

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

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

**Vorgang: 2024-B-307-z Daratumumab**

Stand: Februar 2025

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

### **Daratumumab**

#### **[Behandlung der neu diagnostizierten Leichtketten-Amyloidose]**

#### **Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. | siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet".                                                                                                                                                                                     |
| Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.                             | <ul style="list-style-type: none"><li>- autologe Stammzelltransplantation</li></ul>                                                                                                                                                                     |
| Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen      | Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (§ 35a SGB V): <ul style="list-style-type: none"><li>- Daratumumab (in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason)</li></ul> Beschluss vom 20. Januar 2022 |
| Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.         | siehe systematische Literaturrecherche                                                                                                                                                                                                                  |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname                                                                                     | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Fachinformation)                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Daratumumab<br>L01FC01<br>Darzalex                                                                                       | <u>Zugelassenes Anwendungsgebiet</u><br><br><u>Leichtketten-(AL)-Amyloidose</u><br>DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose. |
| Neben Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason liegen keine weiteren Zulassungen vor. |                                                                                                                                                                                                                                                                         |

Quelle: AMIce-Datenbank; Fachinformation

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2024-B-307z (Daratumumab)**

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

## **Inhaltsverzeichnis**

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

## Abkürzungsverzeichnis

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

## 1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose.

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

## 2 Systematische Recherche

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

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

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

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Cochrane Reviews**

Es wurden keine relevanten CR identifiziert.



## 3.2 Systematische Reviews

---

### **Sun C et al., 2022 [2].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

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

##### Intervention/Komparator:

- DARA IV-based therapy

##### Endpunkte:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

##### Qualitätsbewertung der Studien:

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

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

- 977 patients

#### Charakteristika der Population/Studien:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Notes:**

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

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

**Qualität der Studien:**

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



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

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

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

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

## Studienergebnisse:

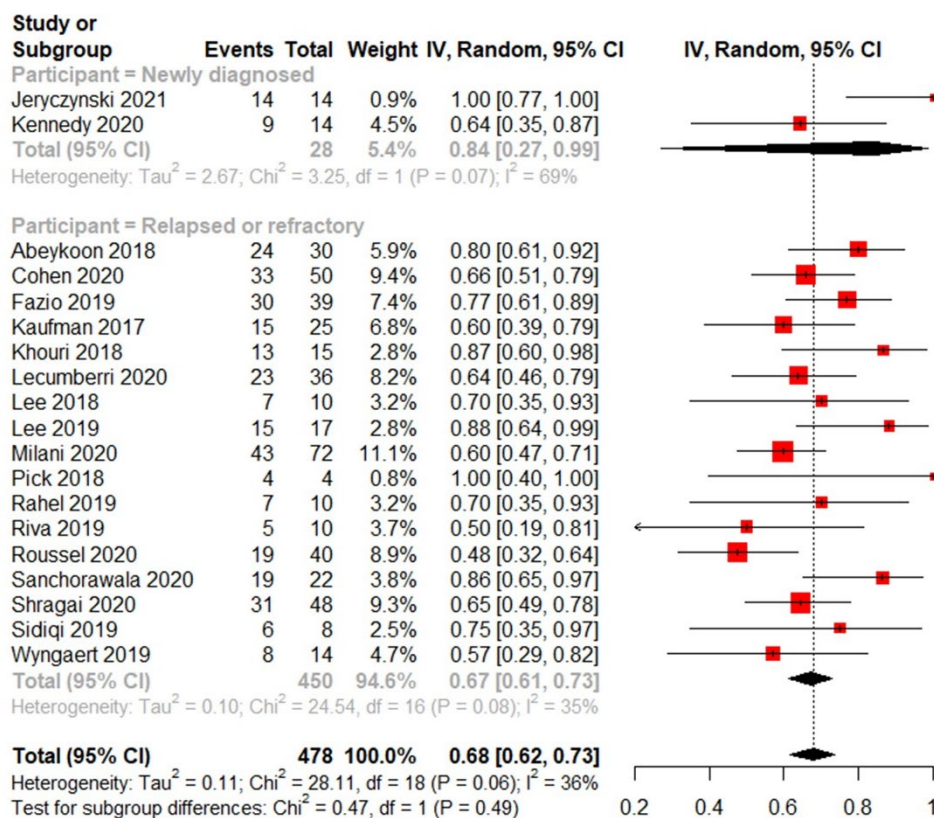
**Table 2** Distribution of treatment regimens

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

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

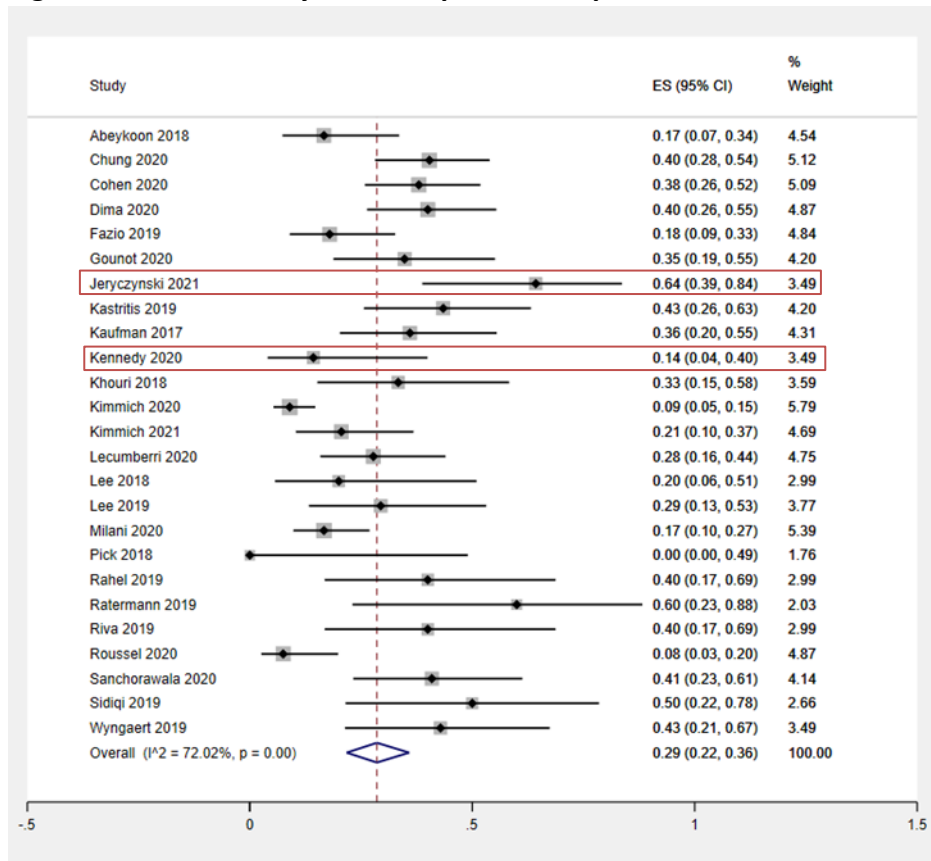
\* Mixed Daratumumab-based treatments indicate there were more than one kind of daratumumab-based treatment in the study (daratumumab was combined with dexamethasone, bortezomib, lenalidomide, pomalidomide, cyclophosphamide, ixazomib or carfilzomib)

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



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

**Figure S16. Meta-analysis forest plot of complete remission**



### Anmerkung/Fazit der Autoren

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

### Kommentare zum Review

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

### 3.3 Leitlinien

NCCN et al., 2024 [1].

National Comprehensive Cancer Network

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

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

##### LoE/GoR

| NCCN Categories of Evidence and Consensus |                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Category 1</b>                         | Based upon high-level evidence (≥1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate. |
| <b>Category 2A</b>                        | Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.                                                                     |
| <b>Category 2B</b>                        | Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus (≥50%, but <85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.                                                                   |
| <b>Category 3</b>                         | 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          |                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Preferred intervention</b>          | Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.                                              |
| <b>Other recommended intervention</b>  | Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes. |
| <b>Useful in certain circumstances</b> | Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).                                                        |

All recommendations are considered appropriate.

## Empfehlungen

| PRIMARY THERAPY FOR HCT-ELIGIBLE AND NON-ELIGIBLE PATIENTS WITH SLCA <sup>1,2,a,b</sup>                                                                               |                         |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (Note: If not a candidate for HCT at initial diagnosis, reassess after initiating systemic therapy based on improvements in functional status and/or organ response.) |                         |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                       |
| Patient Characteristics                                                                                                                                               | Mayo 2004 Staging       | Preferred Regimens                                                                                                                                                                     | Useful in Certain Circumstances                                                                                                                                                                       |
| No significant neuropathy                                                                                                                                             | Stage I–IIa             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone<sup>e,f,g</sup> (category 1)</li> <li>Autologous HCT (if eligible<sup>h</sup>)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone<sup>e,f</sup></li> <li>Bortezomib/melphalan/dexamethasone (if ineligible for HCT)<sup>f</sup></li> </ul>             |
|                                                                                                                                                                       | Stage IIb <sup>c</sup>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dose-modified daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone<sup>e,f,g</sup></li> <li>Single-agent daratumumab</li> </ul>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dose-modified cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone<sup>f</sup></li> <li>Bortezomib/melphalan/dexamethasone (if ineligible for HCT)<sup>f</sup></li> </ul> |
| Significant neuropathy                                                                                                                                                | All stages <sup>d</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone<sup>e,f,g</sup></li> <li>Melphalan/dexamethasone (if ineligible for HCT)</li> </ul>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Lenalidomide<sup>i</sup>/dexamethasone</li> <li>Carfilzomib/dexamethasone</li> </ul>                                                                           |

<sup>a</sup> General Considerations for Systemic Therapy for SLCA (AMYL-B 1 of 6).

<sup>b</sup> For autologous HCT eligibility and melphalan dosing, see (AMYL-B 3 of 6).

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

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

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

<sup>f</sup> Dose reduce or discontinue bortezomib if significant neuropathy.

<sup>g</sup> Single agent daratumumab was given as maintenance therapy in the ANDROMEDA trial.

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

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

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

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

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

AMYL-B  
2 OF 6

Version 1.2025.09/13/2024 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

### TREATMENT CONSIDERATIONS FOR NEWLY DIAGNOSED SLCA

#### Considerations for Autologous HCT<sup>2,3</sup>

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

#### Definite Exclusions for Autologous HCT<sup>2</sup>

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

#### Melphalan dosing considerations:

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

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

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

<sup>k</sup> Patient must meet all criteria to receive melphalan 200.

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

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

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

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

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

AMYL-B  
3 OF 6

Version 1.2025.09/13/2024 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.



## SYSTEMIC LIGHT CHAIN AMYLOIDOSIS THERAPY: REFERENCES FOR TREATMENT OPTIONS

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

[Continued](#)

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

Version 1.2025 09/13/2024 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

**AMYLB  
5 OF 6**

## SYSTEMIC LIGHT CHAIN AMYLOIDOSIS THERAPY: REFERENCES FOR TREATMENT OPTIONS

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



## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

### Leitlinien und systematic Reviews in PubMed am 10.12.2024

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

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

verwendeter Suchfilter für systematic Reviews ohne Änderung:

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

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

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

#### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.12.2024**

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

## Referenzen

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

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

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

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

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

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Fragen zur Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz?<br>Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?<br><i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>Amyloidosen sind seltene Erkrankungen, bei denen sich Proteine infolge einer pathologischen Konformationsänderung als unlösliche fibrilläre Aggregate ablagern und damit „vor Ort“ zu funktionellen Schädigungen im Bereich der „Ablagerungsstätten“ (betroffene Organe) führen.</p> <p>Im Prinzip können Amyloidosen systemisch (hier sind Produktions- und Ablagerungsort verschieden) oder lokalisiert (hier sind Produktions- und Ablagerungsort identisch) vorkommen. Die systemische Amyloidose ist deutlich häufiger.</p> <p>Die Nomenklatur der Amyloidose richtet sich nach dem betroffenen Protein.</p> <p>Systemische Amyloidosen entstehen in der Regel über viele Jahre im Kontext der folgenden gesundheitlichen Störungen, wobei zumeist über längere Zeit keine Symptome auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• monoklonale Gammopathien (Leichtketten, AL-Amyloidosen)</li><li>• chronische Entzündungen (Serum Amyloid A, AA-Amyloidosen)</li><li>• monogenetische Erkrankung (familiär, meist Transthyretin, TTR-Amyloidosen).</li></ul> <p>Die in Deutschland häufigste Form ist die AL-Amyloidose.</p> <p>Ihre Inzidenz beträgt etwa 5–13 Personen pro eine Million Einwohner pro Jahr in der nordamerikanischen Bevölkerung. Für Deutschland liegen noch keine exakten Zahlen vor, da die Erkrankung erst seit 2018 in einem Register erfasst wird. Die Häufigkeit der Erkrankung nimmt mit steigendem Alter zu. Männer erkranken häufiger als Frauen. Bei einer geschätzten Inzidenz von zehn betroffenen</p> |

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

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

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

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

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

**Tabelle 1: Symptome der AL-Amyloidose**

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

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

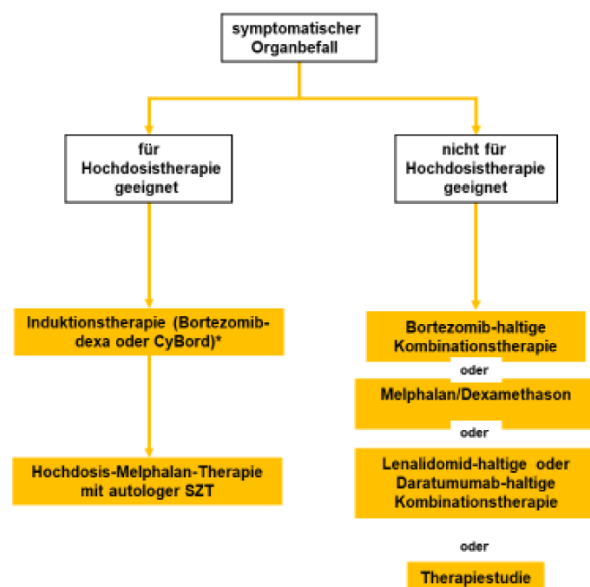
Eine Therapie ist bei jeder AL-Amyloidose mit signifikantem Organbefall indiziert. Die Kriterien für einen klinisch relevanten Organbefall sind komplex und wurden daher in Konsensuskriterien definiert (2-4).

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

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

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

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



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

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

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

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

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

Melphalan-Hochdosistherapie (200 mg/m<sup>2</sup>) mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation ist ein wichtiges Therapieelement für junge Patientinnen und Patienten mit guten Organfunktionen. Sie bietet die größte Chance auf eine tiefe und langfristige Remission, ist aber leider nur bei etwa 10–15 % der Patientinnen und Patienten möglich, da die meisten Patientinnen und Patienten entweder älter oder in ihrer Organfunktion zu eingeschränkt sind.

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

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

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

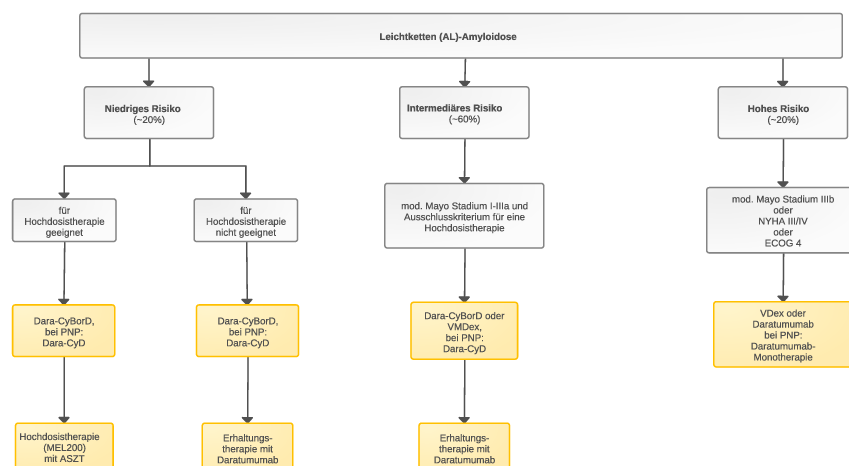
- Schwere der Herz- oder Niereninsuffizienz
- Dringlichkeit der gewünschten Leichtkettensenkung
- bevorstehende kritische Schädigung von vitalen Organen
- Allgemeinzustand
- Lebensalter
- klinisch relevante Begleiterkrankungen, die gerade in höherem Lebensalter häufiger sind
- symptomatische Polyneuropathie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

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

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

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

**Abbildung 1: Erstlinientherapie bei Leichtketten (AL)-Amyloidose**

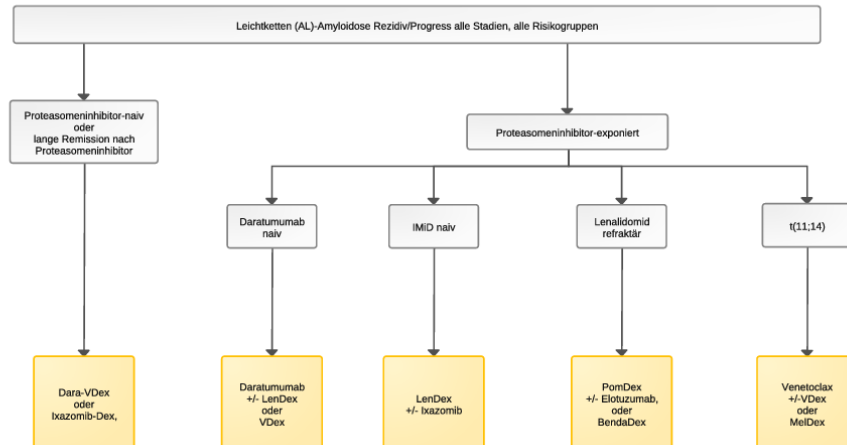


Legende:

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

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

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



Legende:

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

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

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



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

**Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

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

Dies beruht auf folgenden Faktoren:

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

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

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

Siehe oben.

**Referenzliste:**

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

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

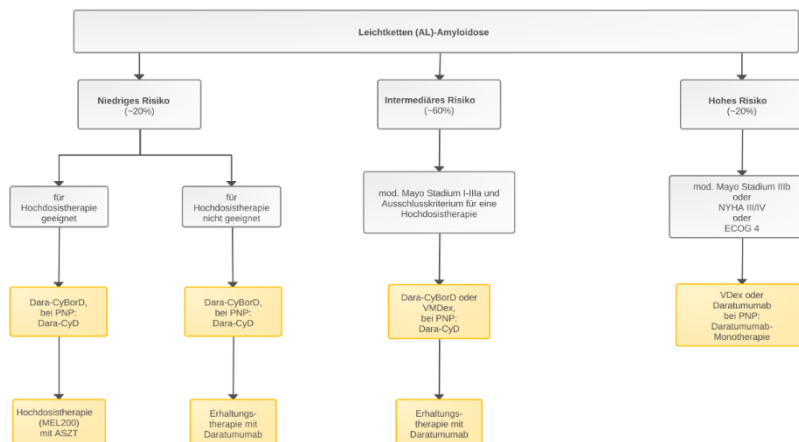
Verfahrens-Nr.: 2024-B-307-z

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

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

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

### Erstlinientherapie bei Leichtketten (AL)-Amyloidose



Legende:

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

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

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

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

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

### Referenzliste:

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

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