

Daratumumab (systemische Leichtketten-Amyloidose)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-40

Version: 1.0

Stand: 27.05.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2012

DOI: 10.60584/A25-40

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Daratumumab (systemische Leichtketten-Amyloidose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.02.2025

Interne Projektnummer

A25-40

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-40>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (systemische Leichtketten-Amyloidose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-40>.

Schlagwörter

Daratumumab, Amyloidose, Nutzenbewertung, NCT03201965

Keywords

Daratumumab, Amyloidosis, Benefit Assessment, NCT03201965

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem / der Betroffenen für ihre / seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der / die Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sarah Hardebeck
- Christiane Balg
- Reza Fathollah-Nejad
- Simone Heß
- Lisa Junge
- Stefan Kobza
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Katherine Rascher

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 3
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Daratumumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab (in Kombination mit VCd) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.02.2025 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.07.2021 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 20.01.2022 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.03.2025 aus [1,2]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Daratumumab erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Daratumumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Im früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde ausschließlich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ein Zusatznutzen ausgesprochen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf diese Patientenpopulation. Die Befristung basiert darauf, dass die vom pU aus der Studie ANDROMEDA vorgelegten Auswertungen zum Gesamtüberleben von Erwachsenen mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen zum herangezogenen Datenschnitt wenig aussagekräftig waren. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die erwarteten Ergebnisse der finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie insbesondere die Ergebnisse zum Endpunkt schwere Organschädigung und zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie ANDROMEDA vorgelegt werden [1].

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.17
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.19
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.19
I 3.2 Studiencharakteristika	I.20
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.41
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.41
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.45
I 4.3 Ergebnisse	I.48
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.56
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.57
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.57
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.61
I 6 Literatur	I.64
I Anhang A Suchstrategien.....	I.67
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.68
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.68
I Anhang B.2 Morbidität.....	I.69
I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.75
I Anhang B.4 Nebenwirkungen	I.79
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.83
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.91

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab + VCd.....	I.9
Tabelle 3: Daratumumab + VCd – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.16
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab + VCd.....	I.17
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd	I.19
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd.....	I.20
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd	I.23
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd.....	I.29
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd	I.30
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd	I.33
Tabelle 11: Angaben zur 1. Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd	I.36
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd.....	I.40
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd	I.42
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd	I.46
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Neben-wirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd	I.49
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + VCd vs. VCd	I.58
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd	I.61
Tabelle 18: Daratumumab + VCd – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.63
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd	I.83
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd	I.87
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd.....	I.88
Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs (≥ 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd.....	I.89

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 15.11.2024).....	I.68
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Organschädigung, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	I.69
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)...	I.69
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	I.70
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	I.70
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)...	I.71
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	I.71
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	I.72
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	I.72
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)...	I.73
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbeln an Händen und Füßen (EORTC QLQ-MY20), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	I.73
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Völlegefühl im Bauch / Magen (EORTC QLQ- OV28), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	I.74
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwellung der Beine oder Knöchel (EORTC QLQ-PR25), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	I.74

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	1.75
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	1.75
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ- C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	1.76
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	1.76
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ- C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	1.77
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	1.77
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	1.78
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher Summenscore des SF-36 [PCS]), erstmalige Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	1.78
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (psychischer Summenscore des SF-36 [PCS]), erstmalige Verschlechterung um $\geq 9,6$ Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	1.79
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	1.79
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	1.80
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente), Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	1.80
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (HLT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 2]), Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	1.81
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	1.81
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024).....	1.82

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AL	Amyloidogene freie Leichtketten (Amyloid Light-chain)
AL-Amyloidose	Leichtketten-Amyloidose
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
CHR	komplettes hämatologisches Ansprechen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensions
FLC	Free Light Chain
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HLT	High Level Term
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCS	Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MOD-PFS	Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival)
NYHA	New York Heart Association
PCS	Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20
QLQ-OV28	Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer 28
QLQ-PR25	Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer 20
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	36 Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VCd	Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason
VGPR	sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason (VCd) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.02.2025 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.07.2021 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 20.01.2022 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.03.2025 aus. Im früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde ausschließlich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ein Zusatznutzen ausgesprochen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf diese in dem früheren Nutzenbewertungsverfahren eingegrenzte Patientenpopulation. Die Befristung basiert darauf, dass die vom pU aus der Studie ANDROMEDA vorgelegten Auswertungen zum Gesamtüberleben aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen zum herangezogenen Datenschnitt wenig aussagekräftig waren. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die erwarteten Ergebnisse der finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie insbesondere die Ergebnisse zum Endpunkt schwere Organschädigung und zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie ANDROMEDA vorgelegt werden.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason (VCd) im Vergleich mit VCd als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose), für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab + VCd

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt ^b	Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ^c (VCd)
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Diese Fragestellung ergibt sich in Abgrenzung zu anderen Optionen der patientenindividuellen Therapie bei neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose (siehe Dossierbewertung A21-100). Für die Behandlung der AL-Amyloidose sind außer Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Im Rahmen einer klinischen Studie wurden in A21-100 für die patientenindividuelle Therapie verschiedene Therapie-Kombinationen als geeignete Komparatoren erachtet, darunter VCd. Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie war dabei im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patientinnen und Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT umfasst. Diese konnte sofort oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein. Vom Anwendungsgebiet sind grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine sofortige ASZT infrage kommt.</p> <p>c. Neben Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason sind in der vorliegenden Indikation keine weiteren Arzneimittel zugelassen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist in diesem Zusammenhang bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Der G-BA weist darauf hin, dass der Einsatz von Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason medizinisch notwendig ist. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Hinblick auf die zu bewertende Patientengruppe als Therapiestandard.</p> <p>ASZT: autologe Stammzelltransplantation; AL-Amyloidose: Leichtketten-Amyloidose; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason</p>	

Der pU formuliert die Fragestellung zunächst analog zur Fragestellung der Erstbewertung (A21-100). Dabei benennt der pU erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose als Patientenpopulation. Für diese Patientenpopulation entspreche die zweckmäßige Vergleichstherapie der in der Erstbewertung festgelegten patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden. Nachfolgend schränkt der pU die Patientenpopulation jedoch auf Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ein. Dies entspricht der vom G-BA für die Befristung festgelegten Patientenpopulation und ist somit sachgerecht.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie ANDROMEDA herangezogen. Die Studie ANDROMEDA ist eine offene RCT zum Vergleich von Daratumumab + VCd gegenüber VCd. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose eingeschlossen. Neben einer histopathologischen Diagnose musste eine messbare Erkrankung vorliegen, definiert durch Überschreitung festgelegter Schwellenwerte des Serum-M-Proteins und / oder der freien Leichtketten im Serum. Die Patientinnen und Patienten sollten mindestens 1 von der AL-Amyloidose betroffenes Organ und einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) ≤ 2 haben. Patientinnen und Patienten mit auffälligen kardiovaskulären Zuständen wie z. B. einer Herzinsuffizienz im New-York-Heart-Association(NYHA)-Stadium IIIb oder IV sowie einer geplanten autologen Stammzelltransplantation (ASZT) innerhalb der ersten 6 Zyklen der Behandlung waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

In der Studie wurden insgesamt 388 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Daratumumab + VCd (N = 195) oder VCd (N = 193) randomisiert.

Die Studienmedikation wurde in beiden Behandlungsarmen in 28-Tage-Zyklen verabreicht. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in den ersten 6 Zyklen Daratumumab + VCd und ab Zyklus 7 bis maximal 24 Zyklen Daratumumab als Monotherapie. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten maximal 6 Zyklen VCd. Die Behandlung mit Daratumumab + VCd erfolgte subkutan gemäß Fachinformation. Die Behandlung mit VCd im Vergleichsarm erfolgte entsprechend der Gabe von VCd im Interventionsarm. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, Beginn einer Folgetherapie, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt.

Primärer Endpunkt der Studie ist das komplette hämatologische Ansprechen (CHR). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Datenschnitte

Der pU zieht in Modul 4 A die Ergebnisse des 2. Datenschnitts (17.04.2024) für die Nutzenbewertung heran. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und UEs stellt er zudem ergänzend die Ergebnisse für den finalen Datenschnitt (15.11.2024) dar. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen damit für den relevanten finalen Datenschnitt (15.11.2024) der Studie ANDROMEDA nicht zu allen relevanten Endpunkten Auswertungen vor. Aufgrund der an die Behandlungsdauer gekoppelte Erhebung der UE-Endpunkte wurden diese nach dem 2. Datenschnitt (17.04.2024) nicht weiter erhoben. Dementsprechend sind die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt und zum

finalen Datenschnitt identisch. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen der finale Datenschnitt (15.11.2024) herangezogen. Für den Endpunkt schwere Organschädigung fanden nach dem 2. Datenschnitt (17.04.2024) keine weiteren Erhebungen statt. Weiterhin werden die zusätzlichen Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte im finalen Datenschnitt (15.11.2024) gegenüber dem 2. Datenschnitt (17.04.2024) und ihr Einfluss auf die Ergebnisse als sehr gering eingeschätzt. Daher wird für die Endpunkte in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der 2. Datenschnitt (17.04.2024) herangezogen.

Eignung der in die Studie ANDROMEDA eingeschlossenen Patientenpopulation für die vorliegende Fragestellung

Im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren wurde für Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Es wurden folgende, allesamt nicht zugelassene Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib ± Dexamethason, Bortezomib + Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason, Lenalidomid + Dexamethason, Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Melphalan + Dexamethason, Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT (direkt oder nach erfolgter Induktion). Anhand der Studie ANDROMEDA ließen sich Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab + VCD im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden ausschließlich für die Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten ableiten, für die VCD die patientenindividuelle Therapie darstellt. Die Befristung des Beschlusses des G-BA wurde daher ausschließlich für diese Patientinnen und Patienten ausgesprochen.

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst somit ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die VCD die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (siehe Tabelle 2). Zum aktuellen Bewertungszeitpunkt ist VCD neben Daratumumab + VCD für einen Großteil der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die patientenindividuell geeignete Therapie. Es ist jedoch unsicher, ob eine Therapie mit VCD für alle Patientinnen und Patienten der Studie ANDROMEDA die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Für diese Patientinnen und Patienten ist unklar, wie viele sofort (bzw. im späteren Verlauf nach Induktionstherapie) für eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT als patientenindividuelle Therapie infrage gekommen wäre. Die Aussagesicherheit ist daher für alle Endpunkte reduziert.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie ANDROMEDA als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für alle Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben jeweils als hoch bewertet. Aufgrund der reduzierten Aussagesicherheit aufgrund der Unsicherheit hinsichtlich der Eignung der in die Studie ANDROMEDA eingeschlossenen Patientenpopulation können für die vorliegende Fragestellung für alle Endpunkte auf Basis der in der Studie ANDROMEDA gezeigten Effekte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zum finalen Datenschnitt vom 15.11.2024 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Morbidität

Schwere Organschädigung

Für den kombinierten Endpunkt schwere Organschädigung, bestehend aus klinischer Manifestation des Herzversagens und klinischer Manifestation des Nierenversagens, zeigt sich zum 2. Datenschnitt vom 17.04.2024 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd. Die Ergebnisse werden insbesondere durch die Komponente klinische Manifestation des Nierenversagens beeinflusst. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-Einzelitems

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe (erhoben mit dem EORTC QLQ-C30) liegt in der Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zum 2. Datenschnitt vom 17.04.2024 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd vor. Das Ausmaß des Effekts ist jedoch für diesen Endpunkt nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö (erhoben mit dem EORTC QLQ-C30) liegt in der Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zum 2. Datenschnitt vom 17.04.2024 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Kribbeln an den Händen und Füßen (EORTC QLQ-MY20), Völlegefühl im Bauch / Magen (EORTC QLQ-OV28) und Schwellung der Beine oder Knöchel (EORTC QLQ-PR25)

Für die Endpunkte Kribbeln an den Händen und Füßen (EORTC QLQ-MY20), Völlegefühl im Bauch / Magen (EORTC QLQ-OV28) und Schwellung der Beine oder Knöchel (EORTC QLQ-PR25) liegt zum 2. Datenschnitt vom 17.04.2024 in der Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegt in der Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zum 2. Datenschnitt vom 17.04.2024 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegt jeweils in der Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zum 2. Datenschnitt vom 17.04.2024 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

SF-36

Für den körperlichen Summenscore (PCS) und den psychischen Summenscore (MCS), gemessen anhand des SF-36, zeigt sich in der Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen

Verschlechterung zum 2. Datenschnitt vom 17.04.2024 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich zum finalen Datenschnitt vom 15.11.2024 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + VCd gegenüber VCd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

periphere Neuropathie (UEs)

Für den Endpunkt periphere Neuropathie (UEs) zeigt sich zum finalen Datenschnitt vom 15.11.2024 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + VCd gegenüber VCd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) zeigt sich zum finalen Datenschnitt vom 15.11.2024 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + VCd. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Hypokaliämie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Hypokaliämie (schwere UEs) liegt zum finalen Datenschnitt vom 15.11.2024 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Daratumumab + VCd im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich für Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben und für die Kategorie schwere / schwerwiegende Symptome ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Weiterhin liegt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit geringem Ausmaß vor. In der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß. Der negative Effekt mit beträchtlichem Ausmaß in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen stellt die positiven Effekte nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die eine VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzens von Daratumumab + VCd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie VCd.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab + VCd im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3: Daratumumab + VCD – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt ^b	Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ^c (VCD)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Diese Fragestellung ergibt sich in Abgrenzung zu anderen Optionen der patientenindividuellen Therapie bei neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose (siehe Dossierbewertung A21-100). Für die Behandlung der AL-Amyloidose sind außer Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Im Rahmen einer klinischen Studie wurden in A21-100 für die patientenindividuelle Therapie verschiedene Therapie-Kombinationen als geeignete Komparatoren erachtet, darunter VCD. Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie war dabei im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patientinnen und Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT umfasst. Diese konnte sofort oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein. Vom Anwendungsgebiet sind grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine sofortige ASZT infrage kommt.</p> <p>c. Neben Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason sind in der vorliegenden Indikation keine weiteren Arzneimittel zugelassen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist in diesem Zusammenhang bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Der G-BA weist darauf hin, dass der Einsatz von Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason medizinisch notwendig ist. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Hinblick auf die zu bewertende Patientengruppe als Therapiestandard.</p> <p>ASZT: autologe Stammzelltransplantation; AL-Amyloidose: Leichtketten-Amyloidose; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VCD: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason (VCd) im Vergleich mit VCd als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose), für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab + VCd

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt ^b	Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ^c (VCd)

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Diese Fragestellung ergibt sich in Abgrenzung zu anderen Optionen der patientenindividuellen Therapie bei neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose (siehe Dossierbewertung A21-100 [4]). Für die Behandlung der AL-Amyloidose sind außer Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Im Rahmen einer klinischen Studie wurden in A21-100 für die patientenindividuelle Therapie verschiedene Therapie-Kombinationen als geeignete Komparatoren erachtet, darunter VCd. Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie war dabei im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patientinnen und Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT umfasst. Diese konnte sofort oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein. Vom Anwendungsgebiet sind grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine sofortige ASZT infrage kommt.
c. Neben Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason sind in der vorliegenden Indikation keine weiteren Arzneimittel zugelassen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist in diesem Zusammenhang bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Der G-BA weist darauf hin, dass der Einsatz von Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason medizinisch notwendig ist. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Hinblick auf die zu bewertende Patientengruppe als Therapiestandard.

ASZT: autologe Stammzelltransplantation; AL-Amyloidose: Leichtketten-Amyloidose; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason

Der pU formuliert die Fragestellung zunächst analog zur Fragestellung der Erstbewertung (A21-100) [4]. Dabei benennt der pU erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose als Patientenpopulation. Für diese Patientenpopulation entspreche die zweckmäßige Vergleichstherapie der in der Erstbewertung festgelegten patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von

Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden. Nachfolgend schränkt der pU die Patientenpopulation jedoch auf Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ein. Dies entspricht der vom G-BA für die Befristung festgelegten Patientenpopulation und ist somit sachgerecht.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Daratumumab (Stand zum 04.12.2024)
- bibliografische Recherche zu Daratumumab (letzte Suche am 04.12.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Daratumumab (letzte Suche am 12.12.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Daratumumab (letzte Suche am 04.12.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Daratumumab (letzte Suche am 14.03.2025),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
54767414AMY3001 (ANDROMEDA ^c)	ja	ja	nein	ja [5,6]	ja [7-9]	ja [10-14]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason						

Der Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst die RCT ANDROMEDA und stimmt mit dem des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ANDROMEDA	RCT ^b , offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose ^c und <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 von der AL-Amyloidose betroffenen Organ^d ▪ ohne auffällige kardiovaskuläre Zustände^e ▪ ohne geplante ASZT innerhalb der ersten 6 Zyklen der Behandlung ▪ ECOG-PS ≤ 2 	Daratumumab + VCd (N = 195) VCd (N = 193)	Screening: 28 Tage Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab: maximal 24 Zyklen ▪ VCd (in beiden Studienarmen): maximal 6 Zyklen oder bis Krankheitsprogression, Beginn einer Folgetherapie, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung Beobachtung: endpunktspezifisch ^f , maximal bis zum Tod oder bis zum Studienende ^g	140 Zentren in Australien, Belgien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Schweden, Spanien, Südkorea, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich, USA 10/2017–11/2024 Datenschnitte ^h : 14.02.2020 ⁱ 17.04.2024 ^j 15.11.2024 ^k	primär: CHR-Gesamtansprechratesekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Vor Randomisierung fand eine 1-armige Run-in-Phase zur Bewertung des Sicherheitsprofils von Daratumumab + VCd statt.</p> <p>c. nachgewiesen durch eine histopathologische Diagnose und eine messbare Erkrankung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ histologische Diagnose: Amyloidnachweis durch Immunhistochemie und durch eine grüne Doppelbrechung im Polarisationsmikroskop von Gewebeproben aus anderen Organen als dem Knochenmark, die zuvor mit Kongorot eingefärbt wurden, oder durch ein charakteristisches Aussehen im Elektronenmikroskop. Für männliche Studienteilnehmer ≥ 70 Jahre, die nur eine kardiale Beteiligung aufweisen, und für Studienteilnehmer afrikanischer Abstammung wird die massenspektrometrische Typisierung eines AL-Amyloids in einer Gewebebiopsie empfohlen. ▫ messbare Erkrankung definiert durch ≥ 1 der folgenden Kriterien: Serum-M-Protein $\geq 0,5$ g/dl durch Proteinelektrophorese (Routine-Serum-Protein-Elektrophorese und Immunofixations-Elektrophorese bestimmt in einem Zentrallabor) und / oder freie Leichtketten im Serum ≥ 50 mg/l mit abnormalen Kappa-Lambda-Verhältnis oder einer Differenz zwischen beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten (dFLC) ≥ 50 mg/l <p>d. Definition der Organbeteiligung gemäß NCCN Guideline Systemic Light Chain Amyloidosis [15]</p> <p>e. NT-ProBNP > 8500 ng/l, Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium IIIb oder IV, Herzinsuffizienz, die nach Ansicht der Prüferin / des Prüfers auf einer ischämischen Herzkrankheit oder unkorrigierten Herzklappenerkrankung basiert und nicht primär durch Amyloid-Kardiomyopathie bedingt ist, stationäre Krankenhausaufnahme wegen instabiler Angina Pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor der ersten Medikation oder perkutane Koronarintervention mit neuem Stent oder Bypass-Transplantation der Koronararterien innerhalb von 6 Monaten, bei Herzinsuffizienz: kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte ≤ 4 Wochen vor der Randomisierung, Vorgeschichte anhaltender ventrikulärer Tachykardie oder beendeter ventrikulärer Fibrillation, Vorgeschichte einer Dysfunktion des AV- oder SA-Knoten, für die ein Herzschrittmacher oder ein implantierbarer Kardioverter / Defibrillator indiziert war, aber nicht eingesetzt wurde, bei Screening: 12-Kanal-EKG, das ein QTcF > 500 ms zu Baseline zeigt, systolischer Blutdruck in Rückenlage < 90 mm Hg, oder symptomatisch orthostatische Hypotonie, definiert als eine Senkung des systolischen Blutdrucks im Stehen von > 20 mm Hg trotz medikamentöser Behandlung</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>g. 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten</p> <p>h. Am 15.06.2020 erfolgte zusätzlich ein Datenschnitt im Rahmen eines von der FDA geforderten Sicherheitsupdates 4 Monate nach dem 1. Datenschnitt.</p> <p>i. präspezifizierter Datenschnitt, geplant nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient 6 Monate behandelt wurde</p> <p>j. präspezifizierter Datenschnitt, geplant nachdem 200 MOD-PFS Ereignisse aufgetreten sind</p> <p>k. präspezifizierter finaler Datenschnitt, geplant 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte^a
AL-Amyloidose: Leichtketten-Amyloidose; ASZT: autologe Stammzelltransplantation; AV: atrioventrikulär; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; FDA: Food and Drug Administration; Hg: Quecksilber; MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA: New York Heart Association; QTcF: mit der Fridericia-Formel frequenzkorrigiertes QT-Intervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SA: sinuatral; UE: unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCD vs. VCD (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ANDROMEDA	Daratumumab 1800 mg, s. c. ▪ Zyklus 1–2: wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22) ▪ Zyklus 3–6: alle 2 Wochen (Tag 1, 15) ▪ ab Zyklus 7: alle 4 Wochen (Tag 1) + Bortezomib 1,3 mg/m ² KOF, s. c. ^a ▪ Zyklus 1–6: wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22) + Cyclophosphamid 300 mg/m ² KOF ^b , oral oder i. v. ▪ Zyklus 1–6: wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22) + Dexamethason ^c 40 mg ^{d, e} , i. v. oder oral ▪ Zyklus 1–6: wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22)	Bortezomib 1,3 mg/m ² KOF, s. c. ^a ▪ Zyklus 1–6: wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22) + Cyclophosphamid 300 mg/m ² KOF ^b , oral oder i. v. ▪ Zyklus 1–6: wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22) + Dexamethason ^c 40 mg ^{d, e} , i. v. oder oral ▪ Zyklus 1–6: wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22)
	Zyklusdauer: 28 Tage	Zyklusdauer: 28 Tage
	Dosisanpassung / Therapieunterbrechungen ▪ Daratumumab: keine Dosisänderung erlaubt; Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität bis zu 28 Tage in den Zyklen 1–6 und bis zu 6 Wochen ab Zyklus 7 erlaubt ▪ Bortezomib: 2 Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität erlaubt (1. Reduktion auf 1,0 mg/m ² KOF, 2. Reduktion auf 0,7 mg/m ² KOF); Therapieunterbrechungen aufgrund nicht-hämatologischer Toxizität (Grad 3), hämatologischer Toxizität (Grad 4) oder peripherer Neuropathien (Grad 2 mit Schmerzen oder Grad 3) ^f ▪ Cyclophosphamid: Dosisreduktion um 50 % bei Neutrophilenzahl 1500–1000/mm ³ und / oder Thrombozytenzahl 50 000–100 000/μl, Therapieunterbrechung bei Neutrophilenzahl < 1000/mm ³ und / oder Thrombozytenzahl < 50 000/μl ▪ Dexamethason: Dosisreduktionen nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes erlaubt	
	Prämedikation vor Daratumumab ▪ 1–3 Stunden vor der Gabe von Daratumumab: Paracetamol (650–1000 mg, oral oder i. v.), Antihistaminikum (25–50 mg Diphenhydramin oder Äquivalent), Dexamethason ^c (20 mg, oral oder i. v.) ▪ optional in Zyklus 1 an Tag 1 bis zu 24 Stunden vor der Gabe von Daratumumab: Montelukast (10 mg, oral) oder Äquivalent	
	Postmedikation nach Daratumumab ▪ am Tag nach der Gabe von Daratumumab in Erwägung ziehen: niedrig dosiertes orales Methylprednisolon (≤ 20 mg) oder Äquivalent ^g ▪ für Patientinnen oder Patienten mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen sollten folgende Arzneimittel nach der Infusion in Betracht gezogen werden: Antihistaminika (Diphenhydramin oder Äquivalent), Leukotrien-Inhibitoren (Montelukast oder Äquivalent), kurz wirksame Beta-2- Sympathomimetika, Kontrollmedikationen für die jeweilige Lungenerkrankung (z. B. inhalative Kortikosteroide)	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche Therapien zur Behandlung der AL-Amyloidose oder des multiplen Myeloms einschließlich Medikamente, die CD38 zum Ziel haben^h ▪ starke CYP3A4-Induktoren < 5 Halbwertszeiten vor der 1. Dosis der Studienmedikation <p>Begleitbehandlung empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infektionsprophylaxe (Pneumocystis-Pneumonie-Prophylaxe, Herpes Zoster-Prophylaxe, Hepatitis B-Prophylaxe) ▪ Prophylaxe und Therapie von hämorrhagischen Zystitiden ▪ Management von peripheren und pulmonalen Ödemen und Herzinsuffizienz <p>nicht erlaubt während der ersten 6 Zyklen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Therapien zur Behandlung der AL-Amyloidose, einschließlich Medikamente, die CD38 zum Ziel haben ▪ zusätzliche Gabe von Kortikosteroidenⁱ ▪ andere Prüfpräparate ▪ starke CYP3A4-Induktoren bei Gabe von Bortezomib 	
	<p>a. Bei injektionsbedingten Nebenwirkungen war die Gabe von Bortezomib auch als Infusion möglich. b. maximal 500 mg/Woche unabhängig von der Körperoberfläche c. Substitution durch einen gleichwertigen Wirkstoff gemäß den lokalen Standards möglich d. im Interventionsarm an Tagen ohne Daratumumab-Gabe und im Vergleichsarm: 40 mg an 1 Tag oder auf 2 Tage verteilt; an Tagen mit Daratumumab-Gabe im Interventionsarm: 20 mg als Prämedikation für Daratumumab + 20 mg am Tag nach der Daratumumab-Gabe e. bei Patientinnen und Patienten mit einem Alter > 70 Jahre, BMI < 18,5, Hypovolämie, schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus oder bei Unverträglichkeiten / UEs im Zusammenhang mit einer Steroidtherapie in der Vergangenheit war eine Dosierung von 20 mg möglich (im Interventionsarm an den Tagen mit Daratumumab-Gabe als Prämedikation) f. nach Therapieunterbrechung aufgrund peripherer Neuropathie erfolgt eine Dosisanpassung auf 0,7 mg/m² KOF g. Falls keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Infusionen auftraten, erfolgte eine Postmedikation mit Kortikosteroiden ab Zyklus 7 im Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes. h. Ausnahme: 160 mg Dexamethason (oder Äquivalent) als maximale Exposition vor der Randomisierung i. Ausnahme: Patientinnen und Patienten in Dauerbehandlung mit Steroiden (≤ 20 mg/Tag oder Äquivalent) wegen anderer Erkrankungen</p> <p>AL-Amyloidose: Leichtketten-Amyloidose; BMI: Body-Mass-Index; CD: Cluster of Differentiation; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason</p>	

Die Studie ANDROMEDA ist eine offene RCT zum Vergleich von Daratumumab + VCd gegenüber VCd und bereits aus einem früheren Nutzenbewertungsverfahren bekannt [4]. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose eingeschlossen. Neben einer histopathologischen Diagnose musste eine messbare Erkrankung vorliegen, definiert durch Überschreitung festgelegter Schwellenwerte des Serum-M-Proteins und / oder der freien Leichtketten im Serum (siehe

Tabelle 6). Die Patientinnen und Patienten sollten mindestens 1 von der AL-Amyloidose betroffenes Organ und einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) ≤ 2 haben. Patientinnen und Patienten mit auffälligen kardiovaskulären Zuständen wie z. B. einer Herzinsuffizienz im New-York-Heart-Association(NYHA)-Stadium IIIb oder IV sowie einer geplanten autologen Stammzelltransplantation (ASZT) innerhalb der ersten 6 Zyklen der Behandlung waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

In die Studie wurden insgesamt 388 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Daratumumab + VCD (N = 195) oder VCD (N = 193) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach kardialem Stadium (Mayo-Stadium I vs. II vs. IIIa), nach Ländern, die typischerweise eine Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein) und Nierenfunktionsstatus (Kreatinin-Clearance: < 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min). Folgende Länder waren definiert als Länder, die typischerweise eine Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose anbieten: Australien, Brasilien, Deutschland, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Rumänien, Schweden, Spanien, Südkorea, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich. Folgende Länder waren definiert als solche, die typischerweise keine Stammzelltransplantation anbieten: Belgien, China, Dänemark, Frankreich, Griechenland, Israel, Mexiko.

Die Studienmedikation wurde in beiden Behandlungsarmen in 28-Tage-Zyklen verabreicht. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in den ersten 6 Zyklen Daratumumab + VCD und ab Zyklus 7 bis maximal 24 Zyklen Daratumumab als Monotherapie. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten maximal 6 Zyklen VCD. Die Behandlung mit Daratumumab + VCD erfolgte subkutan gemäß Fachinformation [16]. Die Behandlung mit VCD im Vergleichsarm erfolgte entsprechend der Gabe von VCD im Interventionsarm. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, Beginn einer Folgetherapie, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt. Folgetherapien inklusive einer Therapie mit Daratumumab waren ohne Einschränkung erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie ist das komplette hämatologische Ansprechen (CHR). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Eignung der in die Studie ANDROMEDA eingeschlossenen Patientenpopulation für die vorliegende Fragestellung

Im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren wurde für Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden als zweckmäßige

Vergleichstherapie festgelegt. Es wurden folgende, allesamt nicht zugelassene Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib ± Dexamethason, Bortezomib + Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason, Lenalidomid + Dexamethason, Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Melphalan + Dexamethason, Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT (direkt oder nach erfolgter Induktion) [1,2]. Anhand der Studie ANDROMEDA ließen sich Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden ausschließlich für die Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten ableiten, für die VCd die patientenindividuelle Therapie darstellt. Die Befristung des Beschlusses des G-BA wurde daher ausschließlich für diese Patientinnen und Patienten ausgesprochen [1,2]. Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst somit ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (siehe Tabelle 4). Zum aktuellen Bewertungszeitpunkt ist VCd neben Daratumumab + VCd für einen Großteil der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die patientenindividuell geeignete Therapie. Es ist jedoch unsicher, ob eine Therapie mit VCd für alle Patientinnen und Patienten der Studie ANDROMEDA die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Für geeignete Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risikoprofil (guter Performance-Status und milde Beeinträchtigung der Organfunktion; gemäß Literatur machen diese Patientinnen und Patienten einen Anteil von ca. 20 % aller Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose aus) wird eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT mit oder ohne vorheriger Induktionstherapie empfohlen [15,17]. In der Studie ANDROMEDA wird in diesem Fall die im Vergleichsarm verabreichte Kombination VCd als Induktionstherapie eingestuft. Damit stellt VCd auch für die Population mit niedrigem Risikoprofil eine hinreichend geeignete patientenindividuelle Therapie dar, falls im Anschluss eine ASZT erfolgt oder aufgrund des Erreichens einer kompletten Remission durch die Induktionstherapie auf eine ASZT verzichtet werden kann. Es besteht jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Option einer ASZT. Die Studie ANDROMEDA wurde auch in Ländern durchgeführt, die typischerweise keine Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten mit systemischer AL-Amyloidose anbieten (siehe Studienbeschreibung oben). In der Studie ANDROMEDA wurden insgesamt 24 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm in solchen Ländern eingeschlossen. Für diese Patientinnen und Patienten ist unklar, wie viele sofort (bzw. im späteren Verlauf nach Induktionstherapie, siehe dazu Abschnitt zu Folgetherapien) für eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT als patientenindividuelle Therapie infrage gekommen wäre. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT infrage gekommen wäre, eine solche Therapie jedoch aufgrund der Versorgungssituation nicht

erhalten haben, wird bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie ANDROMEDA insgesamt als gering eingeschätzt.

Eine weitere Unsicherheit besteht bezüglich des Anteils der in die Studie ANDROMEDA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einer Translokation t (11;14) im Plasmazellklon. Für diese Translokation wird ein potenziell schlechteres Therapieansprechen unter Bortezomib beschrieben [18,19].

Der Translokationsstatus wurde in der Studie ANDROMEDA allerdings nur bei 95 von 195 (49 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und von 107 von 193 (55 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bestimmt. Im Vergleichsarm wiesen 55 Patientinnen und Patienten (51 % bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit einer genetischen Bestimmung des Status) eine entsprechende Translokation auf. Inwieweit dies Auswirkungen auf die grundsätzliche Eignung eines Bortezomib-haltigen Therapieregimes für diese Patientinnen und Patienten hat, ist unklar.

Zusammenfassend besteht insbesondere aufgrund des Anteils der Patientinnen und Patienten, die wegen der Versorgungssituation keine ASZT erhalten konnten, eine Unsicherheit der in der Studie ANDROMEDA eingeschlossenen Patientenpopulation. Die Aussagesicherheit ist daher für alle Endpunkte reduziert. Somit können für alle Endpunkte auf Basis der in der Studie ANDROMEDA gezeigten Effekte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Datenschnitte

Für die Studie ANDROMEDA liegen 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 14.02.2020 (geplant nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient 6 Monate behandelt wurde)
- 2. Datenschnitt vom 17.04.2024 (geplant nachdem 200 Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben [MOD-PFS]-Ereignisse aufgetreten sind)
- finaler Datenschnitt vom 15.11.2024 (5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten)

Zudem wurde nach dem 1. Datenschnitt ein weiterer Datenschnitt im Rahmen des 120-Tage Sicherheits-Update für die Food and Drug Administration durchgeführt.

Der pU zieht in Modul 4 A die Ergebnisse des 2. Datenschnitts (17.04.2024) für die Nutzenbewertung heran. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und UEs stellt er zudem ergänzend die Ergebnisse für den finalen Datenschnitt (15.11.2024) dar. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen damit für den relevanten finalen Datenschnitt (15.11.2024) der Studie ANDROMEDA nicht, wie in der

Modulvorlage und entsprechend den Vorgaben für die Befristung des Beschlusses [1], zu allen relevanten Endpunkten die finalen Auswertungen vor. Die vom pU vorgelegten Daten können jedoch trotzdem für die Nutzenbewertung von Daratumumab verwendet werden. Dies wird nachfolgend begründet:

Die Anzahl der zusätzlichen Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte im finalen Datenschnitt (15.11.2024) gegenüber dem 2. Datenschnitt (17.04.2024) und ihr Einfluss auf die Ergebnisse wird als sehr gering eingeschätzt, d. h., in Bezug auf die patientenberichteten Endpunkte ist durch den finalen Datenschnitt (15.11.2024) kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber dem vorherigen Datenschnitt (17.04.2024) zu erwarten. Daher kann für die Bewertung der patientenberichteten Endpunkte der Datenschnitt vom 17.04.2024 herangezogen werden.

Für den Endpunkt schwere Organschädigung erfolgte die finale Analyse zum 2. Datenschnitt (17.04.2024). Da hiernach der Endpunkt nicht weiter erhoben wurde, ist das Heranziehen des 2. Datenschnitts (17.04.2024) adäquat.

Aufgrund der an die Behandlungsdauer gekoppelte Erhebung der UE-Endpunkte fanden nach dem 2. Datenschnitt (17.04.2024) keine weiteren Erhebungen statt. Dementsprechend sind die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt und zum finalen Datenschnitt identisch.

Zusammenfassend wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen der finale Datenschnitt (15.11.2024) und für die Endpunkte in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der 2. Datenschnitt (17.04.2024) herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
ANDROMEDA	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder bis zum Studienende ^a
Morbidität	
schwere Organschädigung	bis Eintreten des Endpunkts MOD-PFS ^{b, c}
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, EORTC QLQ Einzelitems)	bis 32 Wochen nach Eintreten des Endpunkts MOD-PFS ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	bis 32 Wochen nach Eintreten des Endpunkts MOD-PFS ^b
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30, SF-36)	bis 32 Wochen nach Eintreten des Endpunkts MOD-PFS ^b
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapie
a. 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten b. Der kombinierte Endpunkt MOD-PFS ist erreicht bei Eintreten einer schweren Organschädigung (zur Operationalisierung siehe Abschnitt I 4.1), der hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt. c. Es liegen nur Angaben zur geplanten Nachbeobachtungsdauer für den kombinierten Endpunkt MOD-PFS vor. Es wird davon ausgegangen, dass die geplante Nachbeobachtungsdauer für die Komponente schwere Organschädigung mit der des kombinierten Endpunkts übereinstimmt. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; VAS: visuelle Analogskala; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason	

Die Beobachtungszeiten sind für alle Endpunkte außer dem Endpunkt Gesamtüberleben systematisch verkürzt. Nebenwirkungen wurden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage oder bis zum Beginn einer Folgetherapie) erhoben. Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden über die Behandlung hinaus beobachtet und zwar bis zu Krankheitsprogression und darüber hinaus (bis 32 Wochen nach Eintreten des Endpunkts Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben [MOD-PFS], zur Definition des Endpunkts siehe Abschnitt I 4.1).

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es erforderlich, dass alle Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Daratumumab + VCd N ^a = 195	VCd N ^a = 193
ANDROMEDA		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (10)	64 (10)
< 65 Jahre, n (%)	108 (55)	97 (50)
≥ 65 Jahre, n (%)	87 (45)	96 (50)
Geschlecht [w / m], %	45 / 55	39 / 61
Abstammung, n (%)		
asiatisch	30 (15)	34 (18)
schwarz oder afroamerikanisch	6 (3)	7 (4)
weiß	151 (77)	143 (74)
andere ^b	1 (1) ^c	4 (2) ^c
unbekannt	7 (4)	5 (3)
ECOG-PS, n (%)		
0	90 (46)	71 (37)
1	86 (44)	106 (55)
2	19 (10)	16 (8)
Isotyp der Leichtketten-Amyloidose, n (%) ^d		
Lambda	158 (81)	149 (77)
Kappa	37 (19)	44 (23)
Zeit seit initialer Diagnose [Tage], Median [Min; Max]	48 [8; 1611]	43 [5; 1102]
Organbeteiligung, n (%)		
Herz	140 (72)	137 (71)
Niere	115 (59)	114 (59)
Leber	15 (8)	16 (8)
Gastrointestinaltrakt	30 (15)	29 (15)
Lunge	3 (2)	5 (3)
Nerven	42 (22)	33 (17)
Weichteilgewebe	51 (26)	55 (29)
Anzahl beteiligter Organe, Median [Min; Max]	2 [1; 5]	2 [1; 6]
1 Organ, n (%)	66 (34)	68 (35)
2 Organe, n (%)	76 (39)	77 (40)
≥ 3 Organe, n (%)	53 (27)	48 (25)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Daratumumab + VCd N^a = 195	VCd N^a = 193
kardiales Stadium ^e , n (%)		
Stadium I	47 (24)	43 (22)
Stadium II	76 (39)	80 (42)
Stadium IIIa	70 (36)	64 (33)
Stadium IIIb	2 (1)	6 (3)
NYHA-Stadium, n (%)		
Stadium I	101 (52)	94 (49)
Stadium II	77 (40)	89 (46)
Stadium IIIa	17 (9)	10 (5)
chronische Niereninsuffizienz, n (%) ^f		
Stadium I	60 (31)	55 (29)
Stadium II	69 (35)	76 (39)
Stadium III	51 (26)	41 (21)
Stadium IV	14 (7)	21 (11)
Stadium V	1 (1)	0
zytogenetisches Risikoprofil, n (%) ^g		
Hochrisiko	17 (11 ^h)	19 (11 ^h)
Standardrisiko	138 (89 ^h)	147 (89 ^h)
Wohnsitz in Land, das typischerweise eine Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose anbietet, n (%)		
ja	147 (75)	146 (76)
nein	48 (25)	47 (24)
Therapieabbruch, n (%) ⁱ	69 (36)	68 (35)
Studienabbruch, n (%) ^j	54 (28)	90 (47)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Daratumumab + VCd N ^a = 195	VCd N ^a = 193
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Zusammenfassung: indigene Völker Amerikas oder Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner, und mehrere Abstammungen</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. basierend auf Immunfixation oder Messung der freien Leichtketten</p> <p>e. Stadium nach Mayo basierend auf der Kombination der Risikofaktoren NT-proBNP (Schwellenwert > 332 ng/l) und hs-cTnT (Schwellenwert > 54 ng/l). Studienteilnehmer im Stadium IIIb waren gemäß Protokoll von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Alle Studienteilnehmer wiesen beim Screening ein Stadium IIIa auf, einige wurden jedoch bis zu Tag 1 Tag des Zyklus 1 progredient zu Stadium IIIb.</p> <p>f. basierend auf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate eGFR.</p> <p>g. Die Einschätzung des zytogenetischen Risikos basiert auf FISH oder einer Karyotypisierung bezogen auf folgende Hochrisiko-Marker: del(17p), t(4;14) und t(14;16). Hochrisiko definiert als: t (4; 14), t (14; 16), del17p (durch FISH-Testung) oder t (4; 14), del17p (durch Karyotypisierung)</p> <p>h. bezogen auf 155 (Interventionsarm) und 166 (Vergleichsarm) Patientinnen und Patienten mit vorliegender Einschätzung des zytogenetischen Risikos</p> <p>i: Therapieabbruch vor Erreichen der gemäß Protokoll geplanten maximalen Zyklenanzahl. Die Angaben beziehen sich auf den 2. Datenschnitt (17.04.2024). Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Tod (12 % vs. 7 %), Erhalt einer nachfolgenden Therapie (3 % vs. 12 %), UEs (6 % vs. 4 %), Krankheitsprogression (MOD-PFS) (4 % vs. 6 %), Widerruf der Einwilligungserklärung (3 % vs. 4 %), Erhalt einer ASZT (6 % vs. 2 %). Darin enthalten sind 2 vs. 5 Patientinnen und Patienten, die die Therapie nie begonnen haben.</p> <p>j. Die Angaben beziehen sich auf den 2. Datenschnitt (17.04.2024). Die Gründe für einen Studienabbruch waren: Tod (24 % vs.33 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (4 % vs. 12 %) und Lost to Follow-up (0 % vs. 2 %).</p> <p>ASZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; hs-cTnT: high-sensitivity cardiac troponin T; m: männlich; MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NT-proBNP: N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsgruppen der Studie ANDROMEDA sind hinreichend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 62 bzw. 64 Jahre alt und überwiegend weiß (76 %). Der Anteil der Frauen lag im Daratumumab + VCd-Arm leicht höher bei 45 %, im Vergleichsarm bei 39 %. 9 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten einen ECOG-PS von 2. 26 % der Patientinnen und Patienten hatten ≥ 3 von der Amyloidose betroffene Organe. Die häufigsten betroffenen Organe waren das Herz (71 %) und die Niere (59 %). Insgesamt hatten 24 % der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ihren Wohnsitz in einem Land, das

typischerweise keine Stammzelltransplantationen für Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose anbietet.

Ein Studienabbruch war im Daratumumab + VCD-Arm seltener als im Vergleichsarm (28 % vs. 47 %).

Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte bzw. Endpunktkategorien.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCD vs. VCD (mehreseitige Tabelle)

Studie	Daratumumab + VCD	VCD
Dauer Studienphase	N = 195	N = 193
Datenschnitt		
Endpunktkategorie / Endpunkt		
ANDROMEDA		
Behandlungsdauer [Monate]		
Datenschnitt 17.04.2024		
Median [Min; Max] ^a	21,3 [0,0; 26,7]	5,3 [0,0; 7,3]
Mittelwert (SD)	16,6 (8,5)	4,4 (1,7).
Datenschnitt 15.11.2024		
Median [Min; Max] ^a	21,3 [k. A.]	5,3 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Datenschnitt 15.11.2024		
Gesamtüberleben		
Median ^b [Min; Max]	68,8 [k. A.]	67,7 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Datenschnitt 17.04.2024		
Morbidität (schwere Organschädigung ^c)		
Median ^b [Min; Max]	60,6 [k. A.]	58,9 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ Einzelitems ^d ; EQ-5D VAS, SF-36)		
Median ^e [Min; Max]	34,5 [k. A.]	6,2 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Datenschnitt 15.11.2024		
Nebenwirkungen		
Median ^f [Min; Max]	22,2 [k. A.]	6,3 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehrseitige Tabelle)

Studie	Daratumab + VCd	VCd
Dauer Studienphase	N = 195	N = 193
Datenschnitt		
Endpunktkategorie / Endpunkt		
a. Die maximale Behandlungsdauer betrug im Interventionsarm 24 Zyklen (à 28 Tage) und 6 Zyklen (à 28 Tage) im Vergleichsarm. 3 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm wurden über 25 Zyklen behandelt. b. inverse Kaplan-Meier-Methode c. Angaben für den kombinierten Endpunkt MOD-PFS d. aus den krankheitsspezifischen Modulen EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-OV28, EORTC QLQ-PR25 e. Basierend auf dem letzten Erhebungszeitpunkt vor der nachfolgenden Therapie. Es ist unklar, warum der pU zur Berechnung der Beobachtungsdauern geplante Erhebungen nach dem Beginn einer Folgetherapie nicht berücksichtigt hat. f. Angaben basieren auf die Zeit der patientenindividuellen Behandlungsdauer +30 Tage EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire – Ovarian Cancer 28; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire – Prostate Cancer 25; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; VAS: visuelle Analogskala; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason		

Da zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (17.04.2024) aufgrund der Begrenzung der Behandlungsdauern im Interventions- und Vergleichsarm keine Patientin und kein Patient mehr unter Behandlung mit der Studienmedikation war, ist die mediane und mittlere Behandlungsdauer für den 2. Datenschnitt (17.04.2024) und den finalen Datenschnitt (15.11.2024) identisch. Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm ist durch die längere geplante Behandlungsdauer von maximal 24 Zyklen im Interventionsarm verglichen mit maximal 6 Zyklen im Vergleichsarm länger als im Vergleichsarm (21,3 Monate vs. 5,3 Monate).

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zum Zeitpunkt der finalen Analyse zum Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsarmen mit 68,8 Monaten im Interventionsarm und 67,7 Monaten im Vergleichsarm ähnlich.

Für den Endpunkt schwere Organschädigung unterscheidet sich die mediane Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen nur geringfügig. Da die Beobachtungsdauer für die Endpunkte zu Nebenwirkungen an die Behandlungsdauer gekoppelt ist (siehe Tabelle 8), ist auch hier die Beobachtungsdauer im Interventionsarm länger als im Vergleichsarm (22,2 vs. 6,3 Monate). Die patientenberichteten Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden unter anderem in Abhängigkeit der Behandlungsdauer in unterschiedlicher Frequenz in den Studienarmen

erhoben (siehe Abschnitt I 4.2) und weisen mit 34,5 Monaten im Interventionsarm eine längere Beobachtungsdauer als im Vergleichsarm mit 6,2 Monaten auf.

Die vom pU gemachten Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte basieren auf der Zeit bis zur letzten Erhebung vor dem Beginn einer Folgetherapie („prior to subtherapy“). Es ist unklar, warum der pU zur Berechnung der Beobachtungsdauern geplante Erhebungen nach dem Beginn einer Folgetherapie nicht berücksichtigt hat.

Folgetherapien

Der pU macht in Modul 4 A Angaben zu Folgetherapien sowohl auf Wirkstoff- als auch auf Therapieregimeebene aggregiert über alle Therapielinien. Zusätzlich liegen auch Angaben zu Folgetherapien in Form von Therapieregimen in den einzelnen Therapielinien vor. Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf den 2. Datenschnitt (17.04.2024). Zum finalen Datenschnitt (15.11.2024) liegen keine Angaben vor. Es wird von ausgegangen, dass dies keine Auswirkungen auf die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben hat. Da zwischen dem 2. Datenschnitt (17.04.2024) und dem finalen Datenschnitt (15.11.2024) in jedem Arm lediglich 1 Todesfall hinzugekommen ist, ist durch potenziell weitere hinzugekommene Folgetherapien zum finalen Datenschnitt kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber dem 2. Datenschnitt zu erwarten. Daher werden in der vorliegenden Situation die Angaben zu Folgetherapien zum 2. Datenschnitt betrachtet.

Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten maximal 4 Folgetherapien, im Vergleichsarm maximal 6. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Angaben zur 1. Folgetherapie betrachtet, siehe nachfolgende Tabelle 11.

Tabelle 11: Angaben zur 1. Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoff / Wirkstoffkombination	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab	
	+ VCd N = 193	VCd N = 188
ANDROMEDA (Datenschnitt 17.04.2024)		
Gesamt	61 (31,6)	122 (64,9)
ASZT	k. A. ^a	k. A. ^a
Melphalan	16 (26,2 ^b)	14 (11,5 ^b)
Daratumumab	8 (13,1 ^b)	19 (15,6 ^b)
Dexamethason-Lenalidomid	6 (9,8 ^b)	9 (7,4 ^b)
Daratumumab-Dexamethason-Lenalidomid	5 (8,2 ^b)	14 (11,5 ^b)
Dexamethason-Melphalan	3 (4,9 ^b)	5 (4,1 ^b)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Daratumumab-Dexamethason	2 (3,3 ^b)	1 (0,8 ^b)
Daratumumab-Dexamethason	2 (3,3 ^b)	3 (2,5 ^b)
Dexamethason-Pomalidomid	2 (3,3 ^b)	3 (2,5 ^b)
Dexamethason-Venetoclax	2 (3,3 ^b)	0 (0 ^b)
monoklonale Antikörper	2 (3,3 ^b)	0 (0 ^b)
Venetoclax	2 (3,3 ^b)	0 (0 ^b)
Bortezomib	1 (1,6 ^b)	1 (0,8 ^b)
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason-Lenalidomid	1 (1,6 ^b)	0 (0 ^b)
Bortezomib-Dexamethason-Venetoclax	1 (1,6 ^b)	0 (0 ^b)
Carfilzomib-Dexamethason-Lenalidomid	1 (1,6 ^b)	0 (0 ^b)
Cyclophosphamid-Melphalan	1 (1,6 ^b)	1 (0,8 ^b)
Daratumumab-Pomalidomid	1 (1,6 ^b)	1 (0,8 ^b)
Dexamethason-Isatuximab-Pomalidomid	1 (1,6 ^b)	1 (0,8 ^b)
Dexamethason-Ixazomib Citrat-Lenalidomid	1 (1,6 ^b)	0 (0 ^b)
Dexamethason-Ixazomib-Lenalidomid	1 (1,6 ^b)	0 (0 ^b)
investigativer Wirkstoff	1 (1,6 ^b)	0 (0 ^b)
Melphalan-Prednison	1 (1,6 ^b)	0 (0 ^b)
Bendamustin-Dexamethason	0 (0 ^b)	1 (0,8 ^b)
Bortezomib-Cyclophosphamid Monohydrat-Dexamethason	0 (0 ^b)	2 (1,6 ^b)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	0 (0 ^b)	11 (9,0 ^b)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason-investigativer Wirkstoff	0 (0 ^b)	1 (0,8 ^b)
Bortezomib-Daratumumab	0 (0 ^b)	1 (0,8 ^b)
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason	0 (0 ^b)	10 (8,2 ^b)
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason-Pomalidomid- Dexamethason-Pomalidomid-Daratumumab	0 (0 ^b)	1 (0,8 ^b)
Bortezomib-Dexamethason-Lenalidomid	0 (0 ^b)	3 (2,5 ^b)

Tabelle 11: Angaben zur 1. Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoff / Wirkstoffkombination	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab	
	+ VCd N = 193	VCd N = 188
Bortezomib-Dexamethason-Melphalan	0 (0 ^b)	1 (0,8 ^b)
Carfilzomib	0 (0 ^b)	1 (0,8 ^b)
Clarithromycin-Dexamethason-Lenalidomid	0 (0 ^b)	1 (0,8 ^b)
Cyclophosphamid-Dexamethason	0 (0 ^b)	1 (0,8 ^b)
Cyclophosphamid-Dexamethason-Lenalidomid	0 (0 ^b)	1 (0,8 ^b)
Daratumumab-Dexamethason-Lenalidomid-Prednison	0 (0 ^b)	1 (0,8 ^b)
Daratumumab-Dexamethason-Pomalidomid	0 (0 ^b)	2 (1,6 ^b)
Daratumumab-Lenalidomid	0 (0 ^b)	2 (1,6 ^b)
Daratumumab-Melphalan	0 (0 ^b)	1 (0,8 ^b)
Daratumumab-Prednison	0 (0 ^b)	1 (0,8 ^b)
Dexamethason- investigativer antineoplastischer Wirkstoff - Pomalidomid	0 (0 ^b)	1 (0,8 ^b)
Dexamethason-Lenalidomid-Melphalan	0 (0 ^b)	1 (0,8 ^b)
Isatuximab	0 (0 ^b)	1 (0,8 ^b)
Lenalidomid	0 (0 ^b)	1 (0,8 ^b)
Melphalan Hydrochlorid	0 (0 ^b)	2 (1,6 ^b)
Melphalan-anderes Blutprodukt	0 (0 ^b)	1 (0,8 ^b)
andere antineoplastische Wirkstoffe	0 (0 ^b)	1 (0,8 ^b)
<p>a. Es liegen keine Angaben zur ASZT in der ersten Folgetherapie vor, sondern nur Angaben zur ASZT in jeglichen nachfolgenden Therapien; die Angaben hierzu sind innerhalb von Modul 4 A diskrepant, dargestellt werden hier die Angaben, die mit den Angaben aus dem Studienbericht übereinstimmen: Gemäß Angaben im Studienbericht haben 17 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 27 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine ASZT als Folgetherapie erhalten. Dabei ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten im Rahmen der Erstlinienbehandlung eine ASZT erhalten haben (siehe Fließtext).</p> <p>b. Prozentwerte: eigene Berechnung, basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie</p> <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason</p>		

Gemäß Studienprotokoll sollten Patientinnen und Patienten vor Beendigung der ersten 6 Zyklen möglichst keine Folgetherapie erhalten, es sei denn der Endpunkt MOD-PFS wurde erreicht. Dennoch war bereits bei einem hämatologischen Ansprechen und einer Verschlechterung der Organfunktion ab Zyklus 4 ein Abbruch der Therapie möglich.

Ab Zyklus 7 gab es im Studienprotokoll genaue Empfehlungen zur Folgetherapie. Je nach hämatologischem Ansprechen und Organfunktion konnte entweder i) eine Fortführung von Daratumumab als Monotherapie (im Interventionsarm) bzw. eine Weiterbeobachtung (im Vergleichsarm) bis zur Progression, ii) eine Folgetherapie in Betracht gezogen oder iii) eine Folgetherapie empfohlen werden. Eine Weiterbeobachtung im Kontrollarm wurde nur dann uneingeschränkt empfohlen, wenn sich in den ersten 6 Zyklen ein Ansprechen (d. h. partielles Ansprechen [PR] oder besser) gezeigt hatte und sich zudem die Organfunktion gegenüber Therapiebeginn gebessert hatte. In anderen Fällen sollte eine Folgetherapie in Betracht gezogen werden, bei fehlender hämatologischer Response und gleichzeitig verschlechterter Organfunktion wurde sie explizit im Studienprotokoll empfohlen. Diese Vorgaben entsprechen weitestgehend den Therapieempfehlungen [17-20].

Bezüglich der Folgetherapien gab es in der Studie ANDROMEDA keine Einschränkungen.

Im Interventionsarm erhielten bis zum 2. Datenschnitt (17.04.2024) 61 (31,6 %) und im Vergleichsarm 122 (64,9 %) der in die Studie ANDROMEDA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens 1 Folgetherapie. Bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie waren die im Rahmen der 1. Folgetherapie am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen im Interventionsarm Melphalan (26 %) und im Vergleichsarm Daratumumab (15,6 %), Melphalan (11,5 %) und Daratumumab in Kombination mit Dexamethason und Lenalidomid (11,5 %). Eine ASZT in einer der nachfolgenden Therapielinien erhielten 17 (8,8 %) der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 27 (14,4 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Es ist unklar ob, die Angaben des pU zur Melphalantherapie als erste Folgetherapie Hochdosis-Melphalantherapien, die vor einer ASZT verabreicht werden, umfassen. Zu der Durchführung einer ASZT (inkl. vorhergehender Hochdosis-Melphalantherapie) als 1. Folgetherapie liegen keine Angaben vor. Es findet sich in den Studienunterlagen lediglich die Angabe, dass bei 9 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 11 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine ASZT der Grund für den Beginn der 1. Folgetherapie war. Dabei besteht eine Unsicherheit, ob diese Patientinnen und Patienten eine ASZT als eine Folgetherapie oder als Teil der Therapiestrategie in der Erstlinie erhalten haben. Für geeignete Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risikoprofil wird eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT mit oder ohne vorheriger Induktionstherapie empfohlen [15,17]. Dabei kann die Studienmedikation sowohl in Interventionsarm als auch im Vergleichsarm als geeignete Induktionstherapie betrachtet werden. Dementsprechend könnte bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender ASZT nach der Gabe der Studienmedikation ein Teil der Erstlinienbehandlung sein. Bezogen auf die 17 bzw. 27 Patientinnen und Patienten, die gemäß Angaben in Modul 4 A in einer der nachfolgenden Therapielinien eine ASZT erhalten haben, ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten im Rahmen der Erstlinienbehandlung eine ASZT erhalten haben. Weiterhin ist zu

beachten, dass gemäß Studienprotokoll Patientinnen und Patienten mit einer geplanten ASZT innerhalb der ersten 6 Zyklen der Behandlung mit der Studienmedikation von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren.

Ab der Zweitlinie sind im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Wirkstoffe zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit systemischer AL-Amyloidose mit Progress, Rezidiv oder Refraktärität wird in Leitlinien ein breites Spektrum von Therapieoptionen, darunter Monotherapien, Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapien, genannt [15,17,19,20]. Die Therapieempfehlungen basieren allerdings hauptsächlich auf Daten niedriger Evidenzlevel wie retrospektiven Analysen und kleineren Phase-II-Studien. Die Wahl der Therapie sollte in Abhängigkeit der individuellen Vortherapie, Präferenz des Patienten und Toxizitätsprofil getroffen werden. Bei Patientinnen und Patienten, die seit mehreren Jahren rezidivfrei sind, kann die Wiederholung der Erstlinientherapie in Betracht gezogen werden [15,17]. Für Patientinnen und Patienten, die bislang nicht mit Daratumumab behandelt wurden, wird insbesondere eine Daratumumab-haltige Therapie empfohlen [15,17,19,21]. In der Studie ANDROMEDA sind die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm therapienaiv für die Behandlung mit Daratumumab. Insgesamt 57 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (47 % bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie) erhielten als 1. Folgetherapie eine Daratumumab-basierte Therapie. Eine Daratumumab-basierte Behandlung in jeglicher Therapielinie wurde im Vergleichsarm 82 Patientinnen und Patienten (67,2 % bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie) verabreicht.

Zusammenfassend liegt eine geringe Evidenz von Therapieempfehlungen für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose in der Zweitlinie vor. Die in der Studie ANDROMEDA eingesetzten Therapien der 1. Folgetherapie sowie die durchgeführten Daratumumab-basierten Behandlungen in jeglicher Therapielinie entsprechen weitgehend den Therapieempfehlungen in den Leitlinien.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienbene) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ANDROMEDA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ANDROMEDA als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Studie ANDROMEDA aufgrund der Seltenheit der Erkrankung in 22 Ländern durchgeführt wird. Gemäß pU gibt es keine Hinweise auf relevante Effektunterschiede hinsichtlich der Abstammung. Des Weiteren würden sich auch für das Stratifizierungsmerkmal „Länder, die typischerweise eine Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja / Liste B: nein)“ keine Hinweise auf Effektunterschiede zeigen. Abschließend beschreibt der pU, dass für die Studie ANDROMEDA keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen Bevölkerungsgruppen oder Ländern und Deutschland in dem Maße vorlägen, als dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher könne davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - schwere Organschädigung
 - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Symptomatik, erhoben mit EORTC QLQ Einzelitems aus den krankheitsspezifischen Modulen EORTC QLQ-Ovarian Cancer 28 (OV28), Multiple Myeloma 20 (MY20) und Prostate Cancer 25 (PR25)
 - Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
 - erhoben anhand des Short Form-36 Health Survey (SF-36)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - periphere Neuropathien (High Level Term [HLT], UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Schwere Organschädigung ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ Einzelitems ^b)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, SF-36)	SUEs	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs ^d	Periphere Neuropathien (HLT, UEs ^e)	Weitere spezifische UEs ^f
ANDROMEDA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ klinische Manifestation des Herzversagens, definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems oder einer intraaortalen Ballonpumpe ▫ klinische Manifestation des Nierenversagens, definiert als Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation) <p>b. betrachtet werden die Einzelitems Kribbeln an Händen und Füßen aus dem EORTC QLQ-MY20, Völlegefühl im Bauch / Magen aus dem EORTC QLQ-OV28 und Schwellung der Beine oder Knöchel aus dem EORTC QLQ-PR25</p> <p>c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>d. Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>e. operationalisiert als symptomatische periphere Neuropathien (CTCAE-Grad ≥ 2)</p> <p>f. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Hypokaliämie (PT, schwere UEs [operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3])</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HLT: High Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire – Ovarian Cancer 28; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire – Prostate Cancer 25; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason</p>										

Schwere Organschädigung

Der pU legt in seinem Dossier Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt schwere Organschädigung zum 2. Datenschnitt (17.04.2024) vor. Der Endpunkt ist operationalisiert als die Zeit bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

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

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

Bei dem Endpunkt handelt es sich um eine Teilkomponente des kombinierten Endpunkts MOD-PFS, operationalisiert über die Zeit bis zum Auftreten einer schweren Organschädigung, einer hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes. Eine hämatologische Krankheitsprogression liegt vor, wenn ≥ 1 der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- von einem CHR ausgehend: anomales freie Leichtketten-Ratio (Verdopplung der Leichtketten)
- von einem CHR, sehr gutem partiellen Ansprechen (VGPR) oder partiellem Ansprechen (PR) ausgehend: Zunahme des Serum-M-Proteins um 50 % auf einen absoluten Wert des Serum-M-Proteins $> 0,5$ g/dl oder Zunahme des Urin-M-Proteins um 50 % auf einen absoluten Wert des Urin-M-Proteins > 200 mg/Tag
- Zunahme der beteiligten freien Leichtketten um > 50 % auf > 100 mg/l

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Teilkomponenten schwere Organschädigung und Tod (Gesamtüberleben) als eigenständige patientenrelevante Endpunkte betrachtet. Der kombinierte Endpunkt MOD-PFS selbst wird nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da es sich bei der Teilkomponente hämatologische Krankheitsprogression um einen rein auf Laborparametern beruhenden Endpunkt handelt.

EORTC QLQ-C30

Der pU legt in seinem Dossier für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben durch den EORTC QLQ-C30, Responderanalysen über die Zeit bis zur erstmaligen Veränderung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Einzelitems des EORTC QLQ-OV28, -MY20 und -PR25

Der pU legt in seinem Dossier Ergebnisse zu den im Studienprotokoll präspezifizierten Einzelitems Kribbeln an Händen und Füßen aus dem EORTC QLQ-MY20, Völlegefühl im Magen / Bauch aus dem EORTC QLQ-OV28 und Schwellung der Beine oder Knöchel aus dem EORTC QLQ-PR25 vor. Im Studienprotokoll wird die Verwendung dieser Items mit der Publikation Lin 2015 zur Symptomatik bei AL-Amyloidose begründet [22]. Die Einzelitems wurden in der Erstbewertung im Jahr 2021 (Dossierbewertung A21-100 [4]) nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Auswahl der 3 Items durch den pU nicht nachvollziehbar begründet wurde und zum Zeitpunkt der damaligen Bewertung die EORTC die Verwendung von Einzelitems als Item-Liste nur in Verbindung mit dem EORTC QLQ-C30 und einem bereits validierten krankheitsspezifischen Zusatzmodul vorsah [23]. Mittlerweile ist die

Verwendung von Einzelitems laut der aktuellen Version der User Guidelines für die EORTC Item Library nicht mehr an das Vorhandensein eines Zusatzmoduls gebunden [24].

In der Publikation Lin 2015 wurden unter Einbindung von Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose zunächst 25 Symptome identifiziert, von denen der pU die 11 am häufigsten genannten als Kernsymptome heranzieht. Der pU beschreibt in Modul 4 A des jetzt vorliegenden Dossiers nachvollziehbar, dass 7 davon bereits durch den Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 abgedeckt werden. Auf die Symptome Taubheitsgefühl / Kribbeln, Ödeme im Oberkörper (Völlegefühl, aufgeblähter Bauch, geschwollene Arme oder Beine), Ödeme im Unterkörper (Schwellung der Knöchel und Füße) und Schwindel trifft dies nicht zu. Der pU hat aus der Item Library der EORTC für die Erhebung der 3 erstgenannten Symptome in der Planung der Studie ANDROMEDA die oben genannten Items Kribbeln an Händen und Füßen (EORTC QLQ-MY20), Völlegefühl im Magen / Bauch (EORTC QLQ-OV28) und Schwellung der Beine oder Knöchel (EORTC QLQ-PR25) ausgewählt. Ein weiteres in Lin 2015 genanntes Symptom (Schwindelgefühl) wurde vom pU nicht herangezogen, da es sich laut dessen Aussage in Modul 4 A um ein unspezifisches Symptom handle, das nicht auf die Amyloidose zurückzuführen sei. Vor dem Hintergrund, dass der pU die Auswahl der Items im Dossier im Gegensatz zum Dossier der Erstbewertung [25] nachvollziehbar begründet und die Verwendung von Einzelitems nicht mehr zwangsläufig an das Vorhandensein eines Zusatzmoduls geknüpft ist, werden sie abweichend vom Vorgehen in der Erstbewertung A21-100 in der vorliegenden Bewertung herangezogen.

Allgemeine Anmerkung zu vorgelegten Responderanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten

Für die Endpunkte der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit dem EORTC QLQ-C30, den EORTC-QLQ-Einzelitems, dem SF-36 und der EQ-5D VAS erhoben wurden, legt der pU Responderanalysen über die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und über die Zeit bis zur 1. Verbesserung vor. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs, und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes relevant.

Nebenwirkungen

Gemäß Studienprotokoll wurden Progressionsereignisse der systemischen AL-Amyloidose nicht als UEs erhoben. Angaben zur Definition der nicht erhobenen Progressionsereignisse liegen nicht vor.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs legt der pU in Modul 4 A sowohl Auswertungen zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten als auch ≥ 1 Wirkstoffkomponente vor. Es werden die Auswertung zum Abbruch von ≥ 1 Wirkstoffkomponente herangezogen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Wirkstoffkomponente führt, relevant ist.

Periphere Neuropathien (HLT, UEs)

Für den Endpunkt periphere Neuropathien legt der pU in Modul 4 A sowohl Auswertungen zu peripheren Neuropathien ohne Schweregrad als auch mit einem CTCAE-Grad ≥ 2 vor. Von Interesse sind patientenrelevante, symptomatische periphere Neuropathien, dies sind Neuropathien mit einem CTCAE-Grad ≥ 2 .

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Vcd vs. Vcd

Studie	Endpunkte										
	Studienebene	Gesamtüberleben	Schwere Organschädigung ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ Einzelitems ^b)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, SF-36)	SUEs	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs ^d	Periphere Neuropathien (HLT, UEs) ^e	Weitere spezifische UEs ^f
ANDROMEDA	N	N	H ^g	H ^{h, i}	H ^{h, i}	H ^{h, i}	H ^g	H ^g	H ^{g, j}	H ^{g, h}	H ^{g, k}
<p>a. definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ klinische Manifestation des Herzversagens, definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems oder einer intraaortalen Ballonpumpe ▫ klinische Manifestation des Nierenversagens, definiert als Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation) <p>b. betrachtet werden die Einzelitems Kribbeln an Händen und Füßen aus dem EORTC QLQ-MY20, Völlegefühl im Bauch / Magen aus dem EORTC QLQ-OV28 und Schwellung der Beine oder Knöchel aus dem EORTC QLQ-PR25</p> <p>c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>d. Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>e. operationalisiert als symptomatische periphere Neuropathien (CTCAE-Grad ≥ 2)</p> <p>f. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Hypokaliämie (PT, schwere UEs [operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3])</p> <p>g. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>h. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>i. Unterschied in den Erhebungsabständen zwischen den Behandlungsarmen</p> <p>j. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch</p> <p>k. nur für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs): fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HLT: High Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire – Ovarian Cancer 28; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire – Prostate Cancer 25; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; Vcd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason</p>											

Mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen anderen Endpunkten als hoch bewertet. Die jeweiligen Gründe für ein hohes Verzerrungspotenzial werden im Folgenden beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt schwere Organschädigung wird als hoch bewertet. Der Endpunkt ist eine Teilkomponente des kombinierten Endpunkts MOD-PFS, definiert als Auftreten einer schweren Organschädigung, einer hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes. Für den Endpunkt MOD-PFS ist eine Nachbeobachtung bis zum Eintreten des 1. Ereignisses einer der 3 Komponenten geplant. Damit bricht die Nachbeobachtung für die Komponente schwere Organschädigung frühzeitig ab, falls zuvor eine hämatologische Krankheitsprogression aufgetreten ist. Aus diesem Grund liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie den Endpunkten der Symptomatik (EORTC QLQ-C30-Symptomskalen und EORTC QLQ-Einzelitems) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen sowie Skala zum globalen Gesundheitsstatus, SF-36) wird jeweils als hoch bewertet. Grund ist die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Ein weiterer Aspekt ist der sich im Studienverlauf zwischen den Behandlungsarmen ergebende Unterschied in den Erhebungsabständen der patientenberichteten Endpunkte. Dies wird nachfolgend beschrieben.

Erhebungen zu den patientenberichteten Endpunkten waren wie folgt geplant:

- Zyklus 1 bis 6, jeweils an Tag 1
- ab Zyklus 7: alle 8 Wochen (nur im Daratumumab + VCD-Arm), jeweils an Tag 1
- 30 Tage nach Behandlungsende
- zum Start einer nachfolgenden Therapie
- alle 6 Monate bis zum Erreichen des Endpunkts MOD-PFS (maximal bis insgesamt 200 MOD-PFS Ereignisse erreicht sind)
- 16 Wochen und 32 Wochen nach Erreichen des Endpunkts MOD-PFS

Die geplante Behandlungsdauer beträgt 24 Zyklen im Interventions- und 6 Zyklen im Vergleichsarm. In den ersten 6 Zyklen erfolgen die Erhebungen, falls die Medikation nicht frühzeitig abgebrochen wurde, in beiden Studienarmen an Tag 1 eines jeden Zyklus. Aufgrund der unterschiedlich geplanten Behandlungsdauer ergeben sich gemäß Studienprotokoll spätestens ab Zyklus 8 im Vergleichsarm größere Abstände zwischen den Erhebungen als im Interventionsarm: ab Zyklus 7 wird im Interventionsarm alle 8 Wochen, dagegen im Vergleichsarm zunächst 30 Tage nach der letzten Medikation (entspricht dem Beginn des Zyklus 7, wenn die Medikation nicht frühzeitig abgebrochen wurde) und dann nur alle 6 Monate bis zur Krankheitsprogression erhoben. Hierdurch kann eine Verschlechterung, die als Operationalisierung in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen wird, im

Vergleichsarm möglicherweise erst deutlich später als im Interventionsarm festgestellt oder sogar übersehen werden.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen werden jeweils als hoch verzerrt bewertet. In die Analysen der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen gehen alle Ereignisse ein, die bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Anti-Plasmazelltherapie auftraten. Aufgrund der unterschiedlich geplanten Behandlungsdauer (24 Zyklen versus 6 Zyklen) gehen bei einer Zyklusdauer von 28 Tagen im Interventionsarm Ereignisse bis etwa 2 Jahre und im Vergleichsarm Ereignisse nur bis etwa 7 Monate nach Behandlungsbeginn ein. Aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Zudem wird für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und die spezifischen UEs Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) und periphere Neuropathien (UEs) aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Daratumumab + VCd gegenüber VCd bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte in der Studie ANDROMEDA sind in I Anhang B dargestellt. Für die UE-Endpunkte liegen ausschließlich die Kaplan-Meier-Kurven zum 2. Datenschnitt (17.04.2024) vor. Da jedoch zum finalen Datenschnitt keine weiteren Erhebungen hinzukommen, werden die Kaplan-Meier-Kurven zum 2. Datenschnitt (17.04.2024) dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs finden sich in I Anhang C.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Daratumumab + VCd vs. VCd HR [95 %-KI] ^a ; p- Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ANDROMEDA,					
Mortalität (Datenschnitt 15.11.2024)					
Gesamtüberleben	195	n. e. 47 (24,1)	193	n. e. 67 (34,7)	0,62 [0,42; 0,90]; 0,011
Morbidität (Datenschnitt 17.04.2024)					
schwere Organschädigung ^c	195	n. e. 3 (1,5)	193	n. e. 11 (5,7)	0,22 [0,06; 0,79]; 0,011
klinische Manifestation des Herzversagens definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems, oder einer intraaortalen Ballonpumpe	195	n. e. 1 (0,5) ^d	193	n. e. 1 (0,5) ^d	–
klinische Manifestation des Nierenversagens definiert als Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation)	195	n. e. 2 ^e (1,0) ^d	193	n. e. 10 (5,2) ^d	–

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Daratumumab + VCd vs. VCd HR [95 %-KI] ^a ; p- Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^{f, g})					
Fatigue	195	2,14 [1,94; 3,71] 122 (62,6)	193	1,94 [1,87; 2,83] 128 (66,3)	0,81 [0,63; 1,04]; 0,100
Übelkeit und Erbrechen	195	29,21 [9,43; n. b.] 82 (42,1)	193	40,80 [4,83; n. b.] 78 (40,4)	0,87 [0,64; 1,19]; 0,390
Schmerzen	195	3,98 [2,86; 7,42] 130 (66,7)	193	3,81 [2,86; 5,16] 106 (54,9)	1,09 [0,84; 1,42]; 0,516
Dyspnoe	195	29,04 [12,98; n. b.] 84 (43,1)	193	3,81 [2,79; 6,37] 95 (49,2)	0,71 [0,53; 0,97]; 0,029
Schlaflosigkeit	195	4,67 [3,02; 18,69] 107 (54,9)	193	4,60 [2,89; 15,80] 99 (51,3)	1,00 [0,76; 1,33]; 0,984
Appetitverlust	195	9,27 [4,47; 22,64] 99 (50,8)	193	5,78 [3,75; 15,84] 93 (48,2)	0,92 [0,69; 1,23]; 0,580
Verstopfung	195	n. e. 56 (28,7)	193	n. e. 51 (26,4)	1,01 [0,75; 1,34]; 0,969
Diarrhö	195	7,85 [4,67; 49,74] 99 (50,8)	193	6,44 [3,81; 14,65] 93 (48,2)	0,92 [0,68; 1,23]; 0,565
Symptomatik (EORTC QLQ Einzelitems ^h – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^{f, g})					
Kribbeln an Händen und Füßen	195	13,08 [8,77; 60,06] 87 (44,6)	193	11,07 [4,73; 29,93] 88 (45,6)	0,83 [0,62; 1,13]; 0,236
Völlegefühl im Bauch / Magen	195	3,88 [2,23; 9,27] 114 (58,5)	193	2,86 [1,94; 3,75] 113 (58,5)	0,89 [0,68; 1,16]; 0,382
Schwellung der Beine oder Knöchel	195	7,20 [3,06; 34,14]; 96 (49,2)	193	4,63 [2,89; 28,58] 92 (47,7)	0,99 [0,74; 1,32]; 0,932
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^{g, i})	195	17,61 [4,96; 59,17] 90 (46,2)	193	6,24 [3,75; n. b.] 86 (44,6)	0,93 [0,68; 1,26]; 0,627

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Daratumumab + VCd vs. VCd HR [95 %-KI] ^a ; p- Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 17.04.2024)					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^{g, i})					
globaler Gesundheitsstatus	195	4,70 [2,96; 7,42] 107 (54,9)	193	2,89 [2,37; 3,78] 114 (59,1)	0,82 [0,63; 1,08]; 0,158
körperliche Funktion	195	4,73 [2,83; 17,02] 112 (57,4)	193	3,75 [2,83; 4,76] 109 (56,5)	0,86 [0,66; 1,13]; 0,279
Rollenfunktion ^k	195	2,69 [1,94; 4,60] 122 (62,6)	193	2,83 [1,97; 3,68] 122 (63,2)	0,88 [0,68; 1,13]; 0,315
emotionale Funktion	195	47,70 [16,69; n. b.] 76 (39,0)	193	12,22 [4,21; 58,58] 82 (42,5)	0,78 [0,57; 1,08]; 0,135
kognitive Funktion	195	5,58 [4,14; 9,23] 114 (58,5)	193	3,81 [2,83; 4,76] 111 (57,5)	0,85 [0,65; 1,11]; 0,222
soziale Funktion	195	2,79 [1,94; 3,09] 125 (64,1)	193	2,86 [1,97; 3,75] 114 (59,1)	1,09 [0,84; 1,41]; 0,521
SF-36 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^{g, l})					
körperlicher Summenscore (PCS)	195	64,39 [32,23; n. b.] 74 (37,9)	193	24,21 [4,73; 59,70] 79 (40,9)	0,77 [0,55; 1,06]; 0,106
psychischer Summenscore (MCS)	195	14,92 [8,12; 54,87] 88 (45,1)	193	28,62 [6,21; n. b.] 78 (40,4)	1,04 [0,77; 1,42]; 0,788
Nebenwirkungen (Datenschnitt 15.11.2024)					
UEs (ergänzend dargestellt)	193	0,10 [0,07; 0,13] 190 (98,4)	188	0,18 [0,10; 0,26] 185 (98,4)	–
SUEs	193	n. e. [9,43; n. b.] 91 (47,2)	188	n. e. 68 (36,2)	1,01 [0,73; 1,41]; 0,934
schwere UEs ^m	193	3,61 [2,40; 4,86] 126 (65,3)	188	3,48 [2,53; 4,40] 114 (60,6)	1,01 [0,78; 1,32]; 0,909
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	193	n. e. 22 (11,4)	188	n. e. 17 (9,0)	1,04 [0,54; 2,01]; 0,895
periphere Neuropathie (HLT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 2])	193	n. e. 28 (14,5)	188	n. e. 20 (10,6)	0,98 [0,54; 1,78]; 0,943
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	193	14,85 [6,50; n. b.] 97 (50,3)	188	n. e. 42 (22,3)	2,00 [1,37; 2,92]; < 0,001
Hypokaliämie (PT, schwere UEs ^m)	193	n. e. 4 (2,1)	188	n. e. 10 (5,3)	0,27 [0,07; 0,997]; 0,0495

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Daratumumab + VCd vs. VCd HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl < 60 ml/min vs. CrCl ≥ 60 ml/min)</p> <p>b. Log-rank-Test stratifiziert nach Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl < 60 ml/min vs. CrCl ≥ 60 ml/min).</p> <p>c. definiert als: Klinische Manifestation des Herzversagens definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems (LVAD) oder einer intra-aortalen Ballonpumpe (IABP) und klinische Manifestation des Nierenversagens definiert als Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation)</p> <p>d. eigene Berechnung der Prozentwerte</p> <p>e. Es liegen diskrepante Angaben in Modul 4 A und Modul 5 vor; dargestellt werden die Zahlen aus Modul 5.</p> <p>f. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>g. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patientinnen und Patienten, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Patientinnen und Patienten mit einem Ereignis gewertet.</p> <p>h. aus den krankheitsspezifischen Modulen EORTC QLQ-MY20 (Kribbeln an Händen und Füßen), EORTC QLQ-OV28 (Völlegefühl im Bauch / Magen), EORTC QLQ-PR25 (Schwellung der Beine oder Knöchel)</p> <p>i. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>j. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>k. Es liegen zur Skala Rollenfunktion z. T. diskrepante Angaben in Modul 4 A und Modul 5 (Zusatzanalysen) vor; dargestellt werden die Zahlen aus Modul 5.</p> <p>l. Eine Abnahme des PCS um ≥ 9,4 Punkte bzw. des MCS um ≥ 9,6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1 für PCS und 5,8 bis 69,9 für MCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [26]. Zu den Subskalen des SF-36v2 liegen keine Responderanalysen vor.</p> <p>m. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Daratumumab + VCd vs. VCd HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AL: Amyloidogene freie Leichtketten; CrCl: Kreatinin-Clearance; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HLT: High Level Term; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MY20: Multiple Myeloma 20; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OV28: Ovarian Cancer 28; PR25: Prostate Cancer 20; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: statistischer Analyseplan; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 3.2).

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zum finalen Datenschnitt vom 15.11.2024 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Morbidität

Schwere Organschädigung

Für den kombinierten Endpunkt schwere Organschädigung, bestehend aus klinischer Manifestation des Herzversagens und klinischer Manifestation des Nierenversagens, zeigt sich zum 2. Datenschnitt vom 17.04.2024 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd. Die Ergebnisse werden insbesondere durch die Komponente klinische Manifestation des Nierenversagens beeinflusst. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe (erhoben mit dem EORTC QLQ-C30) liegt in der Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zum 2. Datenschnitt vom 17.04.2024 ein statistisch

signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd vor. Das Ausmaß des Effekts ist jedoch für diesen Endpunkt nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö (erhoben mit dem EORTC QLQ-C30) liegt in der Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zum 2. Datenschnitt vom 17.04.2024 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-Einzelitems

Kribbeln an den Händen und Füßen (EORTC QLQ-MY20), Völlegefühl im Bauch / Magen (EORTC QLQ-OV28) und Schwellung der Beine oder Knöchel (EORTC QLQ-PR25)

Für die Endpunkte Kribbeln an den Händen und Füßen (EORTC QLQ-MY20), Völlegefühl im Bauch / Magen (EORTC QLQ-OV28) und Schwellung der Beine oder Knöchel (EORTC QLQ-PR25) liegt zum 2. Datenschnitt vom 17.04.2024 in der Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegt in der Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zum 2. Datenschnitt vom 17.04.2024 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegt in der Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zum 2. Datenschnitt vom 17.04.2024 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich

jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

SF-36

Für den körperlichen Summenscore (PCS) und den psychischen Summenscore (MCS), gemessen anhand des SF-36, zeigt sich in der Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zum 2. Datenschnitt vom 17.04.2024 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich zum finalen Datenschnitt vom 15.11.2024 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + VCd gegenüber VCd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich zum finalen Datenschnitt vom 15.11.2024 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + VCd gegenüber VCd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich zum finalen Datenschnitt vom 15.11.2024 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + VCd gegenüber VCd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

periphere Neuropathie (UEs)

Für den Endpunkt periphere Neuropathie (UEs) zeigt sich zum finalen Datenschnitt vom 15.11.2024 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + VCd gegenüber VCd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) zeigt sich zum finalen Datenschnitt vom 15.11.2024 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil

von Daratumumab + VCd. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Hypokaliämie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Hypokaliämie (schwere UEs) liegt zum finalen Datenschnitt vom 15.11.2024 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind die folgenden Subgruppenmerkmale relevant:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Herzbeteiligung (ja vs. nein)

In der vorliegenden Situation werden die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen jedoch als nicht interpretierbar eingeschätzt und nicht weiter betrachtet. Dies wird nachfolgend begründet:

Die betrachteten Subgruppenmerkmale sind Faktoren, die bei der Therapiewahl von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose von Bedeutung sind. In den jeweiligen Subgruppen, beispielsweise Patientinnen und Patienten mit höherem Alter oder Patientinnen und Patienten mit Herzbeteiligung, ist eine zusätzliche Unsicherheit bezüglich der Therapiewahl neben der bereits beschriebenen Unsicherheit hinsichtlich der in der Studie ANDROMEDA eingeschlossenen Patientenpopulation (siehe Abschnitt I 3.2) gegeben. So könnte potenziell bei einem Teil der Subgruppe ≥ 65 Jahre eher eine 2er-Kombination oder bei einem Teil der Subgruppe ohne Herzbeteiligung eher eine Therapie mit Lenalidomid als patientenindividuelle Therapie angezeigt sein [15,18]. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Situation ausschließlich die Gesamtpopulation der Studie ANDROMEDA betrachtet.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [27].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Für den nachfolgenden Endpunkt/die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser/diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist / sind. Für diesen Endpunkt / diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Symptomatik

Dyspnoe (EORTC QLQ-C30)

Es liegen für den Endpunkt Dyspnoe keine Informationen zur Zuordnung des Schweregrads vor, die zu einer Einordnung als schwerwiegend / schwer führen würden. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Der pU selbst nimmt im Dossier keine Zuordnung zu einer Endpunktkategorie vor.

Spezifische UEs

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

Nur 4 Patientinnen und Patienten mit Ereignis in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes hatten einen Schweregrad nach CTCAE von 3 oder 4, nur 2 Patientinnen oder Patienten ein entsprechendes SUE. Der Endpunkt wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + VCd vs. VCd Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität (Datenschnitt 15.11.2024)		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,62 [0,42; 0,90]; p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität (Datenschnitt 17.04.2024)		
schwere Organschädigung	n. e. vs. n. e. HR: 0,22 [0,06; 0,79]; p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Fatigue	2,14 vs. 1,94 HR: 0,81 [0,63; 1,04]; p = 0,100	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	29,21 vs. 40,80 HR: 0,87 [0,64; 1,19]; p = 0,390	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	3,98 vs. 3,81 HR: 1,09 [0,84; 1,42]; p = 0,516	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	29,04 vs. 3,81 HR: 0,71 [0,53; 0,97]; p = 0,029	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Schlaflosigkeit	4,67 vs. 4,60 HR: 1,00 [0,76; 1,33]; p = 0,984	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	9,27 vs. 5,78 HR: 0,92 [0,69; 1,23]; p = 0,580	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + VCd vs. VCd Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Verstopfung	n. e. vs. n. e. HR: 1,01 [0,75; 1,34]; p = 0,969	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	7,85 vs. 6,44 HR: 0,92 [0,68; 1,23]; p = 0,565	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ Einzelitems)		
Kribbeln an Händen und Füßen	13,08 vs. 11,07 HR: 0,83 [0,62; 1,13]; p = 0,236	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Völlegefühl im Bauch / Magen	3,88 vs. 2,86 HR: 0,89 [0,68; 1,16]; p = 0,382	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schwellung der Beine oder Knöchel	7,20 vs. 4,63 HR: 0,99 [0,74; 1,32]; p = 0,932	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	17,61 vs. 6,24 HR: 0,93 [0,68; 1,26]; p = 0,627	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 17.04.2024)		
EORTC QLQ-C30		
globaler Gesundheitsstatus	4,70 vs. 2,89 HR: 0,82 [0,63; 1,08]; p = 0,158	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	4,73 vs. 3,75 HR: 0,86 [0,66; 1,13]; p = 0,279	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	2,69 vs. 2,83 HR: 0,88 [0,68; 1,13]; p = 0,315	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	47,70 vs. 12,22 HR: 0,78 [0,57; 1,08]; p = 0,135	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + VCd vs. VCd Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
kognitive Funktion	5,58 vs. 3,81 HR: 0,85 [0,65; 1,11]; p = 0,222	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	2,79 vs. 2,86 HR: 1,09 [0,84; 1,41]; p = 0,521	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36		
körperlicher Summenscore (PCS)	64,39 vs. 24,21 HR: 0,77 [0,55; 1,06]; p = 0,106	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore (MCS)	14,92 vs. 28,62 HR: 1,04 [0,77; 1,42]; p = 0,788	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen (Datenschnitt 15.11.2024)		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,01 [0,73; 1,41]; p = 0,934	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere UEs	3,61 vs. 3,48 HR: 1,01 [0,78; 1,32]; p = 0,909	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,04 [0,54; 2,01]; p = 0,895	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
periphere Neuropathie (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,98 [0,54; 1,78]; p = 0,943	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	14,85 vs. n. e. HR: 2,00 [1,37; 2,92] HR: 0,5 [0,34; 0,73] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hypokaliämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,27 [0,07; 0,997]; p = 0,0495 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + VCd vs. VCd Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o) c. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ schwere Organschädigung: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Hypokaliämie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	–
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
UE: unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason	

In der Gesamtschau zeigen sich für Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben und für die Kategorie schwere / schwerwiegende Symptome ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Weiterhin liegt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit geringem Ausmaß vor. In der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß. Der negative Effekt mit beträchtlichem Ausmaß in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen stellt die positiven Effekte nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die eine VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzens von Daratumumab + VCd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab mit VCd im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Daratumumab + VCd – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt ^b	Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ^c (VCd)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Diese Fragestellung ergibt sich in Abgrenzung zu anderen Optionen der patientenindividuellen Therapie bei neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose (siehe Dossierbewertung A21-100 [4]). Für die Behandlung der AL-Amyloidose sind außer Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Im Rahmen einer klinischen Studie wurden in A21-100 für die patientenindividuelle Therapie verschiedene Therapie-Kombinationen als geeignete Komparatoren erachtet, darunter VCd. Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie war dabei im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patientinnen und Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT umfasst. Diese konnte sofort oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein. Vom Anwendungsgebiet sind grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine sofortige ASZT infrage kommt.</p> <p>c. Neben Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason sind in der vorliegenden Indikation keine weiteren Arzneimittel zugelassen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist in diesem Zusammenhang bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Der G-BA weist darauf hin, dass der Einsatz von Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason medizinisch notwendig ist. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Hinblick auf die zu bewertende Patientengruppe als Therapiestandard.</p> <p>ASZT: autologe Stammzelltransplantation; AL-Amyloidose: Leichtketten-Amyloidose; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason) [online]. 2022 [Zugriff: 05.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8183/2022-01-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-715_TrG.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason) [online]. 2022 [Zugriff: 05.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5236/2022-01-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-715_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (systemische Leichtketten-Amyloidose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4976/2021-08_01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-715.pdf.
5. Janssen Research & Development. Clinical Study Report. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared with CyBorD in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis. Protocol: 54767414AMY3001 Phase: 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 09 September 2024. 2024.
6. Johnson & Johnson. Zusatzanalysen 54767414AMY3001 - 2. Datenschnitt. 2025.
7. Janssen-Cilag International. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis [online]. 2024 [Zugriff: 28.03.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511967-26-00>.

8. Janssen Research & Development. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared to CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic Amyloid Light-chain (AL) Amyloidosis [online]. 2025 [Zugriff: 28.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03201965>.
9. Janssen-Cilag International. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis [online]. [Zugriff: 28.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001737-27.
10. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med* 2021; 385(1): 46-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631>.
11. Kumar S, Dispenzieri A, Bhutani D et al. Impact of cytogenetic abnormalities on treatment outcomes in patients with amyloid light-chain amyloidosis: subanalyses from the ANDROMEDA study. *Amyloid* 2023; 30(3): 268-278. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2164488>.
12. Minnema MC, Dispenzieri A, Merlini G et al. Outcomes by Cardiac Stage in Patients With Newly Diagnosed AL Amyloidosis: Phase 3 ANDROMEDA Trial. *JACC CardioOncol* 2022; 4(4): 474-487. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2022.08.011>.
13. Sanchorawala V, Palladini G, Minnema MC et al. Health-related quality of life in patients with light chain amyloidosis treated with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone +/- daratumumab: Results from the ANDROMEDA study. *Am J Hematol* 2022; 97(6): 719-730. <https://doi.org/10.1002/ajh.26536>.
14. Suzuki K, Wechalekar AD, Kim K et al. Daratumumab plus bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in Asian patients with newly diagnosed AL amyloidosis: subgroup analysis of ANDROMEDA. *Ann Hematol* 2023; 102(4): 863-876. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05090-z>.
15. National Comprehensive Cancer Network. Systemic Light Chain Amyloidosis; Version 2.2025; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [online]. 2025 [Zugriff: 30.04.2025]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1467>.
16. Johnson & Johnson. DARZALEX 1800 mg Injektionslösung [online]. 04.2025 [Zugriff: 30.04.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose); Leitlinie [online]. 2022 [Zugriff: 07.03.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@@raw/pdf/index.pdf?download=1&filename=amyloidose-leichtketten-al-amyloidose.pdf>.
18. Hasib Sidiqi M, Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021. Blood Cancer J 2021; 11(5): 90. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00483-7>.
19. 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(1): 3-17. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2093635>.
20. Tumorzentrum Oberösterreich. Leitlinie AL-Amyloidose; Medizinische Leitlinie [online]. 2022 [Zugriff: 17.04.2025]. URL: https://www.tumorzentrum.at/fileadmin/user_upload/20220628_Leitlinie_AL-Amyloidose.pdf.
21. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2024 update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol 2024; 99(2): 309-324. <https://doi.org/10.1002/ajh.27177>.
22. Lin HM, Seldin D, Hui AM et al. The patient's perspective on the symptom and everyday life impact of AL amyloidosis. Amyloid 2015; 22(4): 244-251. <https://doi.org/10.3109/13506129.2015.1102131>.
23. Eortc. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAQ - EORTC - Quality of Life [online]. 2021 [Zugriff: 13.07.2021]. URL: <https://qol.eortc.org/faq/>.
24. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC Quality Of Life Group Item Library User Guidelines; First Edition [online]. 2022 [Zugriff: 28.04.2025]. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2022/10/EORTC-Item-Library-User-Guidelines.pdf>.
25. Janssen-Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Daratumumab (Darzalex); Modul 4 A [online]. 2021 [Zugriff: 07.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4975/2021_07_20_Modul4A_Daratumumab.pdf.
26. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd edition). Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated. 2011.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Daratumumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(daratumumab OR humax-CD38) AND Amyloidosis [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(daratumumab* OR humax-CD38 OR humaxCD38 OR (humax CD38)) AND Amyloidosis*

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Amyloidosis [Contain all of these terms] daratumumab, humax-CD38, humaxCD38 [Contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Mortalität

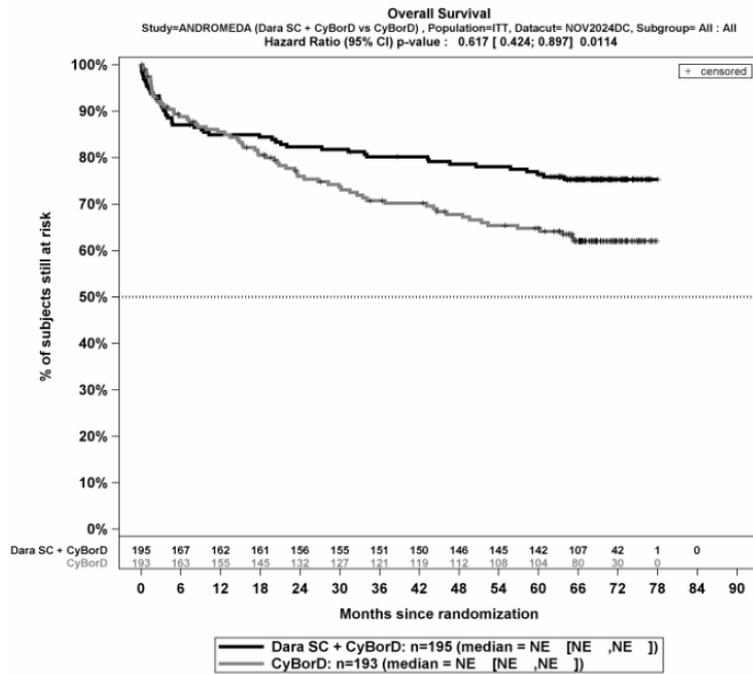


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 15.11.2024)

I Anhang B.2 Morbidität

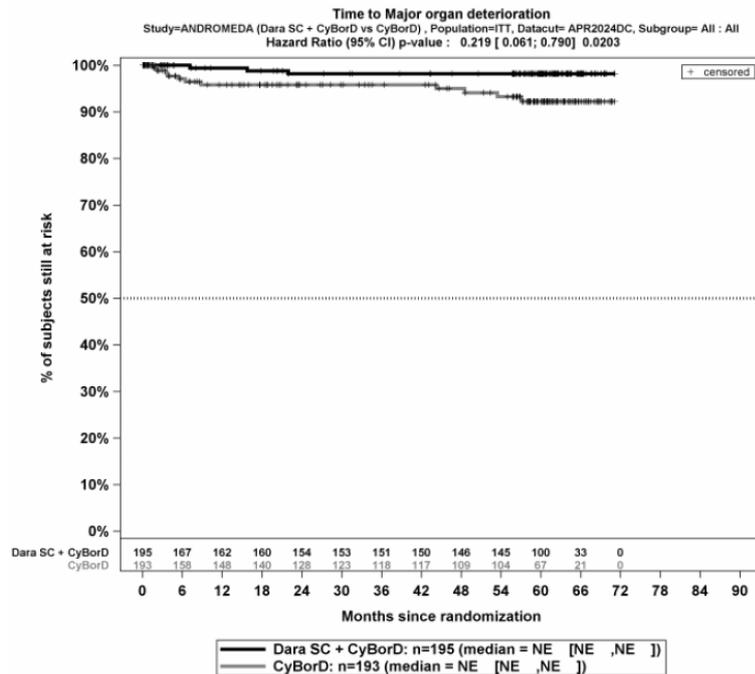


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Organschädigung, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

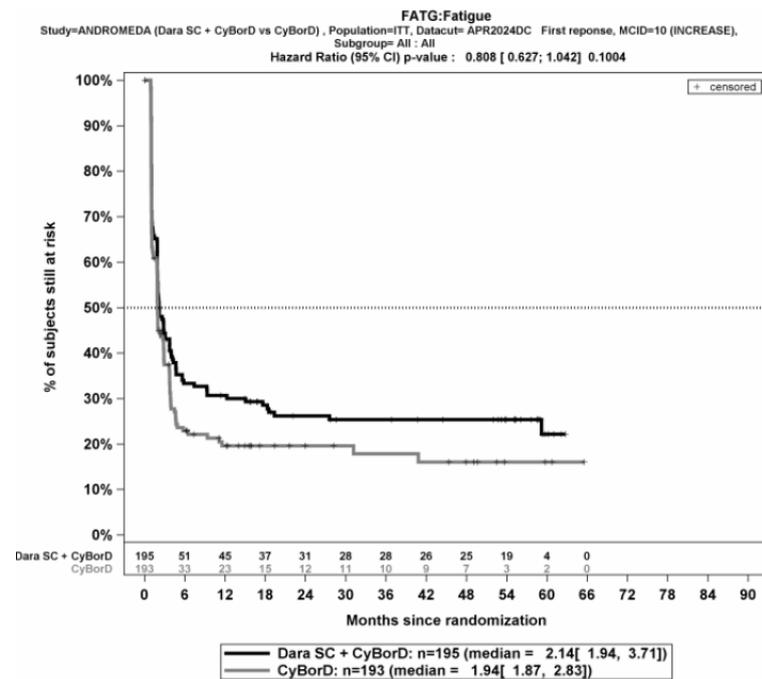


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

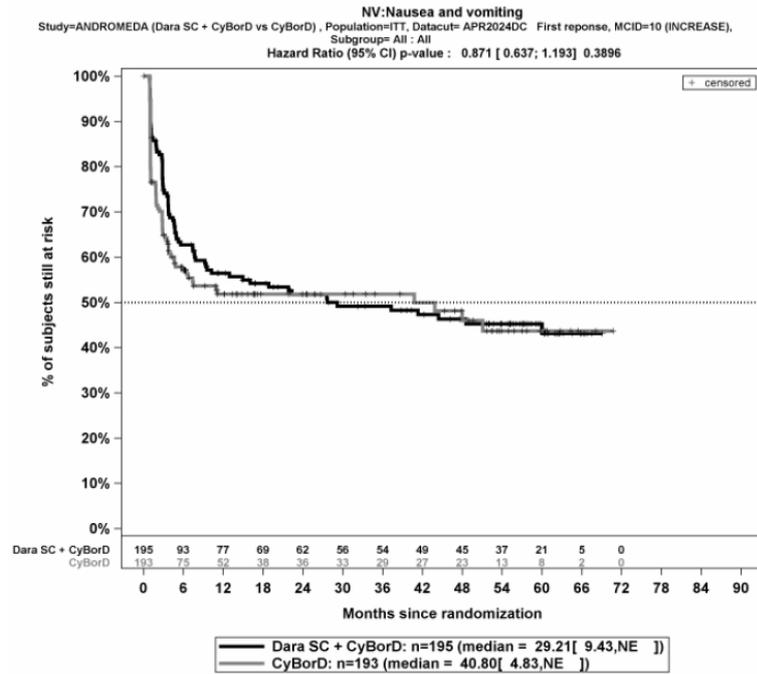


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

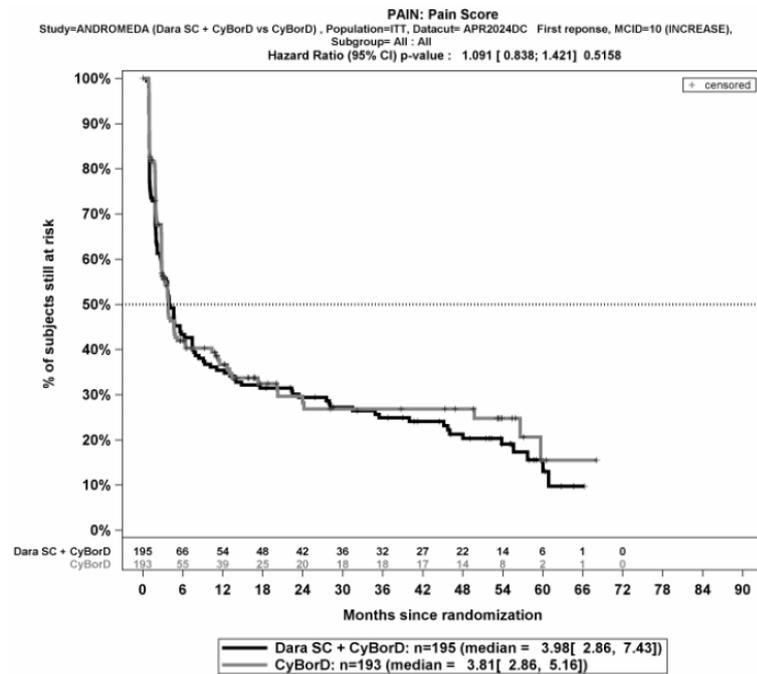


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

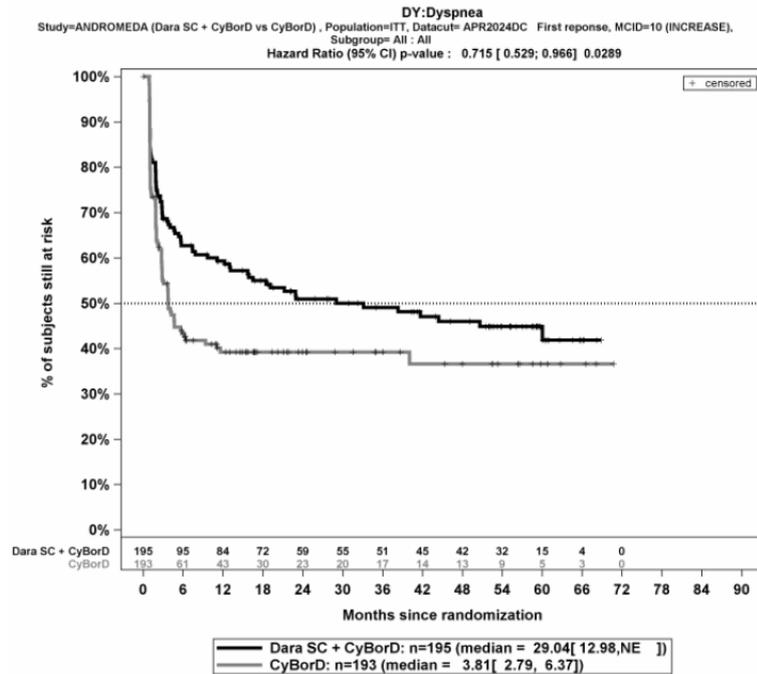


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

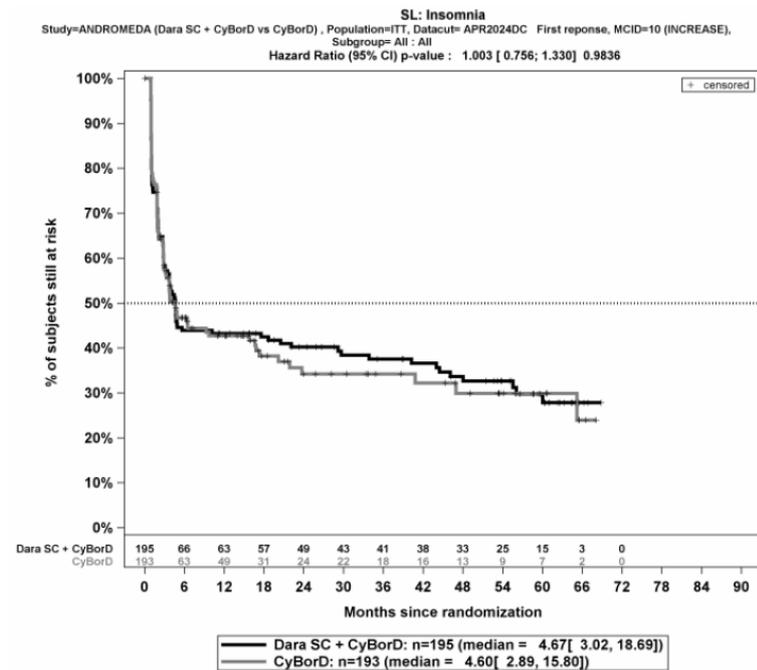


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

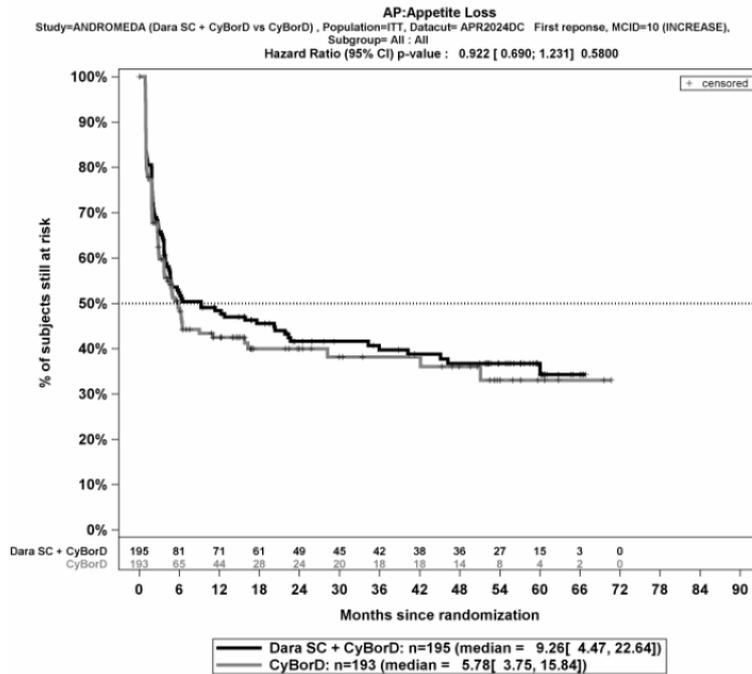


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

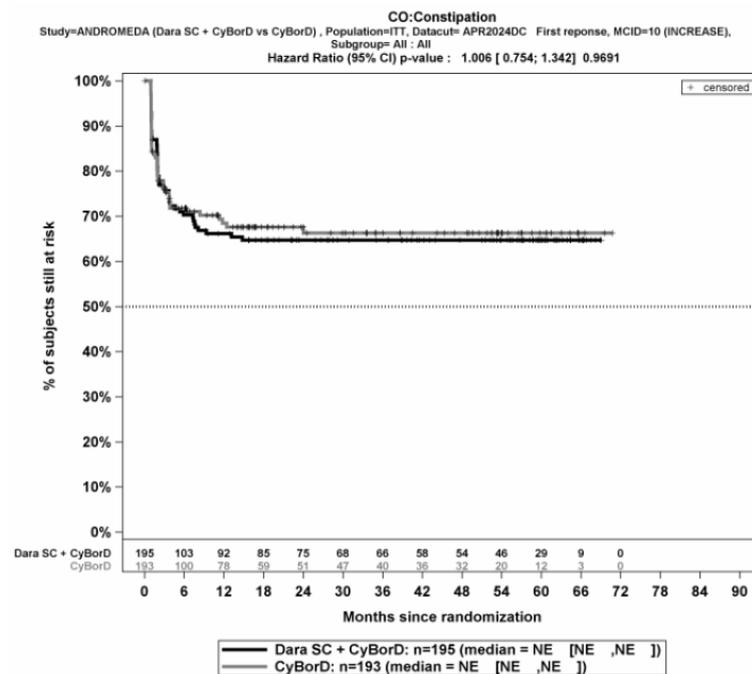


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

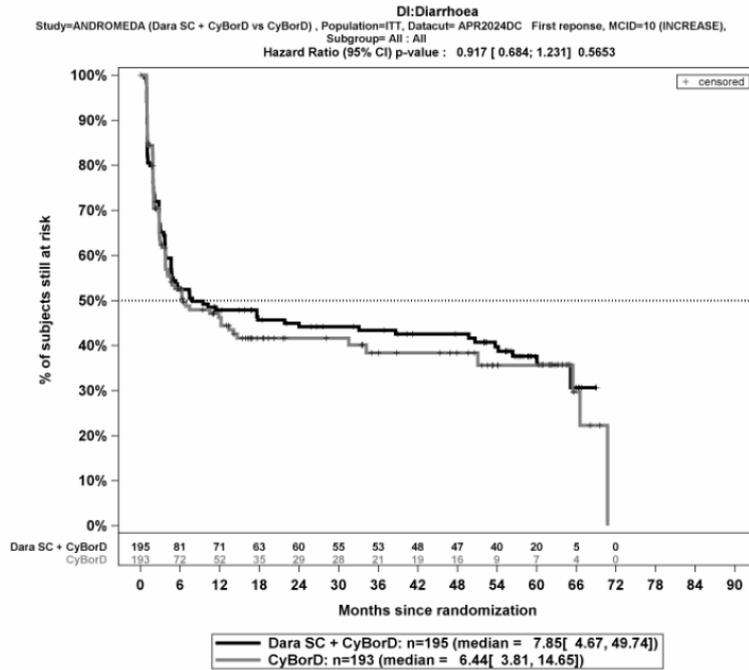


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

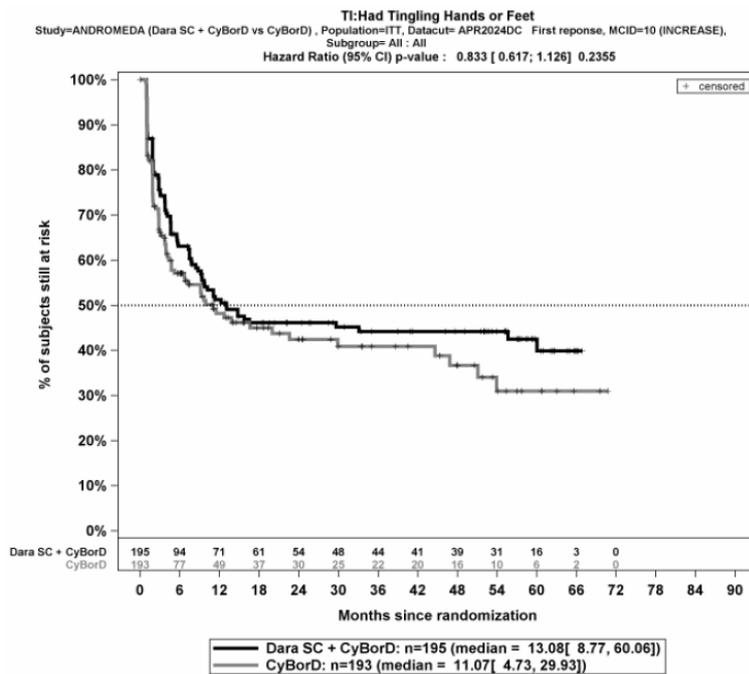


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kribbeln an Händen und Füßen (EORTC QLQ-MY20), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

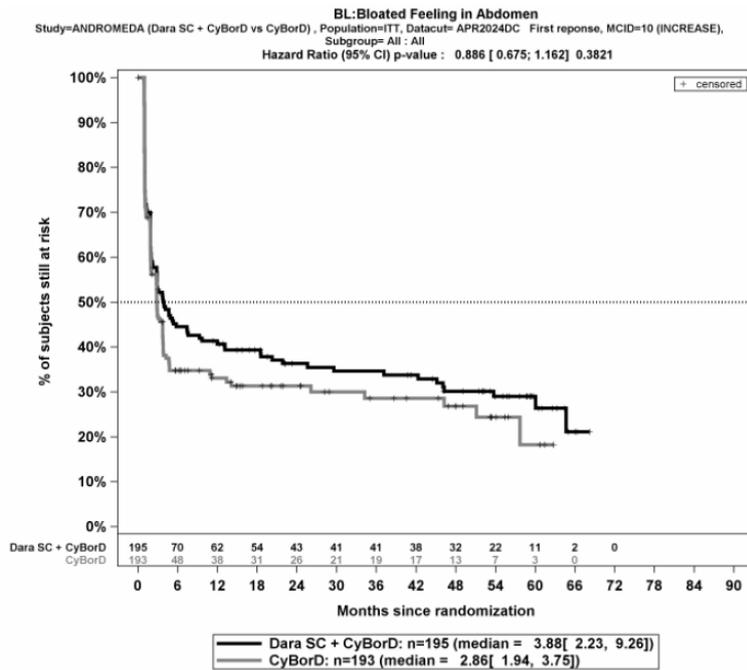


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Völlegefühl im Bauch / Magen (EORTC QLQ- OV28), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

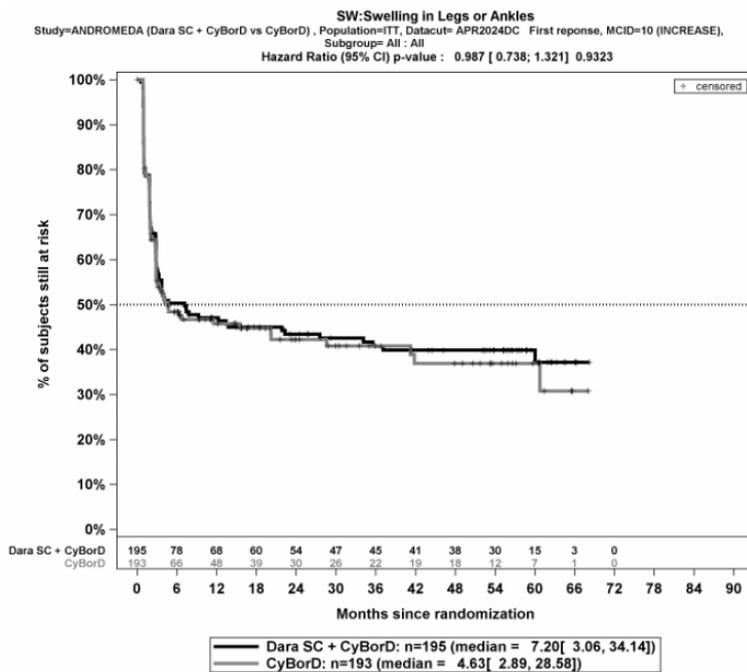


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwellung der Beine oder Knöchel (EORTC QLQ-PR25), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

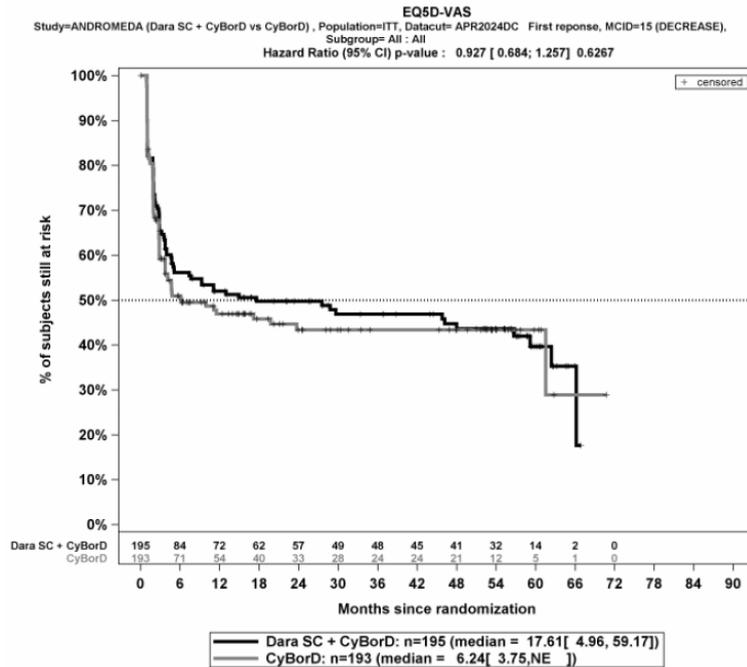


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

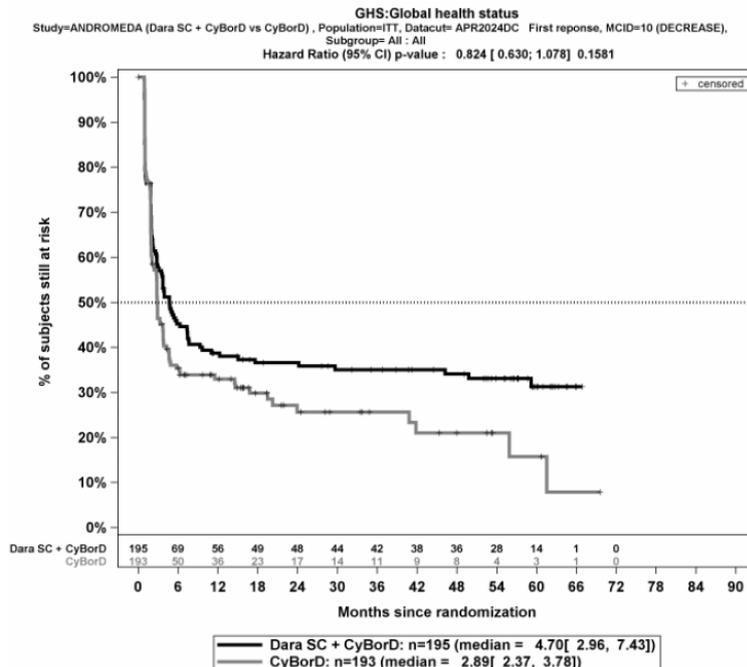


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

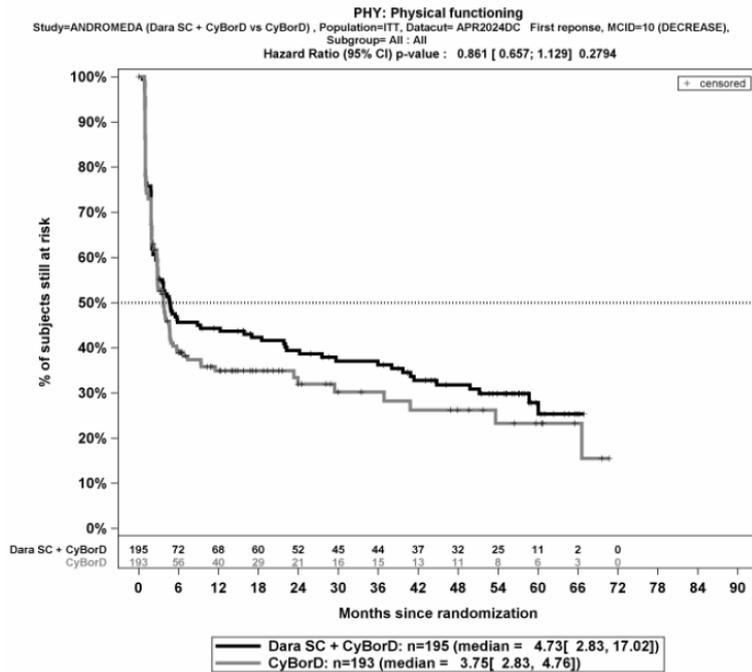


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

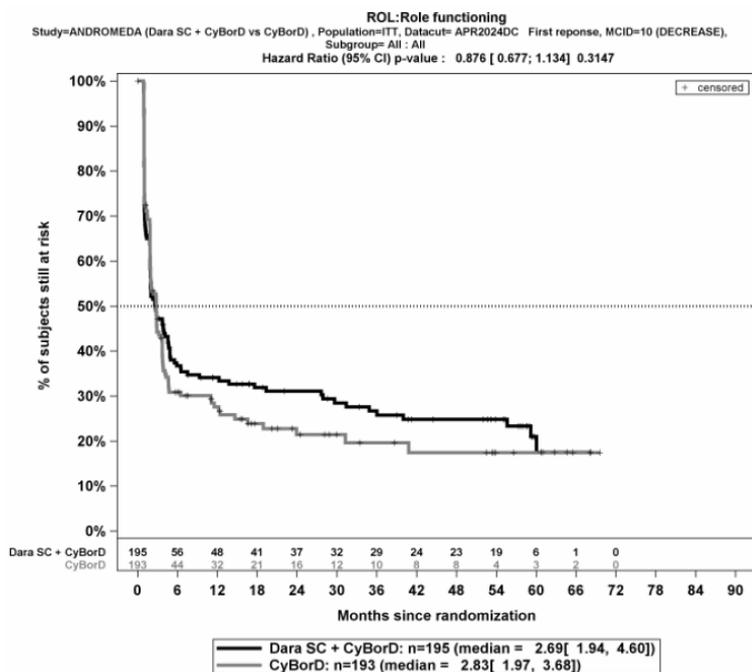


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

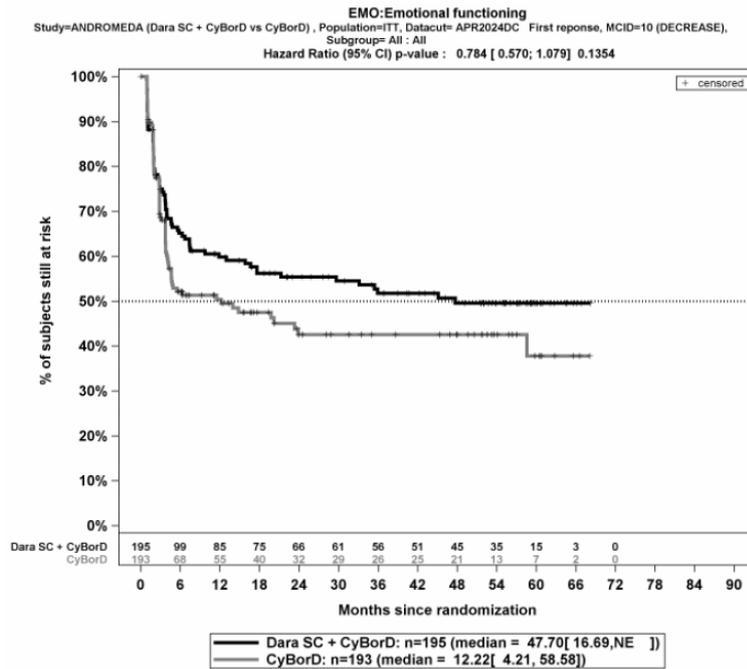


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

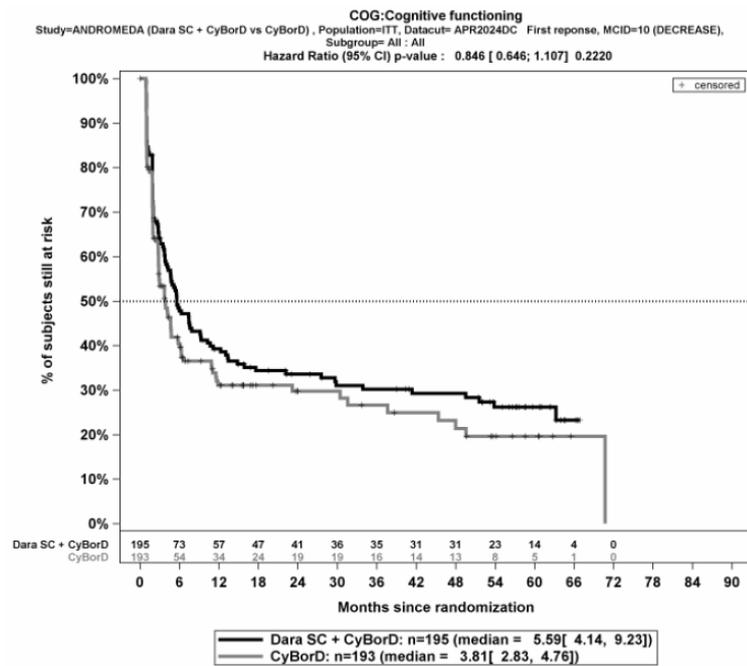


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

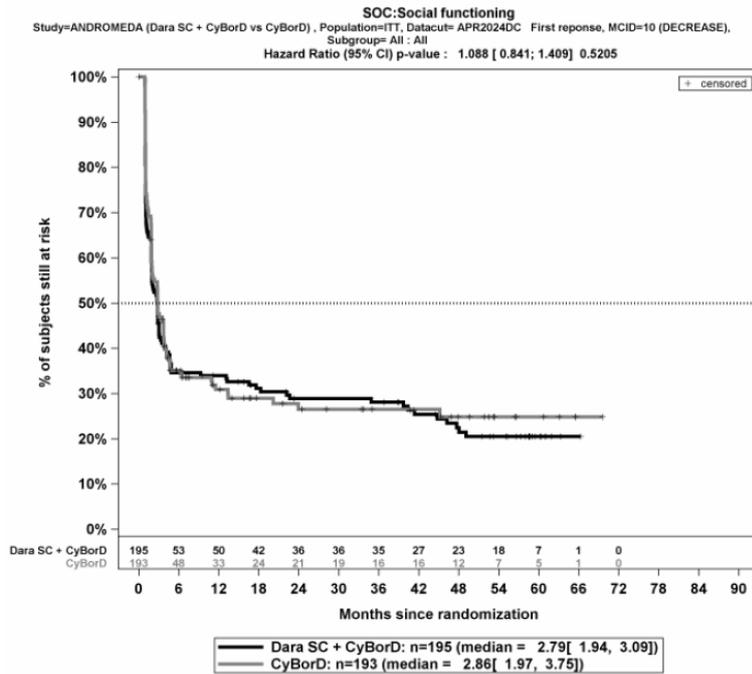


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

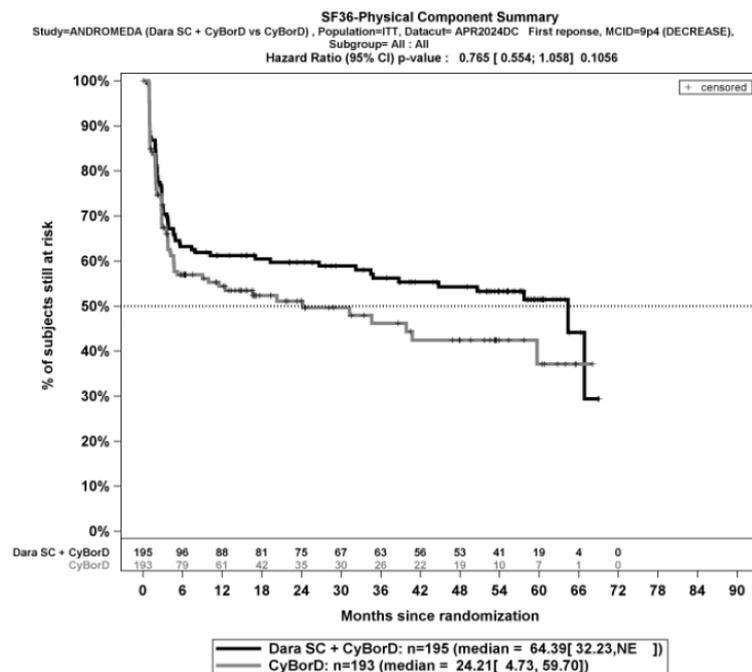


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher Summenscore des SF-36 [PCS]), erstmalige Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

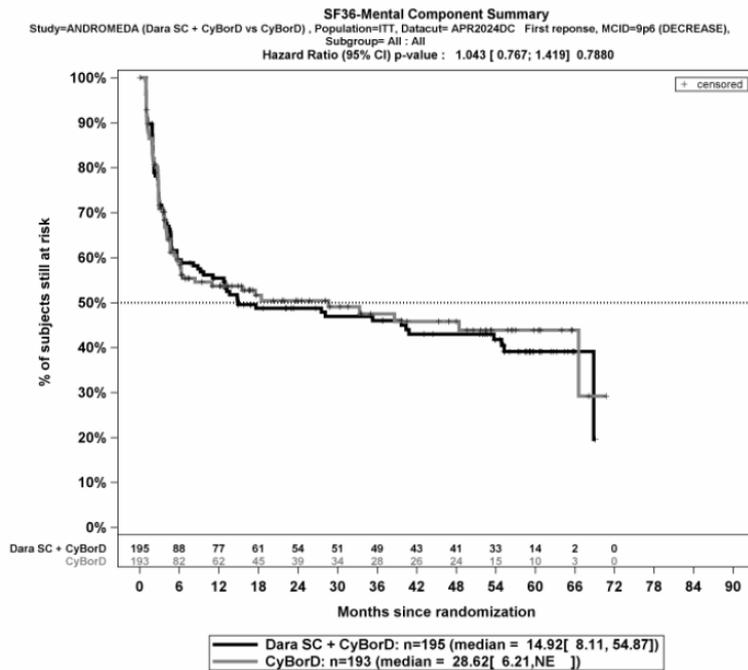


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (psychischer Summenscore des SF-36 [PCS]), erstmalige Verschlechterung um $\geq 9,6$ Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

I Anhang B.4 Nebenwirkungen

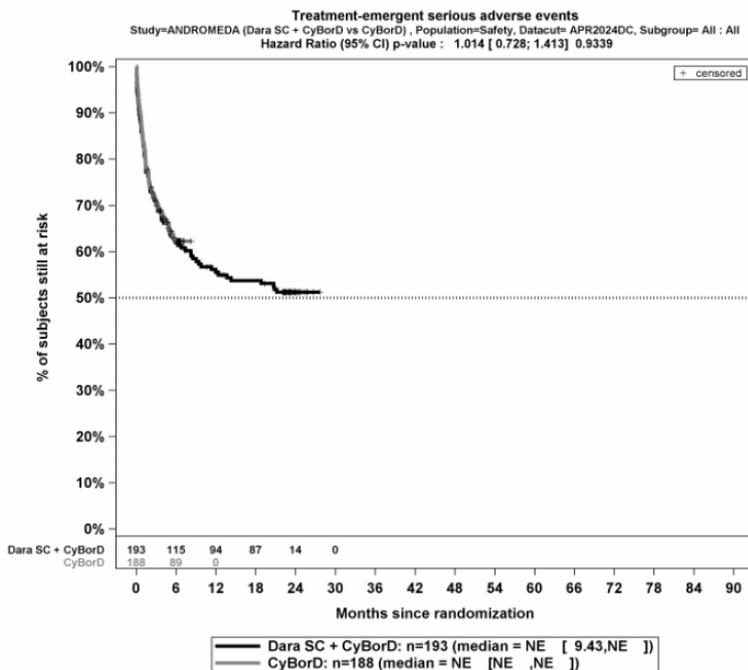


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

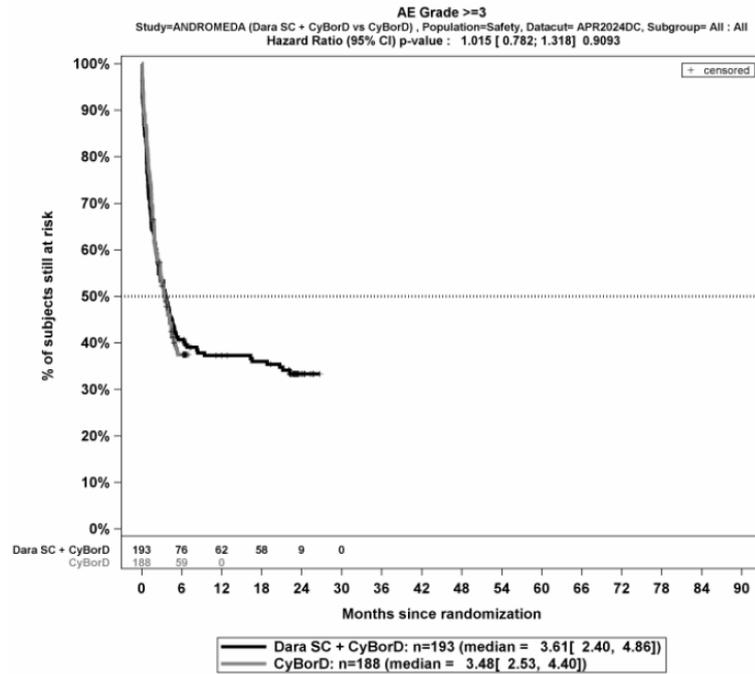


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

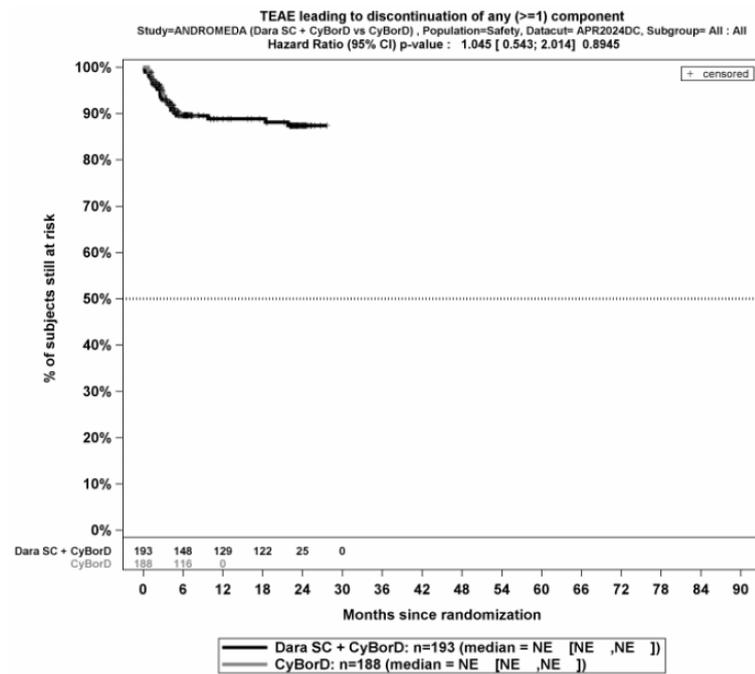


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente), Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

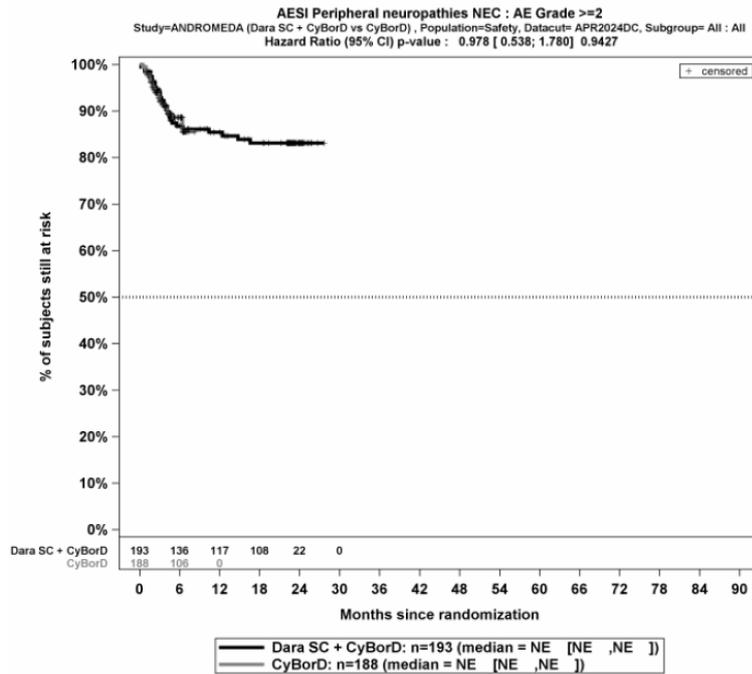


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (HLT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 2]), Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

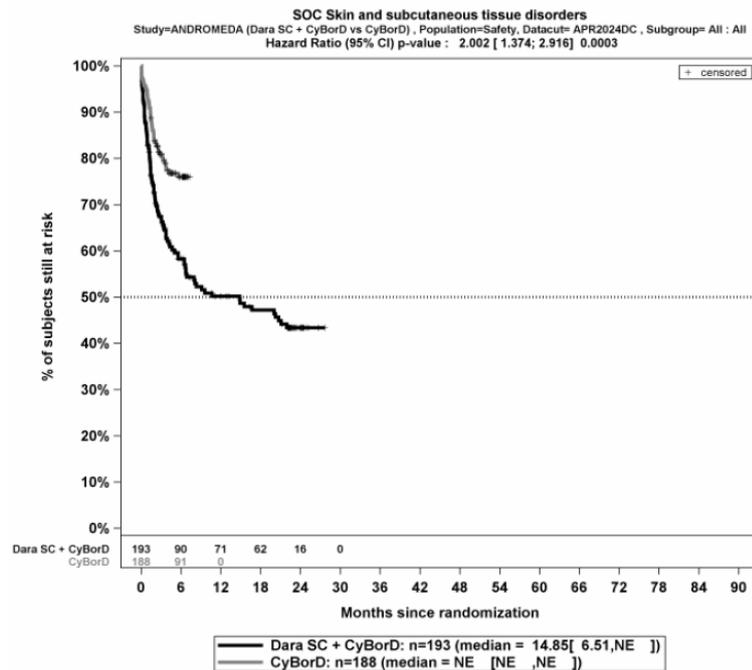


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

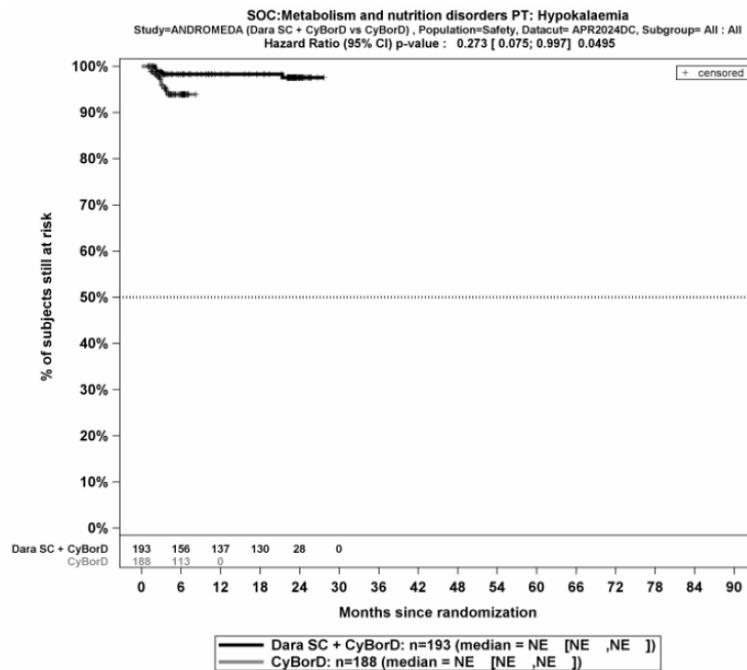


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 17.04.2024)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + VCd N = 193	VCd N = 188
SOC^b		
PT^b		
ANDROMEDA		
Gesamtrate UEs	190 (98,4)	185 (98,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	148 (76,7)	138 (73,4)
Ödem peripher	71 (36,8)	68 (36,2)
Ermüdung	55 (28,5)	53 (28,2)
Asthenie	32 (16,6)	20 (10,6)
Fieber	26 (13,5)	16 (8,5)
Erythem an der Injektionsstelle	18 (9,3)	21 (11,2)
Schüttelfrost	10 (5,2)	4 (2,1)
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	146 (75,6)	135 (71,8)
Obstipation	70 (36,3)	54 (28,7)
Diarrhö	70 (36,3)	57 (30,3)
Übelkeit	55 (28,5)	52 (27,7)
Erbrechen	29 (15,0)	21 (11,2)
Abdominalschmerz	22 (11,4)	18 (9,6)
Schmerzen Oberbauch	18 (9,3)	13 (6,9)
Bauch aufgetrieben	15 (7,8)	12 (6,4)
Dyspepsie	8 (4,1)	12 (6,4)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + VCd N = 193	VCd N = 188
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	136 (70,5)	101 (53,7)
Infektion der oberen Atemwege	50 (25,9)	21 (11,2)
Pneumonie	24 (12,4)	12 (6,4)
Nasopharyngitis	20 (10,4)	11 (5,9)
Harnwegsinfektion	17 (8,8)	6 (3,2)
Herpes zoster	13 (6,7)	12 (6,4)
Konjunktivitis	12 (6,2)	5 (2,7)
Bronchitis	11 (5,7)	5 (2,7)
Rhinitis	10 (5,2)	2 (1,1)
Hordeolum	9 (4,7)	11 (5,9)
Erkrankungen des Nervensystems	123 (63,7)	103 (54,8)
Periphere sensorische Neuropathie	65 (33,7)	37 (19,7)
Schwindelgefühl	31 (16,1)	26 (13,8)
Kopfschmerz	30 (15,5)	18 (9,6)
Parästhesie	17 (8,8)	12 (6,4)
Synkope	16 (8,3)	12 (6,4)
Geschmacksstörung	15 (7,8)	11 (5,9)
Tremor	12 (6,2)	2 (1,1)
Neuralgie	10 (5,2)	5 (2,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	114 (59,1)	74 (39,4)
Dyspnoe	49 (25,4)	32 (17,0)
Husten	35 (18,1)	19 (10,1)
Schmerzen im Oropharynx	15 (7,8)	5 (2,7)
Husten mit Auswurf	13 (6,7)	1 (0,5)
Nasenverstopfung	12 (6,2)	2 (1,1)
Pleuraerguss	12 (6,2)	10 (5,3)
Epistaxis	11 (5,7)	3 (1,6)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + VCd N = 193	VCd N = 188
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	100 (51,8)	84 (44,7)
Hypokaliämie	26 (13,5)	28 (14,9)
Appetit vermindert	21 (10,9)	23 (12,2)
Hyponatriämie	16 (8,3)	7 (3,7)
Hyperkaliämie	15 (7,8)	7 (3,7)
Hyperurikämie	14 (7,3)	8 (4,3)
Hypokalzämie	13 (6,7)	9 (4,8)
Hyperglykämie	12 (6,2)	7 (3,7)
Hypoalbuminämie	9 (4,7)	11 (5,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	97 (50,3)	42 (22,3)
Ausschlag	19 (9,8)	13 (6,9)
Pruritus	16 (8,3)	8 (4,3)
Trockene Haut	12 (6,2)	2 (1,1)
Erythem	12 (6,2)	3 (1,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	94 (48,7)	52 (27,7)
Rückenschmerzen	28 (14,5)	11 (5,9)
Arthralgie	24 (12,4)	9 (4,8)
Schmerz in einer Extremität	24 (12,4)	9 (4,8)
Muskelspasmen	19 (9,8)	10 (5,3)
Myalgie	17 (8,8)	7 (3,7)
Muskuläre Schwäche	16 (8,3)	11 (5,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	87 (45,1)	77 (41,0)
Anämie	49 (25,4)	44 (23,4)
Lymphopenie	37 (19,2)	28 (14,9)
Thrombozytopenie	34 (17,6)	22 (11,7)
Neutropenie	21 (10,9)	12 (6,4)
Leukopenie	11 (5,7)	7 (3,7)
Untersuchungen	76 (39,4)	60 (31,9)
Alaninaminotransferase erhöht	21 (10,9)	10 (5,3)
Aspartataminotransferase erhöht	20 (10,4)	8 (4,3)
Kreatinin im Blut erhöht	20 (10,4)	16 (8,5)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	13 (6,7)	11 (5,9)
Gewicht erniedrigt	11 (5,7)	6 (3,2)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10 (5,2)	11 (5,9)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + VCd N = 193	VCd N = 188
Psychiatrische Erkrankungen	74 (38,3)	61 (32,4)
Schlaflosigkeit	49 (25,4)	47 (25,0)
Angst	12 (6,2)	12 (6,4)
Herzerkrankungen	72 (37,3)	41 (21,8)
Herzinsuffizienz	18 (9,3)	10 (5,3)
Vorhofflimmern	15 (7,8)	4 (2,1)
Palpitationen	12 (6,2)	6 (3,2)
Gefäßerkrankungen	61 (31,6)	43 (22,9)
Hypotonie	31 (16,1)	21 (11,2)
Hypertonie	14 (7,3)	3 (1,6)
Orthostasesyndrom	10 (5,2)	11 (5,9)
Augenerkrankungen	55 (28,5)	35 (18,6)
Sehen verschwommen	13 (6,7)	8 (4,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	52 (26,9)	25 (13,3)
Kontusion	15 (7,8)	6 (3,2)
Sturz	15 (7,8)	8 (4,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	46 (23,8)	34 (18,1)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	10 (5,2)	11 (5,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	23 (11,9)	10 (5,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	19 (9,8)	5 (2,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	14 (7,3)	3 (1,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	12 (6,2)	15 (8,0)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + VCd N = 193	VCd N = 188
ANDROMEDA		
Gesamtrate SUEs	91 (47,2)	68 (36,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38 (19,7)	16 (8,5)
Pneumonie	14 (7,3)	9 (4,8)
Herzerkrankungen	34 (17,6)	25 (13,3)
Herzinsuffizienz	14 (7,3)	8 (4,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (8,8)	12 (6,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (8,8)	11 (5,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (4,7)	10 (5,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + VCd N = 193	VCd N = 188
ANDROMEDA		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	126 (65,3)	114 (60,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	39 (20,2)	19 (10,1)
Pneumonie	16 (8,3)	8 (4,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	36 (18,7)	33 (17,6)
Lymphopenie	25 (13,0)	19 (10,1)
Neutropenie	10 (5,2)	5 (2,7)
Herzerkrankungen	34 (17,6)	24 (12,8)
Herzinsuffizienz	14 (7,3)	6 (3,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (16,1)	27 (14,4)
Ermüdung	10 (5,2)	6 (3,2)
Ödem peripher	6 (3,1)	11 (5,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	27 (14,0)	29 (15,4)
Hypokaliämie	4 (2,1)	10 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	26 (13,5)	11 (5,9)
Diarrhö	11 (5,7)	7 (3,7)
Erkrankungen des Nervensystems	25 (13,0)	20 (10,6)
Synkope	12 (6,2)	12 (6,4)
Untersuchungen	18 (9,3)	14 (7,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (8,8)	14 (7,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (6,7)	12 (6,4)
Gefäßerkrankungen	11 (5,7)	8 (4,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (5,2)	3 (1,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason		

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs (≥ 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + VCd N = 193	VCd N = 188
ANDROMEDA		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs (≥ 1 Therapiekomponente)	22 (11,4)	17 (9,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (2,6)	5 (2,7)
Gesichtsödem	1 (0,5)	0 (0)
Ermüdung	1 (0,5)	2 (1,1)
Ödem	1 (0,5)	0 (0)
Ödem peripher	1 (0,5)	3 (1,6)
Fieber	1 (0,5)	0 (0)
Plötzlicher Tod	1 (0,5)	0 (0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0 (0)	1 (0,5)
Herzerkrankungen	3 (1,6)	3 (1,6)
Herzinsuffizienz	1 (0,5)	3 (1,6)
Kardiogener Schock	1 (0,5)	0 (0)
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (1,6)	2 (1,1)
Periphere sensorische Neuropathie	3 (1,6)	1 (0,5)
Neuralgie	1 (0,5)	0 (0)
Status epilepticus	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,0)	2 (1,1)
Aszites	1 (0,5)	0 (0)
Diarrhö	1 (0,5)	0 (0)
Magengeschwür	1 (0,5)	0 (0)
Gastrointestinalblutung	0 (0)	1 (0,5)
Übelkeit	0 (0)	1 (0,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,0)	1 (0,5)
Pneumonie	1 (0,5)	1 (0,5)
Septischer Schock	1 (0,5)	0 (0)
Untersuchungen	2 (1,0)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,5)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,5)	0 (0)
Zytomegalie-Virustest positiv	1 (0,5)	0 (0)

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs (≥ 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich:
 Daratumumab + VCd vs. VCd (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + VCd N = 193	VCd N = 188
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	2 (1,0)	1 (0,5)
Muskuläre Schwäche	2 (1,0)	0 (0)
Schmerz in einer Extremität	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (1,0)	1 (0,5)
Alopezie	1 (0,5)	0 (0)
Ausschlag	1 (0,5)	0 (0)
Pruritus	0 (0)	1 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,5)	0 (0)
Appetit vermindert	1 (0,5)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neu-bildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,5)	0 (0)
Blasenkrebs	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,5)	1 (0,5)
Aspirationspneumonie	1 (0,5)	0 (0)
Dyspnoe	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	2 (1,1)
Lymphopenie	0 (0)	1 (0,5)
Thrombozytopenie	0 (0)	1 (0,5)
Augenerkrankungen	0 (0)	1 (0,5)
Blepharitis	0 (0)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	3 (1,6)
Agitiertheit	0 (0)	2 (1,1)
Angst	0 (0)	2 (1,1)
Depression	0 (0)	1 (0,5)
Schlaflosigkeit	0 (0)	1 (0,5)
Reizbarkeit	0 (0)	1 (0,5)
Stimmungsänderung	0 (0)	1 (0,5)
Suizidgedanken	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	2 (1,1)
Nierenversagen	0 (0)	1 (0,5)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0 (0)	1 (0,5)

a. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Janssen-Cilag International NV ist als Zulassungsinhaber verantwortlich für ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem einschließlich der Anpassungen des Risk-Management-Plans und dessen Umsetzung.

Voraussetzung für eine qualitätsgesicherte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, Dosierung, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen gemäß der behördlich genehmigten Fachinformation von Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung (Stand der Information: Oktober 2024).

Die Angaben der Darzalex® Fachinformation sind bei der Verordnung und Anwendung des Arzneimittels Darzalex® zu berücksichtigen.

Die im Folgenden aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels beziehen sich auf alle Anwendungsgebiete, in denen Daratumumab zum Zeitpunkt des vorliegenden Dossiers zugelassen ist, somit auch auf das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet.

Bewertungsgegenständliches Anwendungsgebiet

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

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

Darzalex® soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; die erste Dosis soll in einer Umgebung angewendet werden, in der eine Ausrüstung zur Wiederbelebung verfügbar ist.

Bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen sowie bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten typisiert und gescreent werden.

Das gesamte Blutbild ist während der Behandlung gemäß den Fachinformationen für die in Kombination mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel regelmäßig zu kontrollieren. Patienten mit einer Neutropenie sollen auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden.

Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (IRRs) zu reduzieren, sollen vor und nach der Infusion entsprechende Arzneimittel angewendet werden.

Empfohlene Begleitmedikationen vor / nach Injektion

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen allen Patienten 1-3 Stunden vor jeder Anwendung von Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung entsprechende Arzneimittel zur Prämedikation (oral oder intravenös) gegeben werden (Details siehe Darzalex® Fachinformation). Nach der Injektion sind ebenfalls entsprechende Arzneimittel vorgesehen (Details siehe Darzalex® Fachinformation). Wenn bei dem Patienten nach den ersten drei Injektionen keine schweren IRRs auftreten, kann die Gabe von Kortikosteroiden nach der Injektion (ausgenommen Kortikosteroide des Hintergrundregimes) abgesetzt werden.

Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Injektion die Anwendung kurz- und langwirksamer Bronchodilatoren und inhalativer Kortikoide in Betracht gezogen werden. Wenn bei diesen Patienten keine schweren IRRs auftreten, können nach den ersten vier Injektionen die Inhalativa nach der Injektion nach Ermessen des Arztes abgesetzt werden.

Zur Prävention einer Herpes zoster-Virusreaktivierung soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden.

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel vereinbarten Aktualisierungen des Risikomanagement-Plans durch.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

In jedem Mitgliedsstaat soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor Markteinführung von Darzalex® den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials bezüglich einer erhöhten Aufmerksamkeit hinsichtlich bedeutender identifizierter Risiken für die Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test zur Bestimmung von Antikörpern gegen Minor-Antigene mit der nationalen zuständigen Behörde abstimmen und

entsprechende Anweisungen zum Umgang damit bereitstellen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll für jeden Mitgliedsstaat, in dem Darzalex® vermarktet wird, sicherstellen, dass das gesamte medizinische Fachpersonal, welches an der Verschreibung, der Abgabe und dem Erhalt dieses Produkts beteiligt ist, sowie die Patienten Zugang zu diesen Anweisungen haben/diese zur Verfügung gestellt bekommen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.11	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.14
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.15
II 4 Literatur.....	II.16

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV im Anwendungsgebiet.....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AL-Amyloidose	Leichtketten-Amyloidose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-SE	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, Swedish Version (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Schwedische Version)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
VCd	Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der systemischen Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU gemäß der Fachinformation von Daratumumab [1] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose.

Im Rahmen der erstmaligen Bewertung von Daratumumab bei systemischer AL-Amyloidose wurde für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, eine Befristung ausgesprochen [2]. Im vorliegenden Verfahren beschränkt sich die Zielpopulation daher auf diese Patientengruppe.

Der pU liefert ausschließlich Patientenzahlen für das Anwendungsgebiet insgesamt, nicht jedoch spezifisch für die im vorliegenden Verfahren zu bewertende Teilpopulation.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU haben Patientinnen und Patienten mit systemischer AL-Amyloidose weiterhin einen hohen medizinischen Bedarf an einer zugelassenen, wirksamen, das Gesamtüberleben und die Lebensqualität verbessernden, verträglichen Therapie.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Anwendungsgebiet über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV im Anwendungsgebiet

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Personenzahl)
Ausgangsbasis	vorausgerechnete Gesamtbevölkerung Deutschlands (Variante G2-L2-W2; Stichtag: 31.12.2025)	-	84 756 900
1	Inzidenz der systemischen AL-Amyloidose im Jahr 2025	7,43/1 000 000– 18,14/1 000 000	630–1537
2	Patientinnen und Patienten mit systemischer AL-Amyloidose ohne symptomatisches multiples Myelom oder B-Zell-Lymphom	90,0 %	567–1384
3	Patientinnen und Patienten in der GKV im Anwendungsgebiet	88,2 %	500–1220

AL-Amyloidose: Leichtketten-Amyloidose; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Ausgangsbasis

Als Ausgangsbasis zieht der pU die Gesamtbevölkerung Deutschlands auf Grundlage der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021) des Statistischen Bundesamtes in der Variante G2-L2-W2 (moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) zum 31.12.2025 [3] in Höhe von 84 756 900 Einwohnern heran.

Schritt 1: Inzidenz der systemischen AL-Amyloidose im Jahr 2025

Der pU hat nach eigenen Angaben eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und Embase nach Publikationen zur Inzidenz von Patientinnen und Patienten mit systemischer AL-Amyloidose durchgeführt. Dabei hat er deutsch- oder englischsprachige Publikationen aus Europa, den USA oder Kanada ab dem Jahr 2010 eingeschlossen. Daraus hat er 7 Publikationen zur Berechnung der Inzidenz der systemischen AL-Amyloidose identifiziert. Er verwendet im Folgenden die minimale und maximale Angabe aus der identifizierten Literatur.

Für die Untergrenze entnimmt der pU einem Abstract von Brink und Minnema [4] eine jährliche durchschnittliche Inzidenzrate in den Niederlanden von 6 pro 1 Million Einwohnerinnen und Einwohner für das Jahr 2018 als Ausgangsbasis. Die Angabe basiert auf 205 Patientinnen und Patienten im Alter von 44 bis 87 Jahren, die zwischen 2017 und 2018 in einem Register, das in ein niederländisches Krebsregister eingebettet ist, neu mit systemischer AL-Amyloidose diagnostiziert wurden.

Für die Obergrenze zieht der pU aus einer registerbasierten Studie von Mellqvist et al. [5] die dort berechnete Inzidenz für das Jahr 2019 in Höhe von 15,1 pro 1 Million Einwohnerinnen

und Einwohner heran. Darin wurde unter anderem die Inzidenz der AL-Amyloidose in Schweden für die Jahre 2011 bis 2019 anhand von zusammengeführten Daten aus 6 nationalen Registern bestimmt. Inzidente erwachsene Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose Patienten wurden bestimmt als solche, die die nachfolgenden 3 Punkte erfüllten:

- die mindestens 2 Diagnosen mit den Codes E85.4x, E85.8x oder E85.9 gemäß der schwedischen Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10-SE) im Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2019 erhielten, wobei ein 2. AL-Amyloidose-Diagnosecode zur Bestätigung innerhalb von 90 Tagen nach der Erstdiagnose dokumentiert wurde
- für die mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllt war:
 - Erhalt einer Anti-Plasmazelltherapie nach dem Indexdatum (als Indexdatum wurde das Datum der 1. festgestellten Diagnose festgelegt)
 - Amyloidose-Diagnose in einer hämatologischen bzw. onkologischen Klinik innerhalb des Beobachtungszeitraums (bis 31.12.2019)
 - Diagnose mit der AL-Amyloidose-spezifischen Codierung E85.8A gemäß ICD-10-SE, welche 2014 in Schweden eingeführt wurde
- bei denen zwischen Januar 2006 und dem betreffenden Jahr keine AL-Amyloidose beobachtet worden war.

Gleichzeitig wurden folgende Patientinnen und Patienten ausgeschlossen:

- mit einer Amyloidose-Anamnese, einer hereditären oder sekundären Amyloidose innerhalb eines 90-tägigen Diagnosezeitraums vor der Indexdiagnose (ICD-10-SE E85.0, E85.1, E85.2 und E85.3),
- mit einem Diagnosecode für familiäres Mittelmeerfieber (ICD-10-SE E85.0) vor dem Indexdatum,
- mit früheren Behandlungen, die mit der Behandlung von Nicht-AL-Amyloidose-Ätiologien (z. B. Patisiran, Inotersen und Tafamidis) zu irgendeinem Zeitpunkt vor dem Indexdatum oder innerhalb von 90 Tagen nach dem Indexdatum vereinbar waren.

Der pU schreibt im Anschluss die beiden Inzidenzraten unter Berücksichtigung einer jährlichen Steigerungsrate fort. Diese entnimmt er einer Publikation von Quock et al. [6] mit Auswertungen von Abrechnungsdaten der Datenbank von Truven MarketScan Commercial (ca. 65 Millionen Personen) und der Medicare Supplement Datenbank (ca. 5,3 Millionen Personen) aus den USA. Darin wird basierend auf den Inzidenzen der AL-Amyloidose der Jahre 2007 bis 2015 eine jährliche Steigerungsrate von 3,1 % angegeben. Multipliziert mit den zuvor

ermittelten Inzidenzraten (6 bis 15,1 pro 1 Million Einwohner) berechnet der pU so eine Spanne von 7,43 bis 18,14 pro 1 Million Einwohner für das Jahr 2025. Angewendet auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands (siehe Ausgangsbasis) ermittelt er schließlich eine Spanne von 630 bis 1537 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit systemischer AL-Amyloidose im Jahr 2025.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit systemischer AL-Amyloidose ohne symptomatisches multiples Myelom oder B-Zell-Lymphom

Der pU geht davon aus, dass Patientinnen und Patienten, bei denen zum Diagnosezeitpunkt der systemischen AL-Amyloidose gleichzeitig ein symptomatisches multiples Myelom oder B-Zell-Lymphom vorliegt, nicht von der Zielpopulation umfasst sind. Er argumentiert, dass Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Lymphom nicht für die systemische AL-Amyloidose, sondern für ihre zugrunde liegende Erkrankung behandelt werden [7] und daher nicht Teil der Zielpopulation sind. Bei Patientinnen und Patienten mit einem koexistierenden symptomatischen multiplen Myelom sei es nicht möglich trennscharf zu unterscheiden, ob die Behandlung primär für die systemische AL-Amyloidose oder das multiple Myelom erfolgt.

Der pU zieht die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur AL-Amyloidose aus dem Jahr 2022 heran. Darin wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose und einer Erkrankung eines symptomatischen multiplen Myeloms oder B-Zell-Lymphoms an allen Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose in Höhe von 10 % beziffert [8]. Der pU zieht den Anteil von dem Ergebnis in Schritt 1 ab. Daraus ergibt sich eine Spanne von 567 bis 1384 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit systemischer AL-Amyloidose ohne symptomatisches multiples Myelom oder B-Zell Lymphom.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV im Anwendungsgebiet

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 88,2 % [3,9] ermittelt der pU für das Jahr 2025 eine Anzahl von 500 bis 1220 erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV im Anwendungsgebiet.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Bestehende Unsicherheiten werden im Folgenden aufgeführt.

Zu Schritt 1: Inzidenz der systemischen AL-Amyloidose im Jahr 2025

Der pU stellt eine Spanne für die Inzidenz des Jahres 2025 der systemischen AL-Amyloidose dar. Dabei ergeben sich folgende Aspekte:

- Untergrenze aus der Quelle von Brink und Minnema [4]: Bei der herangezogenen Quelle handelt es sich lediglich um einen Abstract. Daraus ist nicht eindeutig zu entnehmen, auf welche Weise die Patientinnen und Patienten mit systemischer AL-Amyloidose identifiziert wurden. Die Angabe ist somit mit Unsicherheit behaftet.
- Obergrenze aus der registerbasierten Studie von Mellqvist et al. [5]: Der pU schreibt in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.3.4) zwar, dass die dort berechnete Inzidenz für das Jahr 2019 in Höhe von 15,1 pro 1 Million Einwohner bereits auf die europäische Bevölkerung altersstandardisiert sei. Aus der Publikation geht jedoch hervor, dass es sich um die schwedische Inzidenzrate vor Standardisierung handelt. Die auf die europäische Bevölkerung altersstandardisierte Inzidenzrate für das Jahr 2019 wird dort stattdessen mit 6,8 pro 1 Million Einwohnern angegeben. Mellqvist et al. weisen darüber hinaus auf weitere Unsicherheiten hin. Darunter fallen mögliche Fehlklassifizierungen aufgrund mangelnder Patientenakteneinsicht, fehlende Erfassung von Antiplasmazellen-Behandlungen mit Bortezomib sowie nicht erfasste Patientinnen und Patienten aus der Primärversorgung.
- Steigerungsfaktor aus der Publikation von Quock et al. (2018) [6]: In der Analyse wurden Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose über verschiedene ICD-Codes verknüpft mit einer leitliniengerechten Behandlung identifiziert. Die Autorinnen und Autoren weisen darauf hin, dass sie zusammen mit klinischen Expertinnen und Experten ausgewählte Diagnosecodes berücksichtigt haben, die jedoch nicht spezifisch für die AL-Amyloidose sind. Sie berichten weiter, dass nicht auszuschließen ist, dass auch Patientinnen und Patienten mit anderen Formen der Amyloidose eingeschlossen wurden, wie z. B. der hereditären Transthyretin-Amyloidose. Dies führt zu Unsicherheit.

Insgesamt sind die ermittelten Inzidenzen der Unter- und Obergrenze mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit systemischer AL-Amyloidose ohne symptomatisches multiples Myelom oder B-Zell-Lymphom

Es ist nicht auszuschließen, dass diese vonseiten des pU ausgenommene Patientengruppe (Patientinnen und Patienten mit systemischer AL-Amyloidose und symptomatischem multiplen Myelom oder B-Zell-Lymphom) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Indikation der systemischen AL-Amyloidose behandelt wird. Zudem wird der Anteilswert von 10 % in den DGHO-Empfehlungen [8] ohne Angabe einer Primärquelle erwähnt, sodass dieser Anteil mit Unsicherheit behaftet ist.

Fehlende Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Im Vergleich zum erstmaligen Verfahren ist die vorliegende Zielpopulation eingeschränkt auf Patientinnen und Patienten, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (siehe Abschnitt II 1.1). Dazu macht der pU im Dossier keine Angaben.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Analog zum in Abschnitt II 1.3.1 unter Schritt 1 beschriebenen Vorgehen zur jährlichen Steigerungsrate der Inzidenzrate geht der pU unter Verwendung der entsprechenden vorausgerechneten Bevölkerungsstände für die Jahre 2026 bis 2029 von einem Anstieg der Inzidenz aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Daratumumab + VCd	Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt	keine Angabe	Die vom pU angegebene Anzahl von 500 bis 1220 Patientinnen und Patienten in der GKV bezieht sich auf das gesamte Anwendungsgebiet ^a gemäß Fachinformation von Daratumumab [1]. Somit ist in dieser Angabe die Einschränkung auf die für das vorliegende Verfahren relevante Teilpopulation nicht berücksichtigt.
a. erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- VCd

Der pU macht keine Angaben zu der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Folgenden werden daher ausschließlich die Angaben des pU zur zu bewertenden Therapie Daratumumab + VCd dargestellt und kommentiert.

II 2.1 Behandlungsdauer

Laut Fachinformation kann die Behandlung mit Daratumumab in dem vorliegenden Anwendungsgebiet bis zur Krankheitsprogression fortgeführt werden, siehe Tabelle 6 der Fachinformation [1]. Zusätzlich ist folgende Fußnote in dieser Tabelle aufgeführt: „In der klinischen Studie wurde DARZALEX¹ bis zur Krankheitsprogression oder maximal 24 Zyklen (~2 Jahre) ab der ersten Dosis der Studienbehandlung angewendet“ [1].

Der pU legt 13 Zyklen sowohl für das 1. Behandlungsjahr (mit insgesamt 23 Gaben) als auch für das Folgejahr (mit insgesamt 13 Gaben) zugrunde und nimmt implizit eine Behandlung bis zur Krankheitsprogression ohne maximaler Behandlungsdauer von 24 Zyklen an. Die Bewertung erfolgt auf Basis dieser Annahme. Die vom pU zugrunde gelegten Anzahlen an Zyklen und Behandlungstagen sind nachvollziehbar.

Die Behandlungsdauer der Kombinationspartner VCd wird entsprechend Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Daratumumab [1] vom pU korrekt mit jeweils 6 Zyklen je 28 Tagen im 1. Jahr angesetzt.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen der Fachinformation inklusive Abschnitt 5.1 [1].

Der Verbrauch von Bortezomib und Cyclophosphamid richtet sich nach der Körperoberfläche. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 zugrunde [10].

¹ DARZALEX ist der Handelsname von Daratumumab.

Für Dexamethason legt der pU gemäß der Fachinformation (Abschnitt 5.1) eine Spanne von 20 mg bis 40 mg zugrunde [1]. Demnach ist eine reduzierte Dosis von 20 mg bei Patientinnen und Patienten > 70 Jahre oder mit Body-Mass-Index < 18,5 oder bei Patientinnen und Patienten mit Hypervolämie, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder früherer Unverträglichkeit gegenüber einer Steroidtherapie zu geben. Laut Fachinformation von Daratumumab [1] dient eine Behandlungsdosis von Dexamethason 20 mg als Hintergrundregime an den Infusionstagen von Daratumumab als Prämedikation. Der pU ordnet den Verbrauch von Dexamethason an den Infusionstagen von Daratumumab jedoch dem Hintergrundregime und nicht der Prämedikation zu.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 15.02.2025 wieder.

Für Cyclophosphamid gibt der pU für eine Packung mit 6 Flaschen die Kosten für eine Packung mit 1 Flasche an.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Daratumumab und die Wirkstoffe der Kombinationstherapie keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Aus der Fachinformation [1] lassen sich jedoch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entnehmen. Dazu gehört insbesondere eine Prämedikation bei Daratumumab sowie die Hepatitis-B-Virus-Status-Bestimmung vor der Behandlung.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel [11].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Daratumumab + Vcd Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 146 090,53 bis 146 159,68 € für das 1. Behandlungsjahr und 77 369,50 € für das Folgejahr. Sie beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe (nur 1. Behandlungsjahr) und sind für die vom pU angesetzte Behandlungsdauer in der Größenordnung plausibel (1. Jahr) bzw. plausibel (Folgejahr). Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie z. B. für die Prämedikation für Daratumumab, sind nicht berücksichtigt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Daratumumab + VCd	Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt	1. Jahr: 141 290,53– 141 359,68 Folgejahr: 77 369,50	0	1. Jahr: 4800 Folgejahr: 0	1. Jahr: 146 090,53– 146 159,68 Folgejahr: 77 369,50	Die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU angesetzten Behandlungsdauer in der Größenordnung plausibel (1. Jahr) bzw. plausibel (Folgejahr). Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie z. B. für die Prämedikation für Daratumumab, sind nicht berücksichtigt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
VCd	Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt	keine Angabe				entfällt
<p>a. Die Angaben des pU beziehen sich auf das gesamte Anwendungsgebiet. Da sich der Behandlungsmodus für die im vorliegenden Verfahren relevante Teilpopulation jedoch nicht unterscheidet, werden für sie die Angaben des pU dargestellt und kommentiert.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu einem Versorgungsanteil. Er diskutiert Kontraindikationen von Daratumumab gemäß Fachinformation [1].

Zudem stellt der pU fest, dass Daratumumab sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden kann.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel – wie vom pU korrekt angegeben – vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Janssen-Cilag International. Fachinformation. DARZALEX 1800 mg Injektionslösung. Stand: Oktober 2024. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason) [online]. 2022 [Zugriff: 05.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5236/2022-01-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-715_BAnz.pdf.
3. Destatis. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2025 [Zugriff: 12.02.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html#sprg631350>.
4. Brink Mm. EP1024 a nationwide, population-based register of systemic al amyloidosis patients in the netherlands; preliminary results of 205 patients diagnosed in 2017 and 2018. 25 th Congress of the European Hematology Association Virtual Edition: HemaSphere. 2020.
5. Mellqvist UH, Cai Q, Hester LL et al. Epidemiology and clinical outcomes of light-chain amyloidosis in Sweden: A nationwide population-based study. Eur J Haematol 2023; 111(5): 697-705. <https://doi.org/10.1111/ejh.14063>.
6. Quock TP, Yan T, Chang E et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. Blood Adv 2018; 2(10): 1046-1053. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016402>.
7. Sidana S, Larson DP, Greipp PT et al. IgM AL amyloidosis: delineating disease biology and outcomes with clinical, genomic and bone marrow morphological features. Leukemia 2020; 34(5): 1373-1382. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0667-6>.
8. Dgho Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) -Amyloidose) [online]. 2022 [Zugriff: 28.01.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de>.

9. BMG Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - Dezember 2024. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM). Stand: 30. Dezember 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 28.01.2025]. URL:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf.

10. Destatis. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse) [online]. 2023 [Zugriff: 19.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.

11. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2024 [Zugriff: 04.02.2025].

URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2024-10-](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_34.EV.pdf)

[15 Rechtlich unverbindliche Lesefassung Anlage 3 zum Vertrag Hilfstaxe idF 34.EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_34.EV.pdf).