked the least effective therapy in achieving CR.
- Renal Response
 - Nine studies involving six treatments were enrolled in the calculation about the renal response rate. As demonstrated in (SUCRA of 59.8), whereas ASCT and bortezomib

combinations were quite possible to be lower-ranking in achieving renal response, according to SUCRA.

- Cardiac Response
 - Eight studies reported the outcome of the cardiac response. However, we did not get much significant results from the calculation.
 - BDex was most likely to be ranked first (SUCRA of 82.2), followed by CyBorD and BMDex (SUCRA of 58.9 and 56.8).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this is the first NMA to compare the HR, CR, renal and cardiac response rates of the therapies for AL amyloidosis. Among the seven treatments, BMDex was recommended as the most efficient one. However, more RCTs are needed to confirm the efficacy of the therapies directly in our study and research whether administration time and administration mode are relevant to the curative efficacy. In addition, the safety and cost of these drugs also remains to be investigated.

Liu B et al., 2019 [3].

The efficacy and safety of bortezomib-based chemotherapy for immunoglobulin light chain amyloidosis: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of bortezomib-based regimens in patients with AL amyloidosis who are not eligible for or refuse autologous stem cell transplantation.

Methodik

Population:

- AL amyloidosis patients

Intervention:

- bortezomib

Komparator:

- non-bortezomib regimen

Endpunkte:

- ORR, complete hematological response rate (CHR), OS, organ response, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, and the Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of the included studies was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 24 studies with 1238 patients. These 24 studies included 2 RCTs, 2 phase 1/2 trials, and 20 retrospective studies.

Charakteristika der Population:

- The mean age of patients ranged from 54 to 69 years. The median number of cycles received of bortezomib was 3.6 (range 2.0–8.0) in a median follow-up time of 20.0 months (range 6.0–51.8). Seven studies included consecutive patients. Bortezomib was given subcutaneously or intravenously with the highest dose of 1.6 mg/m² and the lowest dose of 0.7 mg/m².

Qualität der Studien:

Supplementary Table 2. Quality ratings for the cohort studies included on the basis of Newcastle-Ottawa quality assessment scale

References	Representativeness of exposed cohort	Selection of non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Absence of outcome at start of study	Comparability	Assessment of outcome	Follow-up period(>2y)	Adequacy of follow-up	Total
Katoh 2017	0	0	1	1	0	1	0	1	4
Feng 2017	0	1	1	1	0	1	0	0	4
Szyzga 2016	0	1	1	1	0	1	0	1	5
Kastritis 2015	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Venner 2014	0	1	1	1	2	1	0	1	7
Palladini 2014	1	1	1	1	2	1	0	1	8
Kastritis 2017	1	NA	1	1	NA	1	1	1	6
Shen 2017	0	NA	1	1	NA	1	0	0	3
Jimenez-Zepeda 2016	1	NA	1	1	NA	1	1	1	6
Huang 2016	0	NA	1	1	NA	1	1	1	5
Shimazaki 2016	0	NA	1	1	NA	1	1	1	5
Palladini 2015	0	NA	1	1	NA	1	1	1	5
Huang 2015	0	NA	1	1	NA	1	0	1	4
Reece 2014	0	NA	1	1	NA	1	1	1	5
Jaccari 2014	0	NA	1	1	NA	1	0	1	4
Lu 2013	1	NA	1	1	NA	1	0	1	5
Venner 2012	1	NA	1	1	NA	1	0	1	5
Mikhael 2012	1	NA	1	1	NA	1	0	1	5
Lynn 2011	1	NA	1	1	NA	1	0	1	5
Corju 2011	1	NA	1	1	NA	1	0	1	5
Zhai 2010	1	NA	1	1	NA	1	0	1	5
Kastritis 2010	1	NA	1	1	NA	1	0	1	5

NA: not available

Studienergebnisse:

- The pooled overall response rate (ORR) and complete hematological response rate (CHR) were 0.72 (95% CI, 0.67–0.77) and 0.35 (95% CI, 0.30–0.40), respectively.
- Bortezomib significantly improved the outcome of ORR compared to other regimens (RR 1.28, 95% CI, 1.04–1.57, P=.02).
- Similar results were observed in CHR (RR 1.90, 95% CI, 1.45–2.50, P < .001) and cardiac response (RR 2.03, 95% CI, 1.31–3.13, P=.002), but not in overall survival (HR 0.82, 95% CI, 0.62–1.09, P=.17).
- In addition, once-weekly bortezomib was associated with improved overall survival compared with twice-weekly bortezomib (HR 0.52, 95% CI, 0.27–0.99, P=.05).

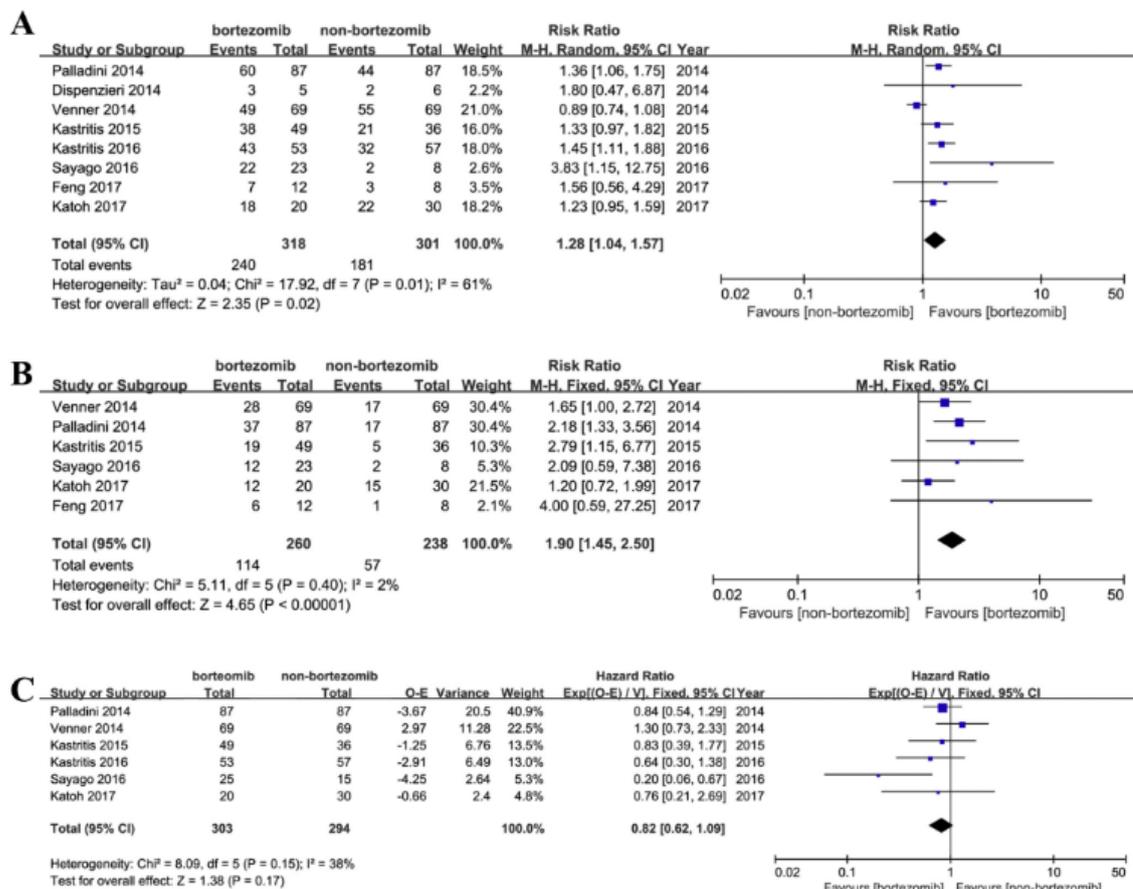


Fig. 3. Forest plot of comparisons: bortezomib versus non-bortezomib. Outcomes: (A), overall response rate, (B), complete hematological response, (C), overall survival.

- Peripheral neuropathy was the most widely reported adverse event.
- Incorporation of bortezomib into the standard melphalan+dexamethasone setting showed a trend of increased serious adverse events, though this was not statistically significant (RR 1.29, 95% CI, 0.95–1.75, P=.10).

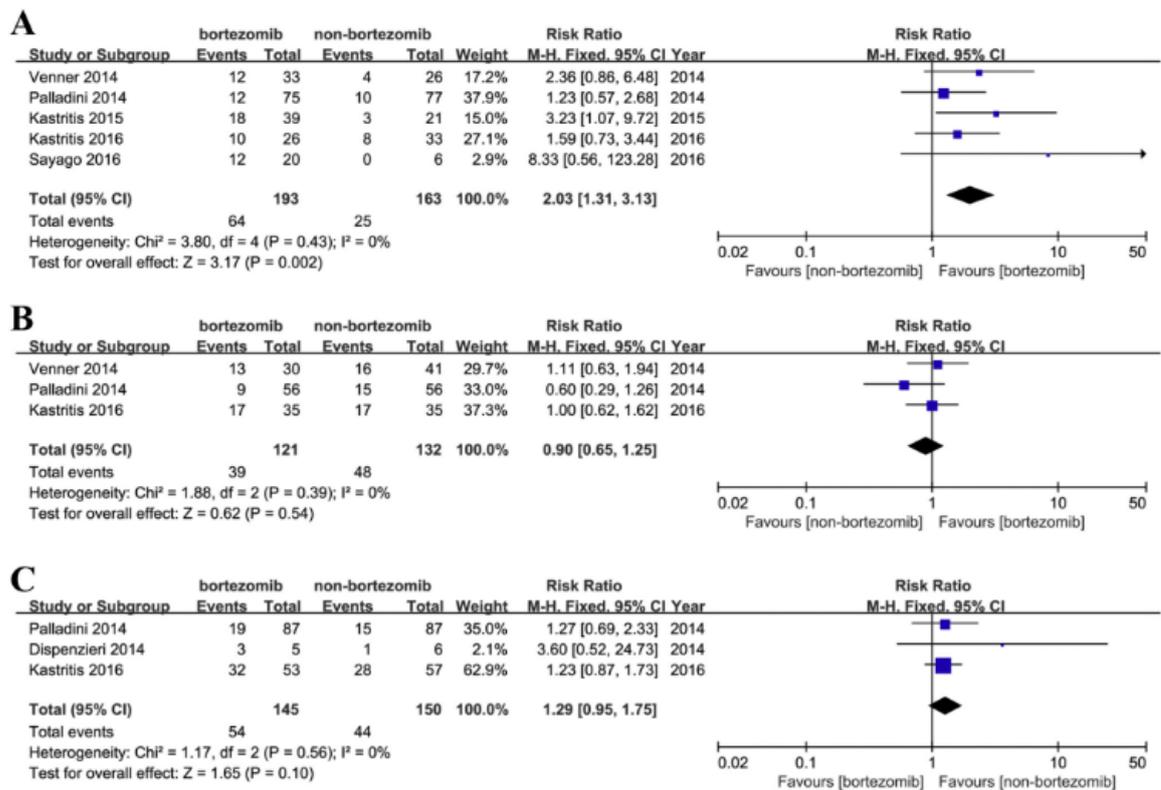


Fig. 4. Forest plot of comparisons: bortezomib versus non-bortezomib. Outcomes: (A), cardiac response, (B), renal response, (C), serious adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our analyses revealed that bortezomib-based regimens offered reasonable ORR, CHR, and organ response in patients with AL amyloidosis. They also showed advantages in ORR, CHR, and cardiac response over none bortezomib regimens. The survival benefit of bortezomib in treating AL amyloidosis patients needs to be verified in more good-quality studies. Moreover, the clinician needs to explore the standardized protocol of using bortezomib in patients with AL amyloidosis. Our meta-analysis indicates that bortezomib-based regimens might be effective therapies for AL amyloidosis patients who are not eligible for or refuse ASCT, with acceptable toxicities. Further well-designed RCTs are needed to provide high-quality evidence.

3.4 Leitlinien

NCCN et al., 2020 [4].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Systemic light chain amyloidosis: Version 1.2020

Zielsetzung/Fragestellung

Management of systemic light chain amyloidosis.

Methodik

Die Leitlinie entspricht nicht den Kriterien einer evidenzbasierten Leitlinie. Es fehlen u.a. Angaben zur Literaturrecherche und Literaturbewertung sowie Konsensfindung. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz in dem vorliegenden AWG wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Interessenkonflikte dargelegt, zum Umgang keine Angaben
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: keine Angaben
- Konsensusprozess: keine Angaben
- Externes Begutachtungsverfahren: keine Angaben
- Regelmäßige Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angaben

LoE/GoR

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

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

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

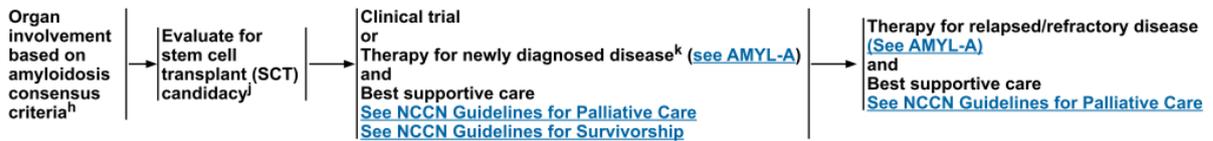
All recommendations are considered appropriate.

Recommendations

CLINICAL FINDINGS

TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED DISEASE^{a,h,i}

RELAPSED/REFRACTORY DISEASEⁱ



^a Frailty assessment should be considered in older adults. [See NCCN Guidelines for Older Adult Oncology.](#)

^h [See Definition of Organ Involvement and Response to Treatment Based on Amyloidosis Consensus Criteria \(AMYL-B\).](#)

ⁱ [See Definition of Organ and Hematologic Response and Progression Criteria \(AMYL-C\).](#)

^j In those patients with very low tumor burden induction therapy may not be required. If not a candidate for SCT at initial diagnosis, reassess after 2 cycles of systemic therapy.

^k Organ transplant, as clinically indicated.

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

Version 1.2020, 12/06/19 © 2019 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.

AMYL-2

SYSTEMIC LIGHT CHAIN AMYLOIDOSIS THERAPY (Order of regimens is alphabetical and does not indicate preference)

PRIMARY THERAPY FOR TRANSPLANT CANDIDATES ^{1,2,3}
Preferred Regimen: <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone
Other Recommended Regimens: <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib ± dexamethasone • Bortezomib/melphalan/dexamethasone • Lenalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone • Lenalidomide/dexamethasone • Melphalan/dexamethasone

PRIMARY THERAPY FOR NON-TRANSPLANT CANDIDATES ^{1,3} (if not a candidate for stem cell transplant at initial diagnosis, reassess after 2 cycles of systemic therapy)
Preferred Regimen: <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Melphalan/dexamethasone
Other Recommended Regimens: <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib ± dexamethasone • Bortezomib/melphalan/dexamethasone • Lenalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone • Lenalidomide/dexamethasone

¹ Consider oral doxycycline as adjuvant to standard systemic therapy.

² Patients eligible for stem cell transplant can elect to collect stem cells and delay transplant to a later line of therapy. The dose of melphalan as part of stem cell transplantation can be adjusted based on factors such as age, presence/absence of cardiac involvement, and number of organs involved. These risk-adapted approaches have not been evaluated in randomized studies. Skinner M, Santhorawala 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.

³ Recommend herpes zoster prophylaxis for patients treated with bortezomib.

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

[Continued
References](#)

AMYL-A
1 OF 4

Version 1.2020, 12/06/19 © 2019 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

THErapy FOR PREVIOUSLY TREATED DISEASE^{1,3,4}

- Consider repeating initial therapy, especially if relapse-free for several years
- High-dose melphalan⁵ with stem cell transplant
 - Bortezomib ± dexamethasone
 - Bortezomib/melphalan/dexamethasone
 - Daratumumab⁶
 - Ixazomib ± dexamethasone
 - Lenalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone
 - Lenalidomide/dexamethasone
 - Melphalan/dexamethasone
 - Pomalidomide/dexamethasone

¹ Consider oral doxycycline as adjuvant to standard systemic therapy.

³ Recommend herpes zoster prophylaxis for all patients treated with bortezomib.

⁴ Recommend herpes zoster prophylaxis for patients treated with proteasome inhibitors or daratumumab.

⁵ The dose of melphalan as part of stem cell transplantation can be adjusted based on factors such as age, presence/absence of cardiac involvement, and number of organs involved. These risk-adapted approaches have not been evaluated in randomized studies.

⁶ Daratumumab may interfere with serologic testing and cause false-positive indirect Coombs test. Type and screen should be performed before using daratumumab.

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

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

[References](#)

AMYL-A
2 OF 4

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews Reviews (Issue 8 of 12, August 2020) am 04.08.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees
2	(amyloidos*):ti,ab,kw
3	(amyloid* AND (light NEXT chain*)):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date Between Aug 2015 and Aug 2020

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.08.2020

#	Suchfrage
1	amyloidosis[mh]
2	Amyloidos*[ti]
3	amyloidos*[tiab] AND (primary[tiab] OR AL[tiab])
4	amyloid*[tiab] AND light-chain*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp] OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND

	analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
7	(#6) AND ("2015/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.08.2020

#	Suchfrage
1	amyloidosis[mh]
2	Amyloidos*[tiab]
3	amyloid*[tiab] AND light-chain*[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	(#5) AND ("2015/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Cai Y, Xu S, Li N, Li S, Xu G.** Efficacy of chemotherapies and stem cell transplantation for systemic al amyloidosis: A network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2019;10:1601.
2. **Jiang F, Chen J, Liu H, Li L, Lu W, Fu R.** The effect and safety of bortezomib in the treatment of AL Amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2018;34(2):216-226.
3. **Liu B, Bai M, Wang Y, Wang D, Zhao J, Li L, et al.** The efficacy and safety of bortezomib-based chemotherapy for immunoglobulin light chain amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2019;69:32-41.
4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Systemic light chain amyloidosis: Version 1.2020 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2019. [Zugriff: 05.08.2020]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/amyloidosis.pdf.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-224 und 2020-B-229**

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 26.08.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

- Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-(AL-) Amyloidose
- Behandlung erwachsener Patienten mit Leichtketten-(AL-) Amyloidose [*Hinweis: dieses Anwendungsgebiet umfasst auch spätere Therapielinien*]

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei “der Behandlung erwachsener Patienten mit Leichtketten-(AL-) Amyloidose (mit und ohne vorherige Therapie)“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die aktuelle Standardbehandlung bei Erstdiagnose einer klinisch relevanten Amyloidose beinhaltet eine Bortezomib-haltige Kombinationstherapie (mit verschiedenen Kombinationen der Substanzen Melphalan, Cyclophosphamid oder Dexamethason). Patienten unter 70 Jahren mit normaler Herz- und Nierenfunktion können anschließend bei Ansprechen eine konsolidierende Hochdosis-Melphalantherapie mit autologer Stammzell-Transplantation durchführen (analog zum Vorgehen beim multiplen Myelom).

Dieses Vorgehen entspricht bei dieser seltenen Erkrankung auch der Versorgungspraxis in Deutschland. Die dafür publizierte Evidenz ist in Leitlinien enthalten, zum Beispiel auch in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) (1).

Eine aktuelle Phase-III-Studie liegt dieser Stellungnahme bei. Die ANDROMEDA-Studie, bei der die zusätzliche Gabe von Daratumumab evaluiert wird, ist durch die European Hematology Association (EHA) bisher nur als Abstract veröffentlicht; die Ergebnisse erscheinen derzeit deutlich besser als die der bisherigen Standardtherapie (2).

Die Rezidivtherapie der Amyloidose orientiert sich an der Rezidivtherapie des multiplen Myeloms, allerdings mit insgesamt niedrigeren Dosierungen und der Beschränkung auf ein kleineres Spektrum von Arzneimitteln.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit Leichtketten-(AL-) Amyloidose (mit und ohne vorherige Therapie)“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die Dauer und die Intensität der Behandlung bei Amyloidose wird weit stärker als bei anderen Hämatoblastosen und auch deutlich mehr als beim multiplen Myelom (auch der Leichtketten-Variante) durch das Ausmaß bestimmt, in dem Herz- und Nierenfunktion (gemessen unter anderem durch das N-terminale Brain natriuretic peptide (NT-BNP) und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR)) bei den Patienten eingeschränkt sind; neben biologischen Faktoren spielt dabei auch das kalendarische Alter des Patienten eine sehr wichtige Rolle.

Diese Faktoren (Organdysfunktion, Alter, Vorbehandlung/Vorschädigung) haben dann entsprechende Auswirkungen auf Auswahl und Dosierung der Therapie sowohl bei der Erstbehandlung als auch im Rezidiv. Je höher der NT-BNP-Wert und je niedriger die GFR sind, umso vorsichtiger muss behandelt

Kontaktdaten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 26.08.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag
<ul style="list-style-type: none">- Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-(AL-) Amyloidose- Behandlung erwachsener Patienten mit Leichtketten-(AL-) Amyloidose [<i>Hinweis: dieses Anwendungsgebiet umfasst auch spätere Therapielinien</i>]
werden. Patienten mit vorbestehender Polyneuropathie (gleich welcher Ursache (z. B. Diabetes mellitus)) sollten kein Bortezomib erhalten. Die Therapieoption mit Daratumumab ist auf dieser Ebene von Vorteil, da der Antikörper nicht nur effektiv ist (3), sondern auch bei Amyloidose-Patienten relativ gut verträglich ist.
Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.
In der Anlage sind die entsprechenden Publikationen beigefügt, aus denen sich die obigen Ausführungen begründen (Kastritis et al. 2020a (2); Kastritis et al. 2020b (4); Kimmich et al. 2020 (3); Palladini et al. 2020 (5)).
Literatur
1. Hegenbart U, Agis H, Nogai KA et al.: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Hrsg.): Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose): https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaere-tumoren/@@guideline/html/index.html (letzter Zugriff: 18. August 2020). Onkopedia-Leitlinien, Mai 2020.
2. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC et al.: Subcutaneous daratumumab + cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone (cybord) in patients with newly diagnosed light chain (al) amyloidosis: primary results from the phase 3 andromeda study. Abstract zu einem Vortrag auf dem 25. Kongress der European Hematology Association "EHA25 Virtual" vom 11. bis 21. Juni 2020.
3. Kimmich CR, Terzer T, Benner A et al.: Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria. Blood 2020; 135: 1517-1530.
4. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B et al.: Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. J Clin Oncol 2020: JCO2001285.
5. 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.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-224 und 2020-B-229**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

- Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-(AL-) Amyloidose
- Behandlung erwachsener Patienten mit Leichtketten-(AL-) Amyloidose [*Hinweis: dieses Anwendungsgebiet umfasst auch spätere Therapielinien*]

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei “der Behandlung erwachsener Patienten mit Leichtketten-(AL-) Amyloidose (mit und ohne vorherige Therapie)“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Amyloidosen sind seltene Proteinfaltungskrankheiten, bei denen sich Proteine infolge einer Konformationsänderung als unlösliche fibrilläre Aggregate ablagern. Kritisch für Morbidität und Mortalität ist der Organbefall. Im Vordergrund stehen häufig Herz und/oder Niere, aber auch zahlreiche andere Organe können betroffen sein. Die bei uns häufigste Form ist die AL-Amyloidose. Bei 90% der Patienten mit AL-Amyloidose liegt als Ursache eine Plasmazell-Dyskrasie mit Expression einer monoklonalen Gammopathie vor. Eine Therapie ist bei jeder AL-Amyloidose mit signifikantem Organbefall indiziert. Die kausale Behandlung der AL-Amyloidose besteht in der Reduktion der Amyloid-bildenden Leichtketten. Sie wird von den Therapieschemata des Multiplen Myeloms abgeleitet. Es gibt bisher keine expliziten Amyloidose-Zulassungen für diese Medikamente. Hinsichtlich der Auswahl der Zusammensetzung, Dosierungen und Dauer der Therapie muss individuell vorgegangen werden.

Standard der Erstlinientherapie ist eine Induktionstherapie unter Berücksichtigung der wirksamen Arzneimittel (Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason, Lenalidomid, Melphalan), bei jungen und fitten Patienten gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan-Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

Standard der Zweitlinientherapie ist eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der Vortherapie und weiterer wirksamer Arzneimittel (Bendamustin, Bortezomib, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Lenalidomid, Melphalan, Pomalidomid).

Standard in der Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-(AL-) Amyloidose und Therapieindikation ist eine Induktionstherapie, meist Bortezomib-basiert. Bei fitten Patienten folgt eine Melphalan-Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (bei ca. 20% der Patienten). Einen Standard in späteren Therapielinien gibt es nicht, die Therapie wird individuell nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der Vortherapie und Ko-Morbiditäten (Herz- und Niereninsuffizienz) festgelegt.

Kontaktdaten
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag
<ul style="list-style-type: none">- Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-(AL-) Amyloidose- Behandlung erwachsener Patienten mit Leichtketten-(AL-) Amyloidose [<i>Hinweis: dieses Anwendungsgebiet umfasst auch spätere Therapielinien</i>]
<u>Stand des Wissens</u>
<p>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).</p> <p>Die bei uns häufigste Form ist die AL-Amyloidose. 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.</p> <p>Bei 90% der Patienten 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 Patienten wird daher die zu Grunde liegende klonale Knochenmarkerkrankung als monoklonale Gammopathie, Plasmazell-Dyskrasie (mit Signifikanz) oder smoldering myeloma bezeichnet.</p> <p>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 Patienten eine Translokation t(11;14).</p> <p>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.</p> <p>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 Patienten sogar zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung, z.B. Rückgang der Albuminurie.</p> <p>Die Therapieauswahl richtet sich nach den folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none">• Alter• Karnofsky-Index/ ECOG• Anzahl der betroffenen Organe• Grad der Herzinsuffizienz (NYHA Stadium, kardiales Mayo Stadium: Erhöhung von TNT und NT-ProBNP)• Grad der Niereninsuffizienz

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

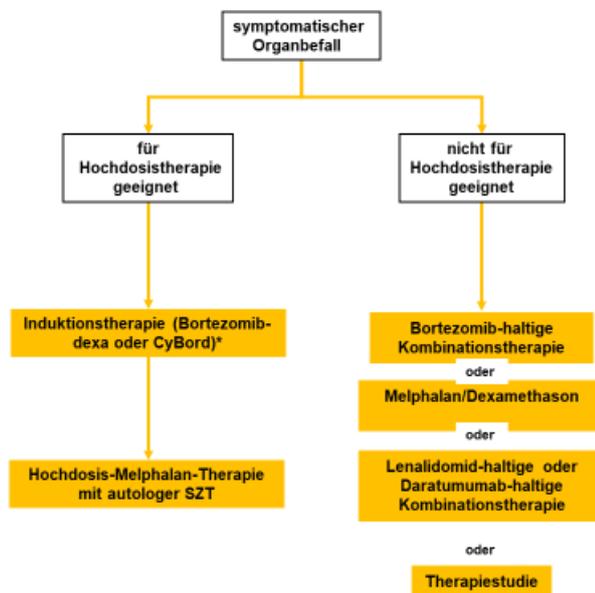
Indikation gemäß Beratungsantrag

- Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-(AL-) Amyloidose
- Behandlung erwachsener Patienten mit Leichtketten-(AL-) Amyloidose [*Hinweis: dieses Anwendungsgebiet umfasst auch spätere Therapielinien*]

- Vorliegen einer Amyloidose-bedingten Polyneuropathie

Ein Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt. Wenn möglich, sollen Patienten in Studien eingebracht werden.

Abbildung 1: Erstlinientherapie bei Leichtketten (AL)-Amyloidose [1]



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

Die Chemotherapie von Patienten mit AL-Amyloidose wird von den Therapieschemata des Multiplen Myeloms abgeleitet.

Da die Erkrankung sehr selten ist, gibt es noch keine expliziten Amyloidose-Zulassungen für diese Medikamente. Phase 3-Studien wurden kürzlich beendet und stehen kurz vor der Publikation; die Ergebnisse wurden bereits auf den Fachkongressen veröffentlicht [5, 6, 7] Hinsichtlich der Auswahl der Zusammensetzung, Dosierungen und Dauer der Therapie muss individuell vorgegangen werden.

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

Der Einsatz einer Induktionstherapie ist abhängig von der Größe des B-Zell-Klons. Ziel der Induktionstherapie ist eine serologische Remission und evtl. schon vor der geplanten Hochdosistherapie eine Stabilisierung des körperlichen Zustands zu erreichen. Die Hochdosis-Melphalantherapie (200 mg/m²) mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation ist das wichtigste Therapieelement für junge Patienten. Maßgeblich ist die Anwendung von Auswahlkriterien, um die Eignung des Patienten zu prüfen. Bei Nicht-Einhaltung dieser Kriterien steigt die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) stark an. Für die Tandem-Transplantation als Erstlinientherapie existieren keine überzeugenden Daten in der

Kontaktdaten
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag
<ul style="list-style-type: none">- Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-(AL-) Amyloidose- Behandlung erwachsener Patienten mit Leichtketten-(AL-) Amyloidose [<i>Hinweis: dieses Anwendungsgebiet umfasst auch spätere Therapielinien</i>]
publizierten Literatur [8].
International akzeptierte Auswahlkriterien sind:
<ul style="list-style-type: none">• Alter < 65-70 Jahre• Karnofsky-Index > 70%, ECOG < 2• Kardiales Mayo-Stadium < 3 bzw. Herzinsuffizienz < Stadium NYHA III• Systolischer Blutdruck (ohne Medikamente > 90 mmHg)• Keine kardial bedingten Ergussbildungen• Kreatinin-Clearance > 30–50 ml/min
Nach Publikation einer randomisierten Studie [9], in der die Hochdosistherapie gegenüber einer konventionellen Therapie geprüft wurde und keinen Vorteil zeigte, ist eine Diskussion über den Stellenwert der Hochdosistherapie entstanden. Die Studie wurde allerdings stark kritisiert, da dort auch Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA IV) eingeschlossen wurden und im Transplantationsarm eine Mortalität von 26% zu verzeichnen war. Andere Langzeit-Beobachtungsstudien [10] zeigen ein exzellentes Langzeitüberleben, insbesondere nach Erreichen einer kompletten Remission. Die TRM ist durch verbesserte Patientenauswahl in Amyloidose-spezialisierten Transplantationszentren auf unter 5% zurückgegangen. Allerdings besteht besonders bei Patienten mit Nierenschädigung ein stark erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen mit passagerer oder permanenter Dialysepflichtigkeit. Daher sollte eine Hochdosistherapie nur in erfahrenen Zentren durchgeführt werden.
Die meisten Patienten (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-Patienten. Welches Medikament primär eingesetzt wird, ist abhängig von der Schwere der Herz- oder Niereninsuffizienz (wie schnell soll eine Leichtkettensenkung erreicht werden), vom Allgemeinzustand des Patienten und ob eine symptomatische Polyneuropathie vorliegt (relative Kontraindikation für den Einsatz von Bortezomib). Die Dosis von Dexamethason sollte bei Patienten mit Herz- und/oder Nierenbefall bereits initial reduziert und ggf. im Verlauf je nach Ödemneigung weiter angepasst werden. Standardregime in der Erstlinientherapie sind
<ul style="list-style-type: none">- Melphalan-Dexamethason [11]- Bortezomib oder Bortezomib / Dexamethason [12, 13]- Bortezomib / Melphalan / Dexamethason [7]- Cyclophosphamid / Bortezomib / Dexamethason [14, 15]- Lenalidomid / Melphalan / Dexamethason) [16]
Bereits nach 2 bis 3 Zyklen der Primärtherapie sollte das Ansprechen überprüft werden. Bei hämatologischem Nichtansprechen besteht das Risiko weiterer Amyloidablagerungen und konsekutiver Verschlechterung der Organfunktionen. Die Therapie sollte dann umgestellt werden. Option in der Erstlinientherapie sind
<ul style="list-style-type: none">- Bortezomib / Dexamethason [12, 13]

Kontaktdaten
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag
<ul style="list-style-type: none">- Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-(AL-) Amyloidose- Behandlung erwachsener Patienten mit Leichtketten-(AL-) Amyloidose [<i>Hinweis: dieses Anwendungsgebiet umfasst auch spätere Therapielinien</i>]
<ul style="list-style-type: none">- Lenalidomid / Dexamethason [17]- Pomalidomid / Dexamethason [18]- Daratumumab / Dexamethason [19, 20]- Lenalidomid / Melphalan / Dexamethason [21, 22]- Lenalidomid / Cyclophosphamid / Dexamethason [23]- Bendamustin / Prednisolon [24]- Ixazomib / Dexamethason [5]
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit Leichtketten-(AL-) Amyloidose (mit und ohne vorherige Therapie)“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
Ja, mit Anpassung an Amyloidose-bedingte Organinsuffizienz und Komorbidität.
Referenzen
<ol style="list-style-type: none">1. Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2020. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@_@guideline/html/index.html2. 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-2009-07-2307224. 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.203815. Dispenzieri A, Kastritis E, Wechalekar AD et al.: Primary Results from the Phase 3 Tourmaline-AL1 Trial of Ixazomib-Dexamethasone Versus Physician's Choice of Therapy in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Primary Systemic AL Amyloidosis (RRAL). Blood 134 (Supplement_1): 139, 2019. https://ash.confex.com/ash/2019/webprogram/Paper124409.html6. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B et al.: Subcutaneous Daratumumab + Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) in patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis. Primary results from the phase 3 Andromeda study. EHA 2019. https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/303396/efstathios.kastritis.subcutaneous.daratumumab.2B.cyclophosphamide.bortezomib.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D3%2Ace_id%3D1766%2Asearch%3Ddaratumumab%2Bamyloidosis7. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B et al.: Bortezomib, melphalan, dexamethasone for light-chain amyloidosis.

Kontaktdaten
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag
<ul style="list-style-type: none">- Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-(AL-) Amyloidose- Behandlung erwachsener Patienten mit Leichtketten-(AL-) Amyloidose [<i>Hinweis: dieses Anwendungsgebiet umfasst auch spätere Therapielinien</i>]
J Clin Oncol 2020 Jul 30;JCO2001285. DOI: 10.1200/JCO.20.01285
8. Schönland SO, Dreger P, de Witte T, Hegenbart U: Current status of hematopoietic cell transplantation in the treatment of systemic amyloid light-chain amyloidosis. Bone Marrow Transplant 47:895-905, 2012. DOI:10.1038/bmt.2011
9. Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al.: High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med 357:1083-1093, 2007. http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa070484
10. Cibeira MT, Santhorawala V, Seldin DC et al.: Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. Blood 118:4346-4352, 2011. DOI:10.1182/blood-2011-01-330738
11. Palladini G, Perfetti V, Obici L et al.: Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. Blood 103:2936-2938, 2004. DOI:10.1182/blood-2003-08-2788
12. Reece DE, Hegenbart U, Santhorawala 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 118:865-873, 2011. DOI:10.1182/blood-2011-02-334227
13. Kastiris E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA et al.: Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. J Clin Oncol 28:1031-1037, 2010. DOI:10.1200/JCO.2009.23.8220
14. 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 119:4387-4390, 2012. DOI:10.1182/blood-2011-10-388462
15. 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 119:4391-4394, 2012. DOI:10.1182/blood-2011-11-390930
16. Moreau P, Jaccard A, Benboubker L et al.: Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase 1/2 dose-escalation study. Blood 116:4777-4782, 2011. DOI:10.1182/blood-2010-07-294405
17. Santhorawala V, Wright DG, Rosenzweig M et al.: Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2. Blood 109:492-496, 2007. DOI:10.1182/blood-2006-07-030544
18. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K et al.: Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. Blood 119: (23):5397-5404, 2012. DOI:10.1182/blood-2012-02-413161
19. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA et al.: Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. Blood 130:900-902, 2017. DOI:10.1182/blood-2017-01-763599
20. Kimmich CR, Terzer T, Benner A et al.: Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic range albuminuria. Blood 135:1517-1530, 2020. DOI:10.1182/blood.2019003633
21. Santhorawala V, Patel JM, Sloan JM et al.: Melphalan, lenalidomide and dexamethasone for the treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: results of a phase II trial. Haematologica 98:789-792, 2013. DOI:10.3324/haematol.2012.075192

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

- Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-(AL-) Amyloidose
- Behandlung erwachsener Patienten mit Leichtketten-(AL-) Amyloidose [*Hinweis: dieses Anwendungsgebiet umfasst auch spätere Therapielinien*]

22. Hegenbart U, Bochtler T, Benner A et al.: Lenalidomide/melphalan/dexamethasone in newly diagnosed patients with immunoglobulin light chain amyloidosis: results of a prospective phase 2 study with long-term follow up. *Haematologica* 102:1424-1431, 2017. [DOI:10.3324/haematol.2016.163246](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.163246)
23. 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* 98:433-436, 2012. [DOI:10.3324/haematol.2012.073593](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.073593)
24. Milani P, Schönland S, Merlini G et al.: Treatment of AL amyloidosis with bendamustine: a study of 122 patients. *Blood* 132:1988-1991, 2018. [DOI: 10.1182/blood-2018-04-845396](https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-845396)