

**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.	<i>siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i>
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.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

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
 - o 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 ($\chi^2 = 15.63$, $df = 5$, $P = 0.008$).

- o 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 ($\chi^2 = 3.22$, $df = 4$, $P = 0.52$).
- o 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.
- o 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 ($\chi^2 = 18.06$, $df = 5$, $P = 0.003$).
- o 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 ($\chi^2 = 7.26$, $df = 4$, $P = 0.12$).
- o 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 ($\chi^2 = 0.12$, $df = 2$, $P = 0.94$).
- o 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 ($\chi^2 = 1.31$, $df = 2$, $P = 0.52$).
- o 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.
- o 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):
 - o 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).
 - o 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 not 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
Chihara et al., 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
Efstathiou et al., 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	①②③
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:

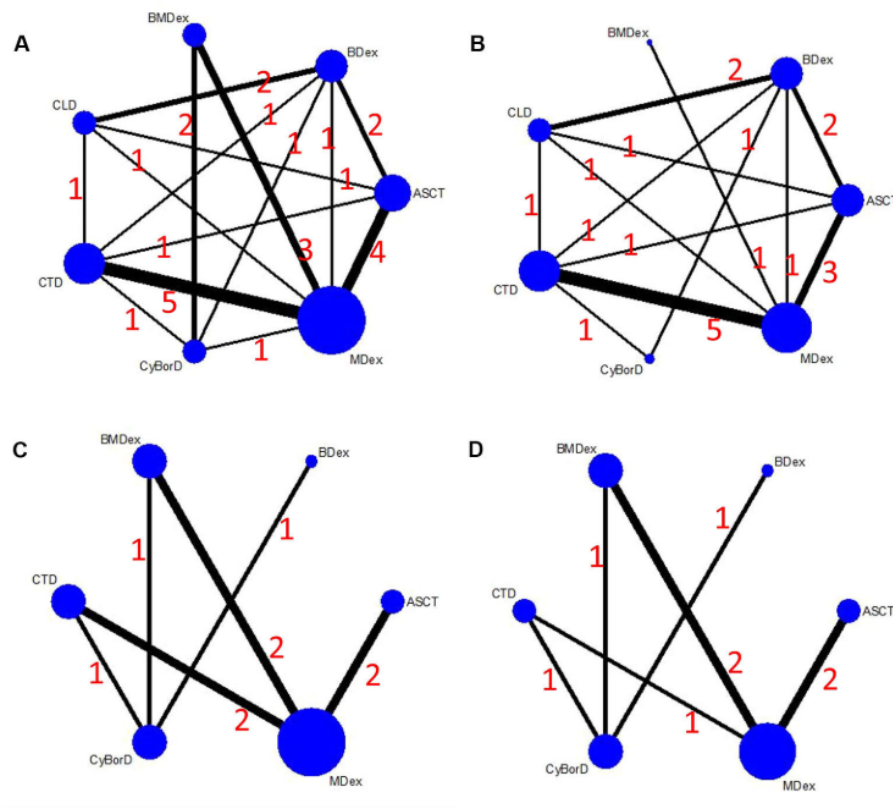


FIGURE 2 | Network plots of the comparisons between different therapies: **(A)** hematological response; **(B)** complete response; **(C)** renal response; **(D)** cardiac response.

- HR
 - o 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.
 - o 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
 - o 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
 - o 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
 - o Eight studies reported the outcome of the cardiac response. However, we did not get much significant results from the calculation.
 - o 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
Szyago 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
Iaccari 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
Lamm 2011	1	NA	1	1	NA	1	0	1	5
Coria 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, $P=0.02$).
- 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, $P=0.002$), but not in overall survival (HR 0.82, 95% CI, 0.62–1.09, $P=0.17$).
- 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, $P=0.05$).

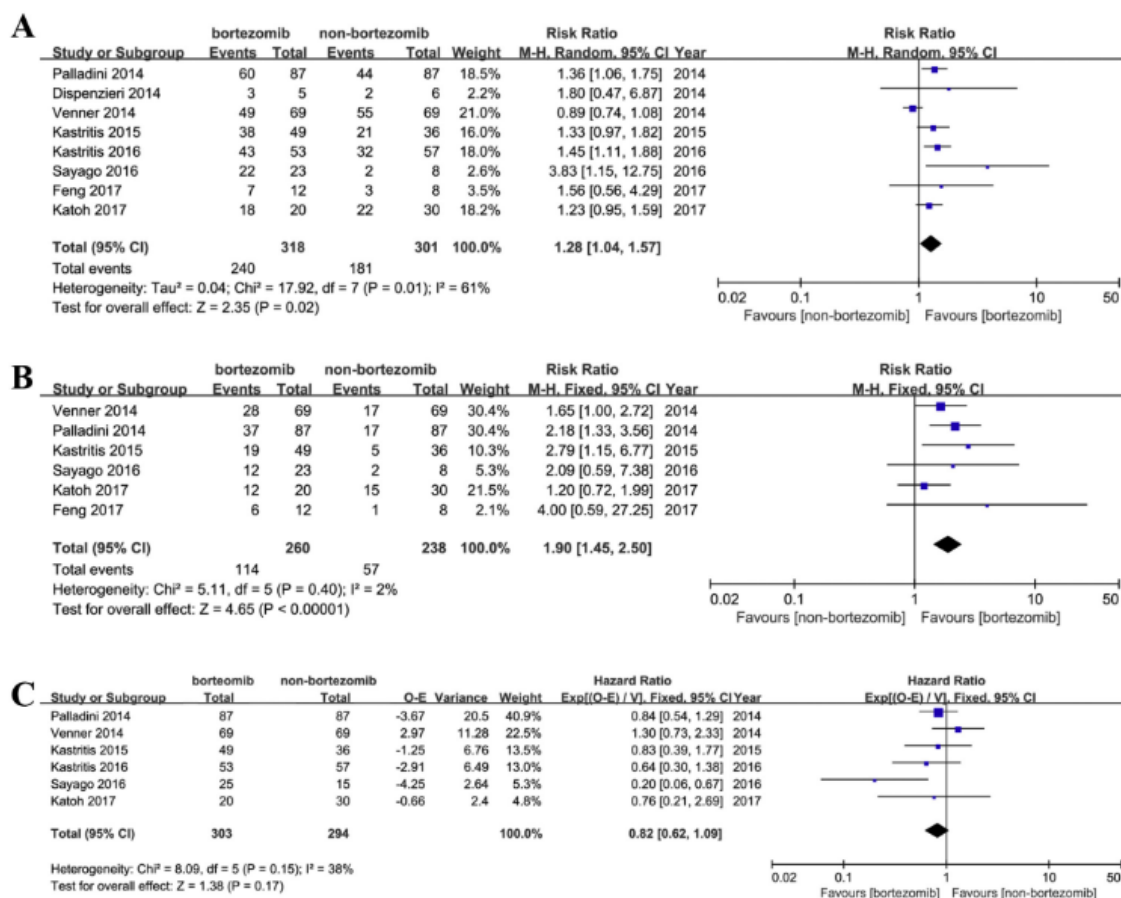


Fig. 3. Forest plot of comparisons: bortezomib versus non-bortezomib. Outcomes: (A), overall response rate, (B), complete hematological response, (C), overall survival.

- 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, $P=0.10$).

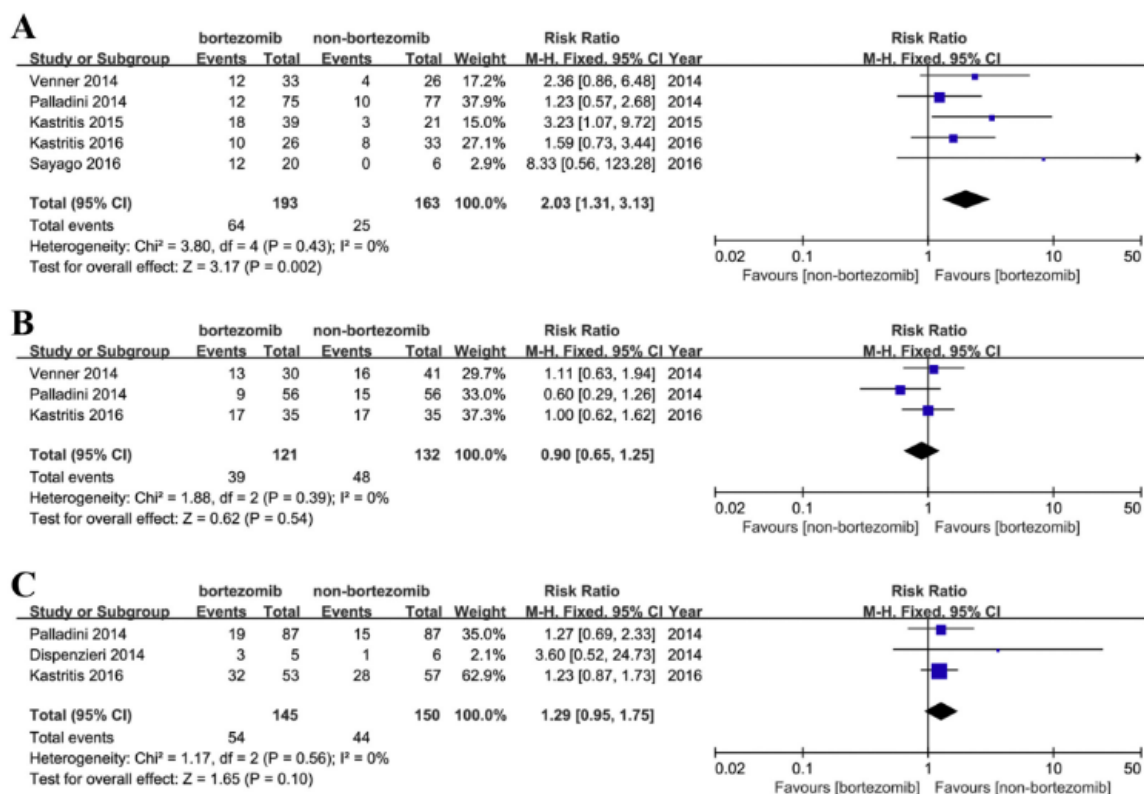


Fig. 4. Forest plot of comparisons: bortezomib versus non-bortezomib. Outcomes: (A), cardiac response, (B), renal response, (C), serious adverse events.

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).

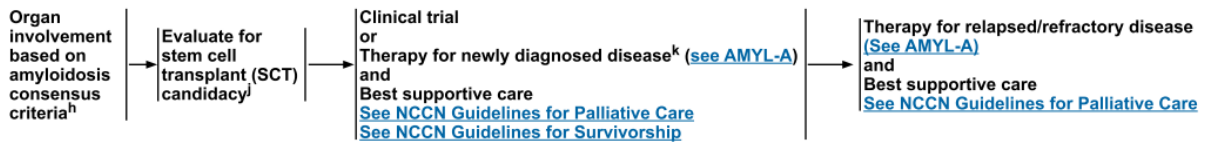
All recommendations are considered appropriate.

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: • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone
Other Recommended Regimens: • 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: • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Melphalan/dexamethasone
Other Recommended Regimens: • 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.

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.

[Continued
References](#)

AMYL-A
1 OF 4

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.

[References](#)

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

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

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-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

Kontakt Daten
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 [<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 beigelegt, 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.

Kontakt Daten
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 <i>[Hinweis: dieses Anwendungsgebiet umfasst auch spätere Therapielinien]</i>
<u>Stand des Wissens</u>
Amyloidosen sind seltene Proteinfaltungskrankheiten, bei denen sich Proteine infolge einer Konformationsänderung als unlösliche fibrilläre Aggregate ablagern [1]. Dies kann systemisch (Produktions- und Ablagerungsort verschieden) oder lokalisiert (Produktions- und Ablagerungsort ident) erfolgen. Die Nomenklatur richtet sich nach dem amyloidogenen Protein. Systemische Amyloidosen sind lebensbedrohliche Komplikationen von monoklonalen Gammopathien (Leichtketten, AL-Amyloidosen), chronischen Entzündungen (Serum Amyloid A, AA-Amyloidosen) oder sie treten im Rahmen einer monogenetischen Erkrankung familiär auf (am häufigsten Transthyretin, TTR-Amyloidosen). Die bei uns häufigste Form ist die AL-Amyloidose. Ihre Inzidenz beträgt 5-13 Personen pro Million Einwohner/Jahr in der nordamerikanischen Bevölkerung [2]. Für Deutschland liegen noch keine exakten Zahlen vor, da die Erkrankung erst seit 2018 in einem Register erfasst wird. Die Häufigkeit der Erkrankung nimmt mit steigendem Alter zu. Männer erkranken häufiger als Frauen. Bei 90% der 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. 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). 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. 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. Die Therapieauswahl richtet sich nach den folgenden Kriterien: • 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

Kontaktinformationen

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

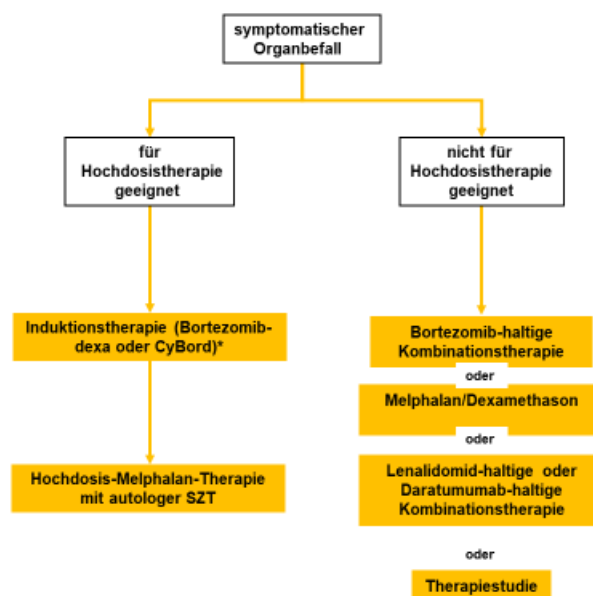
Indikation gemäß Beratungsantrag

- 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

Kontakt Daten
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 <i>[Hinweis: dieses Anwendungsgebiet umfasst auch spätere Therapielinien]</i>
publizierten Literatur [8].
International akzeptierte Auswahlkriterien sind:
• 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
- 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
- Bortezomib / Dexamethason [12, 13]

Kontakt Daten
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 [<i>Hinweis: dieses Anwendungsgebiet umfasst auch spätere Therapielinien</i>]
- 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
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 4. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al.: Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. Am J Hematol 79:319-328, 2005. DOI:10.1002/ajh.20381 5. 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.html 6. 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%2Bamyloidosis 7. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B et al.: Bortezomib, melphalan, dexamethasone for light-chain amyloidosis.

Kontakt Daten 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 [<i>Hinweis: dieses Anwendungsgebiet umfasst auch spätere Therapielinien</i>]
J Clin Oncol 2020 Jul 30;JCO2001285. DOI: 10.1200/JCO.20.01285 - 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 - 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 - 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 - 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 - 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 - 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 - 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 - 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 - 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 - 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 - 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 - 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 - 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 - 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 [<i>Hinweis: dieses Anwendungsgebiet umfasst auch spätere Therapielinien</i>]
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 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 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