



IQWiG-Berichte – Nr. 1232

**Daratumumab
(systemische Leichtketten-
Amyloidose) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-100
Version: 1.0
Stand: 28.10.2021

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

27.07.2021

Interne Auftragsnummer

A21-100

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Charlotte Guddat
- Tatjana Hermanns
- Lisa Junge
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Sonja Schiller

Schlagwörter

Daratumumab, Amyloidose, Nutzenbewertung, NCT03201965

Keywords

Daratumumab, Amyloidosis, Benefit Assessment, NCT03201965

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	28
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	28
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	33
2.4.3 Ergebnisse	35
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	43
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	44
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	47
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	51
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	51
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	51
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	51
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	51
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	55
3.2.1 Behandlungsdauer	56
3.2.2 Verbrauch	56

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	57
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	57
3.2.6	Versorgungsanteile.....	57
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	58
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	58
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	59
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	60
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
5	Literatur	65
Anhang A	Suchstrategien.....	69
Anhang B	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	70
Anhang C	Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ANDROMEDA.....	78
Anhang D	Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zur EQ-5D VAS und zum PCS und MCS des SF-36	91
Anhang E	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	92

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab + VCd.....	3
Tabelle 3: Daratumumab + VCd – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab + VCd.....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd.....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd.....	14
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd	20
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd	21
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd.....	24
Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd	26
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd	27
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd.....	29
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd	33
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd	36
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + VCd vs. VCd.....	45
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.....	48
Tabelle 18: Daratumumab + VCd – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	49
Tabelle 19: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	51
Tabelle 20: Daratumumab + VCd – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	58
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	59
Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	60
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: VCd + Daratumumab vs. VCd	71
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: VCd + Daratumumab vs. VCd.....	74

Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: VCd + Daratumumab vs. VCd	75
Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: VCd + Daratumumab vs. VCd.....	76
Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd.....	91

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)	78
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Organschädigung, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)	79
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020) .	79
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020).....	80
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020) .	80
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020) .	81
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020) .	81
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020) .	82
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020) .	82
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020) .	83
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020) .	83
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020).....	84
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020).....	84
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020).....	85
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020).....	85
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020).....	86

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020).....	86
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher Summenscore des SF-36 [PCS]), Verschlechterung um $\geq 10,05$ Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020).....	87
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (psychischer Summenscore des SF-36 [PCS]), Verschlechterung um $\geq 10,80$ Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020).....	87
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020).....	88
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020).....	88
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente), Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020).....	89
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020).....	89
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020).....	90

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AL-Amyloidose	Leichtketten-Amyloidose
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
CHR	Complete Hematological Response (komplettes hämatologisches Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA	Food and Drug Administration
ICD-9-CM	The International Classification of Diseases, Revision 9, Clinical Modification (Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision, klinische Modifikation)
ICD-10-CM	The International Classification of Diseases, Revision 10, Clinical Modification (Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, klinische Modifikation)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HLT	High Level Term
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MOD-PFS	Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben
NYHA	New York Heart Association
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
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 20
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)

Abkürzung	Bedeutung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VCd	Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason
VGPR	Very Good Partial Response (sehr gutes partielles Ansprechen)

1 Hintergrund

1.1 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 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 27.07.2021 übermittelt.

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 erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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.

1.2 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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 Nutzenbewertung

2.1 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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.07.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit VCd im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose).

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
Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose ^b	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden ^c
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Vom Anwendungsgebiet sind grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine sofortige Stammzelltransplantation infrage kommt.</p> <p>c. Für die Behandlung der Leichtketten-Amyloidose sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib ± Dexamethason, Bortezomib + Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason, Lenalidomid + Dexamethason, Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Melphalan + Dexamethason. Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patientinnen und Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason</p>	

Der pU folgt zunächst der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, gibt jedoch nachfolgend an, Daten für den Vergleich gegenüber VCd zu zeigen. Da der pU bei seiner Informationsbeschaffung alle vom G-BA in den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Therapieoptionen einer patientenindividuellen Therapie berücksichtigt und die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevanten Studien gegenüber einer der anderen vom G-BA genannten Therapieoptionen ergab, bleibt das Vorgehen des pU ohne Konsequenz für die Identifikation relevanter Studien. Für die Nutzenbewertung wird anhand des vorliegenden Studienpools gegenüber VCd geprüft,

inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation (der Patientengruppe, für die VCd patientenindividuell am besten geeignet ist) ableiten lassen.

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 versus 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.

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

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 entsprechend der Fachinformation. Die Behandlung mit VCd im Vergleichsarm der Studie ANDROMEDA erfolgte entsprechend der Dosierung 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 war das komplette hämatologische Ansprechen (CHR). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Der in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellte Datenschnitt vom 14.02.2020 war präspezifiziert und sollte zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem alle Patientinnen und Patienten mindestens 6 Zyklen der Behandlung erhalten haben. Tatsächlich handelt es sich um den Zeitpunkt ca. 6 Monate nach Einschluss der letzten Patientin/ des letzten Patienten.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden und benennt in den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer klinischen Studie geeignete Komparatoren. In der Studie ANDROMEDA wurde im Vergleichsarm ausschließlich VCd eingesetzt. Eine Multikomparatorstudie zum Vergleich mehrerer Behandlungsoptionen liegt nicht vor.

Dadurch, dass in der Studie ANDROMEDA Patientinnen und Patienten mit sensorischer peripherer Neuropathie vom Grad 2 oder schmerzhafter peripherer Neuropathie vom Grad 1 von der Teilnahme ausgeschlossen waren und gemäß Fachinformation von Bortezomib Patientinnen und Patienten mit vorbestehender, schwerer Neuropathie nur nach vorheriger sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit Bortezomib behandelt werden sollten, kommt für die Studienpopulation Bortezomib generell als Therapieoption infrage. Für Patientinnen und Patienten ohne Kontraindikation für Bortezomib stellen Bortezomib-haltige Kombinationen gemäß aktueller Leitlinien zudem die Standardtherapie dar, wobei VCd die derzeit präferierte Kombination bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose ist. Kombinationen mit lediglich 2 Wirkstoffen wie beispielsweise Bortezomib oder Melphalan + Dexamethason werden dagegen eher bei älteren, fragilen Patientinnen und Patienten bzw. Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für Komplikationen und therapiebedingte Mortalität empfohlen. In der Studie ANDROMEDA ist insgesamt von Patientinnen und Patienten mit überwiegend gutem Allgemeinzustand auszugehen. Somit ist davon auszugehen, dass die 3er-Kombination VCd für den Großteil der Patientinnen und Patienten der Studie ANDROMEDA die geeignete Therapie darstellt. Der Stellenwert einer Melphalan- und Lenalidomid-basierten Therapie wird in der Studienpopulation der Studie ANDROMEDA als gering angesehen.

Insgesamt wird die Therapiekombination VCd für die Studienpopulation der Studie ANDROMEDA als ausreichende Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden angesehen. Anhand der Studie ANDROMEDA sind jedoch ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie für die Patientengruppe, für die VCd patientenindividuell die am besten geeignete Therapie darstellt, möglich. Aufgrund der Unsicherheit des, wenn auch geringen Anteils von Patientinnen und Patienten in der Studie ANDROMEDA, für die eine andere Therapie als VCd die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, ist die Aussagesicherheit für alle Endpunkte jedoch 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 wegen der Unsicherheit bei der Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in der Studie ANDROMEDA (VCd), können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Ergebnisse

Es werden für alle Endpunkte Ereigniszeitanalysen herangezogen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Schwere Organschädigung

Für den Endpunkt schwere Organschädigung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 [EORTC QLQ-C30])

Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

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

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des EQ-5D)

Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte herangezogen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus 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

Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

Emotionale Funktion

Für den Endpunkt emotionale Funktion liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, globaler Gesundheitsstaus

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und globaler Gesundheitsstaus liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Für den physischen Summenscore (PCS) und den psychischen Summenscore (MCS) wird die Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 10,80$ Punkte (MCS) bzw. $\geq 10,05$ (PCS) herangezogen.

Für den PCS und MCS zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führen, dass das Hazard Ratio nur einen Vergleich über etwa die ersten 7 Monate nach Randomisierung abbildet.

Schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Periphere Neuropathien (High Level Term [HLT], UEs)

Für den Endpunkt periphere Neuropathien (HLT, UEs) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC], UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + VCd vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Hypokaliämie (bevorzugter Begriff [PT], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd vor. Daraus 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 in Kombination mit VCd im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Auf Basis der Studie ANDROMEDA können nur Aussagen zu denjenigen Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie VCd patientenindividuell am besten geeignet ist. Für Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine andere Therapie als VCd patientenindividuell am besten geeignet ist, liegen keine Daten vor. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher getrennt für diese beiden Patientengruppen.

Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie VCd patientenindividuell am besten geeignet ist

In der Gesamtschau stehen mehrere positive Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen einem negativen Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen gegenüber. Die positiven Effekte sind von geringem Ausmaß. Der negative Effekt mit beträchtlichem Ausmaß in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen stellt die positiven Effekte nicht infrage. Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie VCd patientenindividuell am besten geeignet ist, ein Anhaltspunkt für einen

geringen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden.

Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine andere Therapie als VCd patientenindividuell am besten geeignet ist

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine andere Therapie als VCd patientenindividuell am besten geeignet ist, legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab + VCd.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose ^b	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden ^c	Patientinnen und Patienten, für die Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason patientenindividuell am besten geeignet ist: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
		Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason patientenindividuell am besten geeignet ist: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Vom Anwendungsgebiet sind grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine sofortige Stammzelltransplantation infrage kommt.</p> <p>c. Für die Behandlung der Leichtketten-Amyloidose sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib ± Dexamethason, Bortezomib + Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason, Lenalidomid + Dexamethason, Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Melphalan + Dexamethason. Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patientinnen und Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; 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.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit VCd im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose).

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
Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose ^b	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden ^c
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Vom Anwendungsgebiet sind grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine sofortige Stammzelltransplantation infrage kommt.</p> <p>c. Für die Behandlung der Leichtketten-Amyloidose sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib ± Dexamethason, Bortezomib + Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason, Lenalidomid + Dexamethason, Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Melphalan + Dexamethason. Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patientinnen und Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason</p>	

Der pU folgt zunächst der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, gibt jedoch nachfolgend an, Daten für den Vergleich gegenüber VCd zu zeigen. Da der pU bei seiner Informationsbeschaffung alle vom G-BA in den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Therapieoptionen einer patientenindividuellen Therapie berücksichtigt und die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevanten Studien gegenüber einer der anderen vom G-BA genannten Therapieoptionen ergab, bleibt das Vorgehen des pU ohne Konsequenz für die Identifikation relevanter Studien. Für die Nutzenbewertung wird anhand des vorliegenden Studienpools gegenüber VCd geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation (der Patientengruppe, für die VCd patientenindividuell am besten geeignet ist) ableiten lassen.

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.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Daratumumab (Stand zum 03.06.2021)
- bibliografische Recherche zu Daratumumab (letzte Suche am 02.06.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Daratumumab (letzte Suche am 29.06.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Daratumumab (letzte Suche am 16.06.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Daratumumab (letzte Suche am 11.08.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 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 [3,4]	ja [5,6]	ja [7]

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.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. In der Studie ANDROMEDA wurde Daratumumab + VCd mit VCd verglichen, sodass diese Studie ausschließlich dazu geeignet ist, Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab + VCd für die Patientengruppe zu treffen, für welche VCd die am besten geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die andere Behandlungsoptionen besser geeignet sind, liegen keine Studien vor.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehrseitige 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 systemischer Leichtketten-Amyloidose ^c und <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 von der Amyloidose betroffenen Organ^d ▪ ohne auffällige kardiovaskuläre Zustände^e ▪ ohne geplante ASZT innerhalb der ersten 6 Behandlungszyklen ▪ 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 Datenschnitte: 14.02.2020 ^g 15.06.2020 ^h	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–laufend	primär: CHR-Gesamtansprechrate sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehrsseitige 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. Neben einer histopathologischen Diagnose musste eine messbare Erkrankung vorliegen, 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> <p>d. Definition der Organbeteiligung gemäß NCCN Guideline Systemic Light Chain Amyloidosis [8]</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</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>g. präspezifizierter Datenschnitt ca. 6 Monate nach Einschluss der letzten Patientin/ des letzten Patienten</p> <p>h. 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt; entspricht einem von der FDA geforderten Sicherheitsupdate 4 Monate nach dem 1. Datenschnitt</p> <p>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; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NT-proBNP: N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide; NYHA: New York Heart Association; QTcF: mit der Fridericia-Formel frequenzkorrigiertes QT-Intervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SA: sinuatrial; UE: unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
ANDROMEDA	<p>Daratumumab 1800 mg, s. c.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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) <p>+</p> <p>Bortezomib 1,3 mg/m² KOF, s. c.^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–6: wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22) <p>+</p> <p>Cyclophosphamid 300 mg/m² KOF^b, oral oder i. v.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–6: wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22) <p>+</p> <p>Dexamethason^c 40 mg^{d, e}, i. v. oder oral</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–6: wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22) <p>Zyklusdauer: 28 Tage</p>	<p>Bortezomib 1,3 mg/m² KOF, s. c.^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–6: wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22) <p>+</p> <p>Cyclophosphamid 300 mg/m² KOF^b, oral oder i. v.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–6: wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22) <p>+</p> <p>Dexamethason^c 40 mg^{d, e}, i. v. oder oral</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–6: wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22) <p>Zyklusdauer: 28 Tage</p>
<p>Dosisanpassungen / Therapieunterbrechungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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/m² KOF, 2. Reduktion auf 0,7 mg/m² KOF) ▪ Cyclophosphamid: Dosisreduktion um 50 % bei Neutrophilenzahl 1500–1000/mm³ und / oder Thrombozytenzahl 50 000–100 000/μl, Therapieunterbrechung bei Neutrophilenzahl < 1000/mm³ und / oder Thrombozytenzahl < 50 000/μl ▪ Dexamethason: Dosisreduktionen nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes erlaubt 		
<p>Prämedikation vor Daratumumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1–3 Stunden vor der Gabe von Daratumumab: Paracetamol, Antihistaminikum, Dexamethason^e ▪ optional in Zyklus 1 an Tag 1 bis zu 24 Stunden vor der Gabe von Daratumumab: Montelukast oder Äquivalent <p>Postmedikation vor Daratumumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ am Tag nach der Gabe von Daratumumab in Erwägung ziehen: niedrig dosiertes orales Methylprednisolon (≤ 20 mg) oder Äquivalent^f ▪ für Patientinnen oder Patienten mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen sollten folgende Arzneimittel nach der Infusion in Betracht gezogen werden: Antihistaminika, Leukotrien-Inhibitoren, 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 (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche Therapien zur Behandlung der Leichtketten-Amyloidose oder des multiplen Myeloms einschließlich Medikamente, die CD38 zum Ziel haben ▪ starke CYP3A4-Induktoren < 5 Halbwertszeiten vor der 1. Dosis der Studienmedikation <p>Begleitbehandlung erlaubt</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ alle als notwendig erachteten Arzneimittel zur unterstützenden Behandlung (Ausnahme: nicht erlaubte Begleitbehandlung, siehe unten) <p>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 Leichtketten-Amyloidose, einschließlich Medikamente, die CD38 zum Ziel haben ▪ zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden^g ▪ 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. an Tagen ohne Daratumumab-Gabe (betrifft Interventions- und Vergleichsarm): 40 mg an 1 Tag oder auf 2 Tage verteilt; an Tagen mit Daratumumab-Gabe: 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. Falls keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Infusionen auftraten, erfolgte eine Postmedikation mit Kortikosteroiden ab Zyklus 7 im Ermessen der Prüferztin / des Prüferztes g. Ausnahme: Patientinnen und Patienten in Dauerbehandlung mit Steroiden (≤ 20 mg/Tag oder Äquivalent) wegen anderer Erkrankungen</p> <p>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 noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Daratumumab + VCd versus 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 (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.

388 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Daratumumab + VCd (N = 195) oder mit VCd (N = 193) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach kardialem Stadium (Mayo-Stadium I vs. II vs. IIIa), nach Ländern, die typischerweise eine Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein) und Nierenfunktionsstatus (Kreatinin-Clearance: < 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min). Folgende Länder waren definiert als Länder, die typischerweise eine Stammzelltransplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten: Australien, Brasilien, Kanada, Deutschland, Ungarn, Italien, Japan, Niederlande, Polen, Rumänien, Südkorea, Spanien, Schweden, Türkei, Vereinigtes Königreich und USA. 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 entsprechend der Fachinformation [9]. Die Behandlung mit VCd im Vergleichsarm der Studie ANDROMEDA 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 war das komplette hämatologische Ansprechen (CHR). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden. In seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA, dass für die Behandlung der AL-Amyloidose keine Arzneimitteltherapien zugelassen sind, allerdings in Leitlinien und von wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften verschiedene Kombinationstherapien genannt und als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet werden. Diese sind: VCd, Bortezomib ± Dexamethason, Bortezomib + Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason, Lenalidomid + Dexamethason, Melphalan + Dexamethason und Lenalidomid + Melphalan + Dexamethason. Darüber hinaus ist für geeignete Patientinnen und Patienten von der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch eine Hochdosis-Melphalantherapie

(sofort oder nach erfolgter Induktionstherapie) mit anschließender ASZT im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie umfasst.

In der Studie ANDROMEDA wurde im Vergleichsarm ausschließlich VCd eingesetzt. Eine Multikomparatorstudie zum Vergleich mehrerer Behandlungsoptionen liegt nicht vor. Dennoch lassen sich anhand der Studie ANDROMEDA Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für die Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten, für die VCd patientenindividuell am besten geeignet ist, ableiten. Dies wird nachfolgend begründet:

Bortezomib-haltige Therapien

Gemäß Fachinformation von Bortezomib sollten Patientinnen und Patienten mit vorbestehender, schwerer Neuropathie nur nach vorheriger sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit Bortezomib behandelt werden [10]. In der Studie ANDROMEDA waren Patientinnen und Patienten mit sensorischer peripherer Neuropathie vom Grad 2 oder schmerzhafter peripherer Neuropathie vom Grad 1 von der Teilnahme ausgeschlossen. Somit kommt für die Studienpopulation Bortezomib generell als Therapieoption infrage. Für Patientinnen und Patienten ohne Kontraindikation für Bortezomib stellen Bortezomib-haltige Kombinationen gemäß aktueller Leitlinien zudem die Standardtherapie im Anwendungsgebiet dar [11-14], wobei VCd die derzeitig präferierte Kombination bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose ist [12,13,15]. Kombinationen mit lediglich 2 Wirkstoffen wie bspw. Bortezomib oder Melphalan + Dexamethason werden dagegen eher bei älteren, fragilen Patientinnen und Patienten bzw. Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für Komplikationen und therapiebedingte Mortalität (z. B. NT-proBNP > 8500 ng/l, NYHA-Stadium \geq III) empfohlen [12,16]. In der Studie ANDROMEDA ist insgesamt von Patientinnen und Patienten mit überwiegend gutem Allgemeinzustand auszugehen (8 % mit ECOG-PS = 2 im Vergleichsarm; Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit NT-proBNP > 8500 ng/l oder mit anderen auffälligen kardiovaskulären Zuständen, 5 % mit NYHA-Stadium IIIa im Vergleichsarm). Somit ist davon auszugehen, dass die 3er-Kombination VCd für den Großteil der Patientinnen und Patienten der Studie ANDROMEDA patientenindividuell die geeignete Therapie darstellt.

Melphalan- und Lenalidomid-haltige Therapien

Auch für Patientinnen und Patienten, die nach einer Induktionstherapie eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT erhalten sollen, sind Bortezomib-basierte Therapien die Standardtherapie in der Induktion [11,14]. Melphalan-basierte Therapien werden bei diesen Patientinnen und Patienten nicht empfohlen. Dasselbe gilt für Patientinnen und Patienten, für die aktuell eine ASZT nicht infrage kommt, diese aber zu einem späteren Zeitpunkt nicht ausgeschlossen ist [17]. Entsprechend geht auch der G-BA in seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie davon aus, dass Patientinnen und Patienten, für die zu einem späteren Zeitpunkt eine ASZT in Betracht kommen kann, keine Melphalan-basierte

Induktionstherapie erhalten sollten. Da in die Studie ANDROMEDA Patientinnen und Patienten mit überwiegend gutem Allgemeinzustand eingeschlossen wurden, ist jedoch davon auszugehen, dass für einen bedeutenden Anteil an Patienten und Patienten eine ASZT grundsätzlich infrage käme und somit eine Melphalan-basierte Therapie in der Erstlinie nicht angezeigt ist. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren lediglich Patientinnen und Patienten mit einer geplanten ASZT innerhalb der ersten 6 Behandlungszyklen. Insgesamt wird der Stellenwert einer Melphalan-basierten Therapie in der Studienpopulation der Studie ANDROMEDA daher als gering angesehen. Gleiches gilt für Lenalidomid-haltige Therapieregime, da Lenalidomid vor allem bei Kontraindikation von Bortezomib empfohlen wird [11]. Darüber hinaus wird Lenalidomid nicht bei einer Herzbeteiligung der AL-Amyloidose empfohlen [12,13,18] (71 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ANDROMEDA hatten eine Herzbeteiligung) und ist gemäß Fachinformation mit Vorsicht bei Niereninsuffizienz anzuwenden [19] (32 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ANDROMEDA hatten ein Niereninsuffizienzstadium \geq III).

Unsicherheit bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ANDROMEDA besteht folgende Unsicherheit bezüglich der Option einer ASZT, die auch von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist: Die Studie ANDROMEDA wird auch in Ländern durchgeführt, die typischerweise keine Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (siehe oben). Insgesamt 24 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ANDROMEDA wurden in solchen Ländern eingeschlossen. Für diese Patientinnen und Patienten ist unklar, wie viele hiervon für eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT als patientenindividuelle Therapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage gekommen wären. Die Patientengruppe, die generell für eine ASZT infrage kommt, umfasst sowohl Patientinnen und Patienten, für die eine sofortige Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT (ohne Induktionstherapie) infrage kommt als auch die, die zuvor eine Induktionstherapie erhalten haben. In der Studie ANDROMEDA wird in diesem Fall die im Vergleichsarm verabreichte Kombination VCd als Induktionstherapie eingestuft. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aufgrund des Anteils der Patientinnen und Patienten in der Studie ANDROMEDA mit einer Translokation t(11;14) im Plasmazellklon. Für diese Translokation wird ein schlechteres Therapieansprechen unter Bortezomib beschrieben [11,12,17]. Der Translokationsstatus wurde in der Studie ANDROMEDA allerdings nur bei 202 von 388 (52 %) Patientinnen und Patienten der gesamten Studienpopulation bestimmt. Im Vergleichsarm hatten 55 Patientinnen und Patienten (51 % bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit einer genetischen Bestimmung

des Status) eine entsprechende Translokation. Inwieweit dies Auswirkungen auf die grundsätzliche Eignung eines Bortezomib-haltigen Therapieregimes für diese Patientinnen und Patienten hat, ist unklar.

Zusammenfassung

Insgesamt wird trotz der beschriebenen Unsicherheiten die Therapiekombination VCd für die Studienpopulation der Studie ANDROMEDA als ausreichende Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden angesehen. Anhand der Studie ANDROMEDA sind allerdings ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für die Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten, für die VCd patientenindividuell die am besten geeignete Therapie darstellt, möglich. Aufgrund der Unsicherheit des, wenn auch geringen Anteils von Patientinnen und Patienten in der Studie ANDROMEDA, für die eine andere Therapie als VCd die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, ist die Aussagesicherheit für alle Endpunkte reduziert. Somit können für alle Endpunkte auf Basis der in der Studie ANDROMEDA gezeigten Effekte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Die Einschätzung zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ANDROMEDA stimmt grundsätzlich mit der des pU überein, der im Rahmen seines Dossiers prüft, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten patientenindividuell für eine Therapie mit VCd geeignet sind. Der pU kommt zu dem Schluss, dass die Patientenpopulation der Studie ANDROMEDA mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose herangezogen werden kann, um Aussagen zum Zusatznutzen für die Patientenpopulation zu treffen, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet ist (siehe Abschnitt 2.5.2).

Datenschnitt

Die Studie ANDROMEDA begann im Oktober 2017 und ist zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Der in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellte Datenschnitt vom 14.02.2020 war präspezifiziert und sollte zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem alle Patientinnen und Patienten mindestens 6 Zyklen der Behandlung erhalten haben. Tatsächlich handelt es sich um den Zeitpunkt ca. 6 Monate nach Einschluss der letzten Patientin/ des letzten Patienten.

Darüber hinaus gibt es für die Studie ANDROMEDA einen weiteren Datenschnitt zu Nebenwirkungen vom 15.06.2020, der von der Food and Drug Administration (FDA) als Sicherheitsupdate gefordert wurde. Der pU stellt die Ergebnisse zu diesem Datenschnitt in Modul 4 A des Dossiers nicht dar, sondern zieht den Datenschnitt vom 14.02.2020 für alle Endpunkte heran. Das Vorgehen des pU, den Datenschnitt vom 14.02.2020 für alle Endpunkte heranzuziehen, ist in der vorliegenden Situation nachvollziehbar und gemäß den Vorgaben in der Dossiervorlage adäquat, da zum späteren Datenschnitt nur sehr wenige Ereignisse bei den

UE-Endpunkten hinzukommen und der Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zum vorherigen Datenschnitt liegt.

Die finale Analyse für das Gesamtüberleben ist nach Eintreten von 156 Ereignissen geplant. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts sind 56 Ereignisse aufgetreten. Das Studienende ist 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten geplant.

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 Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
ANDROMEDA	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod
Morbidität	
schwere Organschädigung	bis Eintreten des Endpunkts MOD-PFS ^{a, b}
Symptomatik / Gesundheitszustand (EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen, EQ-5D-VAS)	bis 32 Wochen nach Eintreten des Endpunkts MOD-PFS ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30, SF-36)	bis 32 Wochen nach Eintreten des Endpunkts MOD-PFS ^a
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapie
<p>a. Der kombinierte Endpunkt MOD-PFS ist erreicht bei Eintreten einer schweren Organschädigung (zur Operationalisierung siehe Abschnitt 2.4.1), der hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>b. 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.</p> <p>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</p>	

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 2.4.1).

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.

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehreseitige 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 (28)
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)
kardiales Stadium ^e , n (%)		
Stadium I	47 (24)	43 (22)
Stadium II	76 (39)	80 (41)
Stadium IIIa	70 (36)	64 (33)
Stadium IIIb	2 (1)	6 (3)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Daratumumab + VCd N ^a = 195	VCd N ^a = 193
NYHA-Stadium, n (%)		
Stadium I	101 (52)	94 (49)
Stadium II	77 (39)	89 (46)
Stadium IIIa	17 (9)	10 (5)
chronische Niereninsuffizienz, n (%) ^f		
Stadium I	60 (31)	55 (28)
Stadium II	69 (35)	76 (39)
Stadium III	51 (26)	41 (21)
Stadium IV	15 (8)	21 (11)
Stadium V	0 (0)	0 (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	52 (27)	68 (36)
Studienabbruch, n (%) ^j	31 (16)	41 (22)
<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 häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren: Tod (38 % vs. 21 %), Erhalt einer ASZT (23 % vs. 4 %), UEs (15 % vs. 12 %), Erhalt einer nachfolgenden Therapie (10 % vs. 34 %) und Krankheitsprogression (MOD-PFS) (4 % vs. 16 %).</p> <p>j. Die Gründe für einen Studienabbruch waren: Tod (87 % vs. 66 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (13 % vs. 32 %) und Lost to Follow-up (0 % vs. 2 %).</p>		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Daratumumab + VCd N ^a = 195	VCd N ^a = 193
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 (bzw. eingeschlossener) 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		

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsgruppen der Studie ANDROMEDA sind ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel knapp über 60 Jahre alt und überwiegend weiß (76 %). Der Frauenanteil lag im Daratumumab + VCd-Arm leicht höher bei 45 %, im Vergleichsarm bei 39 %. 9 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatte 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 (16 % vs. 22 %). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 27 % im Interventionsarm und 36 % im Kontrollarm die Therapie vor dem Erreichen der gemäß Protokoll geplanten maximalen Zyklenanzahl (24 bzw. 6) abgebrochen. 141 (72 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch unter Behandlung mit Daratumumab. Per Definition im Studienprotokoll war die Behandlung mit VCd mit 6 Zyklen zum vorliegenden Datenschnitt bereits abgeschlossen (siehe Abschnitt zu Datenschnitten).

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für die einzelnen Endpunkte.

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

Studie	Daratumumab + VCd	VCd
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
ANDROMEDA		
Behandlungsdauer [Monate]	N = 193	N = 188
Median [Min; Max] ^a	9,6 [0,0; 21,2]	5,3 [0,0; 7,3]
Mittelwert (SD)	9,7 (5,2)	4,4 (1,7)
Beobachtungsdauer [Monate]	N = k. A.	N = k. A.
Gesamtüberleben		
Median ^b [Min; Max]	11,9 [k. A.]	11,1 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität (schwere Organschädigung ^c)		
Median ^b [Min; Max]	11,1 [k. A.]	10,4 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; EQ-5D VAS, SF-36)		
Median ^d [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median ^e [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
<p>a. Mediane [Min; Max] Behandlungsdauer, Angabe in Zyklen: 11 [1; 23] vs. 6 [1; 6]; die maximale Zyklenanzahl (24 bzw. 6) wurde zum Datenschnitt von keiner Patientin bzw. Patienten im Interventionsarm und von 121 (64 %) Patientinnen und Patienten mit Kontrollarm erreicht. Per Definition im Studienprotokoll war die Behandlung mit VCd mit 6 Zyklen zum vorliegenden Datenschnitt bereits abgeschlossen.</p> <p>b. inverse Kaplan-Meier-Methode</p> <p>c. Angaben für den kombinierten Endpunkt MOD-PFS</p> <p>d. Die vom pU gemachten Angaben zur medianen Beobachtungsdauer (9,2 Monate im Interventionsarm bzw. 6,1 Monate im Vergleichsarm) basieren auf der Zeit bis zur letzten Erhebung vor dem Beginn einer Folgetherapie („prior to subtherapy“). Es ist unklar, warum der pU zur Berechnung der Beobachtungsdauern geplante Erhebungen nach dem Beginn einer Folgetherapie nicht berücksichtigt hat.</p> <p>e. Die vom pU gemachten Angaben zur medianen Beobachtungsdauer (10,6 Monate im Interventionsarm bzw. 6,3 Monate im Vergleichsarm) basieren auf der patientenindividuellen Behandlungsdauer + 30 Tage. Bei diesen Angaben handelt es sich somit lediglich um Approximationen, jedoch nicht um den jeweiligen Median der tatsächlichen Beobachtungsdauern.</p> <p>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-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</p>		

Bedingt durch die längere geplante Behandlungsdauer von maximal 24 Zyklen im Interventionsarm verglichen mit maximal 6 Zyklen im Vergleichsarm ist die mediane und mittlere Behandlungsdauer im Interventionsarm länger als im Vergleichsarm (Median:

9,6 Monate vs. 5,3 Monate; Mittelwert: 9,7 Monate vs. 4,4 Monate). Die medianen Beobachtungsdauern für den Endpunkt schwere Organschädigung sind zwischen den Behandlungsgruppen in etwa vergleichbar. Da die Beobachtungsdauer für die Endpunkte zu Nebenwirkungen an die Behandlungsdauer geknüpft ist (siehe Tabelle 8), sind auch die Beobachtungsdauern im Daratumumab + VCd-Arm länger als im VCd-Arm. Im Gegensatz zu den Nebenwirkungen wurden die patientenberichteten Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch nach Ende der Behandlung weiterbeobachtet (zur unterschiedlichen Frequenz der Nachbeobachtung zwischen den Studienarmen siehe Abschnitt 2.4.2 zum Verzerrungspotenzial).

Die vom pU gemachten Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte (9,2 Monate im Interventionsarm bzw. 6,1 Monate im Vergleichsarm) basieren auf der Zeit bis zur letzten Erhebung vor dem Beginn einer Folgetherapie („prior to subtherapy“). Es ist unklar, warum der pU zur Berechnung der Beobachtungsdauern geplante Erhebungen nach dem Beginn einer Folgetherapie nicht berücksichtigt hat.

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab + VCd N = 193	VCd N = 188
ANDROMEDA		
≥ 1 Anti-Plasmazelltherapie	20 (10,4)	90 (47,9)
autologe Stammzelltransplantation	13 (6,7)	20 (10,6)
antineoplastische Mittel	18 (9,3)	85 (45,2)
alkylierende Mittel	15 (7,8)	39 (20,7)
Melphalan	14 (7,3)	26 (13,8)
Cyclophosphamid	1 (0,5)	13 (6,9)
andere antineoplastisch Mittel	3 (1,6)	64 (34,0)
Daratumumab	1 (0,5)	48 (25,5)
Bortezomib	1 (0,5)	26 (13,8)
Ixazomib	1 (0,5)	2 (1,1)
Carfilzomib	0 (0)	1 (0,5)
Isatuximab	0 (0)	1 (0,5)
Venetoclax	0 (0)	1 (0,5)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	4 (2,1)	53 (28,2)
Dexamethason	4 (2,1)	53 (28,2)
Methylprednisolon	1 (0,5)	0 (0)
Prednison	0 (0)	1 (0,5)
Immunsuppressiva	6 (3,1)	30 (16,0)
Lenalidomid	4 (2,1)	23 (12,2)
Pomalidomid	3 (1,6)	8 (4,3)
a. Angaben zu Therapieregimen liegen nicht vor. n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason		

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 je nach hämatologischem Ansprechen und 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. Weiterbeobachtung (im Vergleichsarm) bis zur Progression oder ii) eine Folgetherapie in Betracht gezogen werden oder wurde iii) eine Folgetherapie empfohlen. 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 [12,14,17].

Bezüglich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen. Angaben zu Folgetherapien liegen nur auf Wirkstoffebene, nicht als Therapieregime vor.

Der im Rahmen einer Folgetherapie am häufigsten eingesetzte Wirkstoff war im Interventionsarm Melphalan (7,3 %). Im Vergleichsarm wurden am häufigsten die Wirkstoffe Dexamethason (28,2 %) und Daratumumab (25,5 %) eingesetzt. Eine ASZT erhielten als Folgetherapie 6,7 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und 10,6 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Dabei 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.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – 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; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie ANDROMEDA als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 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. Er beschreibt die Verteilung der Abstammung der Studienteilnehmer und dass sich hierdurch keine Hinweise auf relevante Effektunterschiede

zeigen. 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.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 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)
 - 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)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und SF-36)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Periphere Neuropathien (HLT, UEs)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC ^d , UEs)	Hypokaliämie (PT ^d , schwere UEs ^b)
ANDROMEDA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e	ja	ja

a. definiert als 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)

b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

c. Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente

d. codiert nach MedDRA

e. Von Interesse sind patientenrelevante, symptomatische periphere Neuropathien mit CTCAE-Grad ≥ 2 . Es liegen jedoch keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit CTCAE-Grad 1 vor.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HLT: High Level Term; j: ja; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; 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

Schwere Organschädigung

Der pU legt in seinem Dossier Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt schwere Organschädigung 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 einer CHR ausgehend: anomales freie Leichtketten-Ratio (Verdopplung der Leichtketten und Leichtketten $>$ oberer Grenzwert des Normbereichs)
- von einer CHR, sehr gutem partiellen Ansprechen (VGPR) oder 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 kombinierter 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.

EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und SF-36

Der pU legt in seinem Dossier für den EORTC QLQ-C30 Responderanalysen über die Zeit bis zur Veränderung um ≥ 10 Punkte und um ≥ 15 % der Skalenspannweite (Skalenspannweite 0 bis 100) vor. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [20,21] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Für den EORTC QLQ-C30 und seine Zusatzmodule wird die Auswertung mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten in bestimmten Konstellationen als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen (zur Erläuterung siehe Dossierbewertung A20-97 [22]). Unabhängig davon werden für eine Übergangszeit bis zum Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen für das Dossier primär Auswertungen mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30 sowie alle Zusatzmodule des EORTC herangezogen (siehe FAQs des G-BA: [23]).

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) legt der pU in seinem Dossier Responderanalysen über die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) vor. Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen, aber ergänzend in Anhang D dargestellt. Des Weiteren legt der pU Responderanalysen mit dem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite vor. Diese werden zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU neben Ergebnissen, die mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben wurden, auch Ergebnisse, die mit dem SF-36 erhoben wurden, vor. Für den physischen Summenscore (PCS) und den psychischen Summenscore (MCS) legt der pU Responderanalysen über die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte vor. Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen, aber ergänzend in Anhang D dargestellt. Des Weiteren legt der pU Responderanalysen mit dem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite vor. Dabei ermittelt er die Skalenspannweite anhand der empirischen Minima und Maxima des PCS und MCS unter Verwendung publizierter Werte der Normstichprobe 1998 im Manual des SF-36v2, Version 2 von 2007 [24]. Er berechnet ein Responsekriterium von 10,05 für den PCS und 10,80 für den MCS. Unter Verwendung der empirischen Minima und Maxima der Normstichprobe 2009 (publiziert in der aktuellen Version 3 des Manuals von 2011 [25]) ergeben sich unter Verwendung eines Responsekriteriums von 15 % knapp 10 Punkte für die beiden Summenscores (PCS: 9,4; MCS: 9,6, zur näheren Erläuterung siehe [26]). In der vorliegenden Situation können die vom pU berechneten Responsekriterien für den PCS und MCS herangezogen werden, da sie zum einen nahe den ermittelten Responsekriterien unter Verwendung des aktuellen Manuals liegen. Zum anderen kann aufgrund der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse, die numerisch zugunsten der Intervention sind (siehe Tabelle 15) eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden.

Für die Endpunkte der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit dem EORTC QLQ-C30, der EQ-5D VAS und dem SF-36 erhoben wurden, legt der pU Responderanalysen über die Zeit bis zur Verschlechterung und über die Zeit bis zur Verbesserung vor. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs, 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.

Da der pU keine genaueren Angaben zur Operationalisierung der Verschlechterung macht, wird davon ausgegangen, dass es sich um die Zeit bis zur 1. Verschlechterung handelt.

Gemäß statistischem Analyseplan war die Zeit bis zur Verschlechterung über verteilungsbasierte Methoden präspezifiziert. Hierbei war auch der Tod wegen Progression als Verschlechterung definiert. In der in Modul 4 A vorliegenden Operationalisierung Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gibt es jedoch keine Hinweise darauf, dass Tod als Verschlechterung definiert wurde.

Angaben zu Rücklaufen für die patientenberichteten Endpunkte legt der pU für den Vergleichsarm lediglich bis einschließlich Zyklus 6 (geplantes Behandlungsende) vor. Gemäß geplanter Nachbeobachtung haben jedoch Erhebungen nach Behandlungsende stattgefunden. Dies bestätigt sich auch bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven zu den patientenberichteten

Endpunkten (siehe Anhang C). Insgesamt fehlen somit vollständige Rücklaufquoten für beide Studienarme über den kompletten Studienverlauf.

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

Der pU legt in seinem Dossier über Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 hinaus Ergebnisse zu den Einzelitems Kribbeln an Händen und Füßen des EORTC QLQ-MY20, Völlegefühl im Magen/Bauch des EORTC QLQ-OV28 und Schwellung der Beine oder Knöchel des EORTC QLQ-PR25 vor. Im Studienprotokoll wird die Verwendung dieser Items mit der Studie Lin 2015 zur Symptomatik bei AL-Amyloidose begründet [27]. Die Auswahl der betrachteten Einzelitems ergibt sich aus den Ergebnissen von Lin 2015 nicht unmittelbar, da dort insgesamt 25 Symptome der AL-Amyloidose, darunter 11 häufige Symptome identifiziert wurden. Der pU begründet die Auswahl der 3 Symptome nicht. Darüber hinaus sieht die EORTC die Verwendung von Einzelitems als Item-Liste nur in Verbindung mit dem EORTC QLQ-C30 und einem bereits validierten Zusatzmodul vor [28]. Die Einzelitems werden daher in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt. Unabhängig davon zeigen sich weder bei Betrachtung der vorgelegten Auswertungen zur Verschlechterung noch zur Verbesserung statistisch signifikante und mehr als geringfügige Vor- oder Nachteile von Daratumumab + VCd.

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)

In der Studie ANDROMEDA lag bei 97 von 105 (92 %) der Patientinnen und Patienten, bei denen im Studienverlauf eine periphere Neuropathie (HLT) auftrat, eine periphere sensorische Neuropathie (PT) vor. Von Interesse sind patientenrelevante, symptomatische periphere Neuropathien, dies sind Neuropathien mit CTCAE-Grad ≥ 2 . Angaben dazu oder zu Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Neuropathie vom Grad 1 liegen jedoch nicht vor. Für den Endpunkt periphere Neuropathien (HLT, UEs) liegen daher keine verwertbaren Daten vor. Unbenommen davon zeigen sich in der vom pU vorgelegten Auswertung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) werden nicht zusätzlich betrachtet, da diese nur 10 % aller peripheren Neuropathien ausmachen.

2.4.2 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	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Schwere Organschädigung ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und SF-36)	SUEs	Schwere UE ^s ^b	Abbruch wegen UE ^s ^c	Periphere Neuropathien (HLT, UE ^s)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE ^s)	Hypokaliämie (PT, schwere UE ^s ^b)
ANDROMEDA	N	N	H ^d	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^d	H ^d	H ^e	-g	H ^{d, e}	H ^d

a. Definiert als 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)

b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

c. Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente

d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen

e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch

f. Unterschied in den Erhebungsabständen zwischen den Behandlungsarmen

g. Von Interesse sind patientenrelevante, symptomatische periphere Neuropathien mit CTCAE-Grad ≥ 2 . Es liegen jedoch keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit CTCAE-Grad 1 vor, siehe auch Abschnitt 2.4.1.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HLT: High Level Term; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; 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

Mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen anderen Endpunkten als hoch bewertet. Die Bewertung weicht somit bei den Endpunkten schwere Organschädigung und schwere UEs von der des pU ab; hier schätzt der pU das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig ein. 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 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 Vergleichsarm Ereignisse nur bis etwa 7 Monate nach Studienbeginn ein. Damit ist ein Vergleich der beiden Behandlungsarme nur über diesen Zeitraum der ersten 7 Monate möglich, weil danach alle Zeiten der sich noch unter Risiko befindenden Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms zensiert werden. Ereignisse im Interventionsarm nach diesem Zeitpunkt gehen damit nicht in die Schätzung des Hazard Ratios (HR) ein.

Unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen sind somit in der vorliegenden Situation in etwa nur innerhalb der ersten 7 Monate nach Studienbeginn von Bedeutung. Daher wird geprüft, ob Zensierungen, die in diesem Zeitraum stattgefunden haben und damit aus einem frühzeitigen Behandlungsabbruch resultieren, aus potenziell informativen Gründen erfolgt sind.

68 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (36 %) brachen die Behandlung in den ersten 6 Monaten frühzeitig ab. Im Interventionsarm brachen vor Zyklus 7 bereits 34 (18 %) Patientinnen und Patienten ab. Dabei können die Abbruchgründe teilweise potenziell informativ gewesen sein (Erhalt einer Folgetherapie inklusive ASZT, Krankheitsprogression [MOD-PFS], UEs). Daher wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch bewertet.

Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs ist die fehlende Verblindung der alleinige Grund für das hohe Verzerrungspotenzial.

Bei dem spezifischen UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) wird die fehlende Verblindung – neben der unvollständigen Beobachtung aus potenziell informativen Gründen – ebenfalls als verzerrender Aspekt gesehen.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Daratumumab + VCd mit 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.

Häufige UEs, häufige SUEs, häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbrüche wegen UEs sind in Anhang B dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten finden sich in Anhang C.

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Daratumumab + VCd vs. VCd
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
ANDROMEDA					
Mortalität					
Gesamtüberleben	195	n. e. 27 (13,8)	193	n. e. 29 (15,0)	0,90 [0,53; 1,53]; 0,706
Morbidität					
schwere Organschädigung	195	n. e. 1 (0,5)	193	n. e. 7 (3,6)	0,12 [0,01; 1,01]; 0,020
klinische Manifestation des Herzversagens definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems, oder einer intraaortalen Ballonpumpe				keine Daten vorhanden	
klinische Manifestation des Nierenversagens definiert als Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation)				keine Daten vorhanden	
Symptomatik EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur Verschlechterung ^{b, c}					
Fatigue	195	2,1 [1,9; 3,7] 116 (59,5)	193	1,9 [1,9; 2,8] 132 (68,4)	0,78 [0,60; 1,00]; 0,054
Übelkeit und Erbrechen	195	n. e. [7,8; n. b.] 70 (35,9)	193	8,2 [4,7; n. b.] 80 (41,5)	0,75 [0,54; 1,03]; 0,076
Schmerzen	195	4,1 [2,8; 6,5] 107 (54,9)	193	3,8 [2,9; 4,8] 103 (53,4)	1,01 [0,77; 1,34]; 0,926
Dyspnoe	195	21,3 [9,7; 21,3] 71 (36,4)	193	3,8 [2,8; 5,7] 99 (51,3)	0,62 [0,45; 0,84]; 0,002
Schlaflosigkeit	195	4,6 [2,9; 17,6] 94 (48,2)	193	3,8 [2,9; 6,5] 94 (48,7)	1,01 [0,76; 1,35]; 0,934
Appetitverlust	195	6,5 [4,1; n. b.] 86 (44,1)	193	5,0 [3,7; 6,5] 96 (49,7)	0,87 [0,65; 1,17]; 0,348
Verstopfung	195	12,3 [3,9; n. b.] 85 (43,6)	193	4,9 [3,3; 14,9] 88 (45,6)	0,91 [0,67; 1,23]; 0,527
Diarrhö	195	7,5 [4,7; n. b.] 86 (44,1)	193	6,2 [3,8; 12,2] 88 (45,6)	0,89 [0,66; 1,21]; 0,454

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
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung ^{c, d})	195	13,0 [4,7; n. b.] 78 (40,0)	193	4,9 [3,7; 15,4] 87 (45,1)	0,88 [0,65; 1,20]; 0,418
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur Verschlechterung ^{c, e}					
globaler Gesundheitsstatus	195	4,7 [2,8; 7,4] 102 (52,3)	193	2,9 [2,2; 3,8] 112 (58,0)	0,86 [0,66; 1,14]; 0,295
körperliche Funktion	195	4,7 [2,8; 12,3] 94 (48,2)	193	3,8 [2,8; 4,7] 106 (54,9)	0,81 [0,61; 1,08]; 0,153
Rollenfunktion	195	2,3 [1,9; 4,6] 111 (56,9)	193	2,8 [2,0; 3,7] 121 (62,7)	0,90 [0,69; 1,17]; 0,445
emotionale Funktion	195	17,6 [17,6; n. b.] 64 (32,8)	193	5,0 [4,0; n. b.] 82 (42,5)	0,69 [0,50; 0,97]; 0,032
kognitive Funktion	195	5,6 [3,9; 7,9] 99 (50,8)	193	3,8 [2,8; 4,7] 110 (57,0)	0,78 [0,59; 1,03]; 0,085
soziale Funktion	195	2,8 [1,9; 3,1] 111 (56,9)	193	2,9 [2,0; 3,8] 115 (59,6)	1,01 [0,78; 1,32]; 0,931
SF-36, Zeit bis zur Verschlechterung ^{c, f}					
körperlicher Summenscore (PCS)	195	19,3 [19,3; n. b.] 58 (29,7)	193	12,5 [8,5; n. b.] 71 (36,8)	0,76 [0,53; 1,07]; 0,117
psychischer Summenscore (MCS)	195	14,9 [9,3; n. b.] 68 (34,9)	193	n. e. [6,2; n. b.] 69 (35,8)	0,93 [0,67; 1,31]; 0,688
Vitalität					
soziale Funktionsfähigkeit					
emotionale Rollenfunktion					
psychisches Wohlbefinden					
körperliche Funktionsfähigkeit			keine Daten vorhanden		
körperliche Rollenfunktion					
körperliche Schmerzen					
allgemeine Gesundheitswahrnehmung					

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
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Nebenwirkungen^g					
UEs (ergänzend dargestellt)	193	0,1 [0,1; 0,1] 189 (97,9)	188	0,2 [0,1; 0,3] 185 (98,4)	–
SUEs	193	n. e. [12,0; n. b.] 83 (43,0)	188	n. e. 68 (36,2)	1,01 [0,73; 1,41]; 0,943
schwere UEs ^h	193	3,6 [2,4; 4,9] 119 (61,7)	188	3,5 [2,5; 4,4] 114 (60,6)	1,01 [0,78; 1,32]; 0,909
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	193	n. e. 20 (10,4)	188	n. e. 17 (9,0)	1,04 [0,54; 2,01]; 0,895
periphere Neuropathien (HLT, UEs)			keine verwertbaren Daten ⁱ		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	193	14,9 [6,6; n. b.] 86 (44,6)	188	n. e. 42 (22,3)	1,99 [1,37; 2,91]; < 0,001
Hypokaliämie (PT, schwere UEs ^h)	193	n. e. 3 (1,6)	188	n. e. 10 (5,3)	0,27 [0,07; 0,997]; 0,0495
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach kardialem Stadium zu Studienbeginn (Mayo-Stadium I / Mayo-Stadium II / Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Stammzelltransplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja / Liste B: nein), und Nierenfunktionsstatus zu Studienbeginn (CrCl < 60 ml/min / CrCl ≥ 60 ml/min); p-Wert: bei den Endpunkten Gesamtüberleben und schwere Organschädigung stratifizierter Log-Rank-Test; bei allen anderen Endpunkten p-Wert aus oben beschriebenem Cox-Proportional-Hazard-Modell</p> <p>b. Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass es sich um die Zeit bis zur 1. Verschlechterung handelt.</p> <p>d. Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten</p> <p>e. Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten</p> <p>f. Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um ≥ 10,80 Punkte (MCS) bzw. um ≥ 10,05 Punkte (PCS) im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>g. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führen, dass das Hazard Ratio nur einen Vergleich über etwa die ersten 7 Monate nach Randomisierung abbildet.</p> <p>h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>i. Von Interesse sind patientenrelevante, symptomatische periphere Neuropathien mit CTCAE-Grad ≥ 2. Es liegen jedoch keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit CTCAE-Grad 1 vor (siehe Abschnitt 2.4.1).</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
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CrCl: Kreatinin-Clearance; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HLT: High Level Term; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MY20: Multiple Myeloma Module 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 Module 28; PCS: Physical Component Summary; PR25: Prostate Cancer Module 25; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; 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 2.3.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Schwere Organschädigung

Der Endpunkt schwere Organschädigung ist eine Teilkomponente des kombinierten Endpunkts MOD-PFS. Bei der Ableitung des Zusatznutzens wird das Ergebnis des stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen, da seine Verwendung für den kombinierten Endpunkt MOD-PFS geplant war.

Für den Endpunkt schwere Organschädigung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Die Einschätzung weicht von der des pU ab. Der pU leitet endpunktübergreifend für die Endpunktkategorie Morbidität einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

Symptomatik

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 erfasst. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse zur Verschlechterung als auch zur Verbesserung heran. Für beide Operationalisierungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Daratumumab + VCd.

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

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung zu den oben genannten Endpunkten stimmt insofern mit der des pU überein, als dieser weder bei der Betrachtung der Verschlechterung noch der Verbesserung statistisch signifikante Unterschiede berichtet.

Die Aussagen zum Zusatznutzen für Endpunkte der Symptomatik weichen vom pU ab, der endpunktübergreifend für die gesamte Endpunktkategorie Morbidität einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde mit der EQ-5D VAS erfasst. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte herangezogen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse zur Verschlechterung als auch zur Verbesserung des Gesundheitszustands um ≥ 15 Punkte heran, wobei sich nur bei der Verbesserung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd zeigt.

Die Aussage zum Zusatznutzen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) weicht vom pU ab, der endpunktübergreifend für die gesamte Endpunktkategorie Morbidität einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 erfasst. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

Emotionale Funktion

Für den Endpunkt emotionale Funktion liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse zur Verschlechterung als auch zur Verbesserung heran, wobei sich nur bei der Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd zeigt.

Körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, globaler Gesundheitsstaus

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und globaler Gesundheitsstaus liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse zur Verschlechterung als auch zur Verbesserung heran. Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den globalen Gesundheitsstatus berichtet der pU bei Betrachtung der Verbesserung einen statistisch signifikanten Vorteil von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Insgesamt leitet der pU endpunktübergreifend für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Betrachtung von Verbesserung und Verschlechterung einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab.

SF-36

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem SF-36, werden die Auswertungen über die Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 10,80$ Punkte für den MCS und $\geq 10,05$ Punkte für den PCS herangezogen.

Für den PCS und MCS zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse zu den 8 Subskalen des SF-36 liegen nicht vor.

Die Aussage stimmt insofern mit der des pU überein, als dieser keine statistisch signifikanten Unterschiede bei Betrachtung von Verbesserung und Verschlechterung des PCS und MCS berichtet. Der pU leitet endpunktübergreifend für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab.

Nebenwirkungen

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führen, dass das HR nur einen Vergleich über etwa die ersten 7 Monate nach Randomisierung abbildet.

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Die Aussagen zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) stimmen insofern mit denen des pU überein, als dieser für keinen der Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen berichtet.

Abbruch wegen UEs (Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente)

Für den Endpunkte Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung zum Endpunkt Abbruch wegen UEs stimmt insofern mit der des pU überein, als dieser weder für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente) als auch den Abbruch wegen UEs aller Wirkstoffkomponenten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen berichtet.

Periphere Neuropathien (HLT, UEs)

Für den Endpunkt periphere Neuropathien (HLT, UEs) liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Der pU berichtet für den Endpunkt periphere Neuropathien (HLT, UEs) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + VCd vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Die Aussage zum statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + VCd stimmt mit der des pU überein.

Hypokaliämie (PT, schwere UEs)

Für den Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UEs) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Die Aussage zum statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd stimmt mit der des pU überein.

Die vorangegangene Einschätzung der Ergebnisse für alle Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen weicht insofern von der des pU ab, als dieser keine endpunktspezifische Ableitung des Zusatznutzens vornimmt und für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen keinen Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden ableitet.

2.4.4 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 und damit bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden, 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 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie neben der bereits beschriebenen Unsicherheit (siehe Abschnitt 2.3.2) gegeben. So könnte beispielsweise 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. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Situation ausschließlich die Gesamtpopulation der Studie ANDROMEDA betrachtet.

2.5 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 [20].

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.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 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 die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht unmittelbar hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für 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 (SOC, 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 1 Patientin oder 1 Patient 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 Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. 0,90 [0,53; 1,53]; p = 0,706	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
schwere Organschädigung	n. e. vs. n. e. 0,12 [0,01; 1,01]; p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen ^c , Ausmaß: gering ^d
klinische Manifestation des Herzversagens definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems, oder einer intraortalen Ballonpumpe	keine Daten vorhanden	
klinische Manifestation des Nierenversagens definiert als Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation)	keine Daten vorhanden	
Symptomatik EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte		
Fatigue	2,1 vs. 1,9 0,78 [0,60; 1,00]; p = 0,054	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	n. e. vs. 8,2 0,75 [0,54; 1,03]; p = 0,076	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	4,1 vs. 3,8 1,01 [0,77; 1,34]; p = 0,926	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	21,3 vs. 3,8 0,62 [0,45; 0,84]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_0 < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schlaflosigkeit	4,6 vs. 3,8 1,01 [0,76; 1,35]; p = 0,934	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	6,5 vs. 5,0 0,87 [0,65; 1,17]; p = 0,348	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	12,3 vs. 4,9 0,91 [0,67; 1,23]; p = 0,527	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	7,5 vs. 6,2 0,89 [0,66; 1,21]; p = 0,454	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + VCd vs. VCd Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS, Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	13,0 vs. 4,9 0,88 [0,65; 1,20]; p = 0,418	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte		
globaler Gesundheitsstatus	4,7 vs. 2,9 0,86 [0,66; 1,14]; p = 0,295	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	4,7 vs. 3,8 0,81 [0,61; 1,08]; p = 0,153	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	2,3 vs. 2,8 0,90 [0,69; 1,17]; p = 0,445	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	17,6 vs. 5,0 0,69 [0,50; 0,97]; p = 0,032 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
kognitive Funktion	5,6 vs. 3,8 0,78 [0,59; 1,03]; p = 0,085	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	2,8 vs. 2,9 1,01 [0,78; 1,32]; p = 0,931	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36, Verschlechterung		
körperlicher Summenscore (PCS), Verschlechterung um $\geq 10,05$ Punkte	19,3 vs. 12,5 0,76 [0,53; 1,07]; p = 0,117	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore (MCS), Verschlechterung um $\geq 10,80$ Punkte	14,9 vs. n. e. 0,93 [0,67; 1,31]; p = 0,688	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen^e		
SUEs	n. e. vs. n. e. 1,01 [0,73; 1,41]; p = 0,943	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere UEs ^f	3,6 vs. 3,5 1,01 [0,78; 1,32]; p = 0,909	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	n. e. vs. n. e. 1,04 [0,54; 2,01]; p = 0,895	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
periphere Neuropathien (UEs)	keine verwertbaren Daten ^g	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + VCd vs. VCd Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	14,9 vs. n. e. 1,99 [1,37; 2,91]; p < 0,001 0,50 [0,34; 0,73] ^h Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hypokaliämie (schwere UEs ^f)	n. e. vs. n. e. 0,27 [0,07; 0,997]; p = 0,0495 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich.</p> <p>d. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert; das Ausmaß wird als gering eingestuft</p> <p>e. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führen, dass das Hazard Ratio nur einen Vergleich über etwa die ersten 7 Monate nach Randomisierung abbildet.</p> <p>f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>g. Von Interesse sind patientenrelevante, symptomatische periphere Neuropathien mit CTCAE-Grad ≥ 2. Es liegen jedoch keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit CTCAE-Grad 1 vor.</p> <p>h. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PCS: Physical Component Summary; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason</p>		

2.5.2 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
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ schwere Organschädigung: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Dyspnoe: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	-
gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ emotionale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	-
schwerwiegende /schwere Nebenwirkungen ^a ▪ Hypokaliämie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	-
-	nicht schwerwiegende /nicht schwere Nebenwirkungen ^a ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führen, dass das Hazard Ratio nur einen Vergleich über etwa die ersten 7 Monate nach Randomisierung abbildet.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason</p>	

In der vorliegenden Nutzenbewertung können basierend auf der Studie ANDROMEDA nur Aussagen zu denjenigen Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie VCd patientenindividuell am besten geeignet ist. Für Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine andere Therapie als VCd patientenindividuell am besten geeignet ist, liegen keine Daten vor. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher getrennt für diese beiden Patientengruppen.

Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie VCd patientenindividuell am besten geeignet ist

In der Gesamtschau stehen mehrere positive Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen einem negativen Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen gegenüber. Die positiven Effekte sind von geringem Ausmaß. Der negative Effekt mit beträchtlichem Ausmaß in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende /nicht schwere Nebenwirkungen stellt die positiven Effekte nicht infrage. Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten

mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie VCd patientenindividuell am besten geeignet ist, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden.

Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine andere Therapie als VCd patientenindividuell am besten geeignet ist

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine andere Therapie als VCd patientenindividuell am besten geeignet ist, legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination 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
Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose ^b	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden ^c	Patientinnen und Patienten, für die Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason patientenindividuell am besten geeignet ist: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
		Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason patientenindividuell am besten geeignet ist: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Vom Anwendungsgebiet sind grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine sofortige Stammzelltransplantation infrage kommt.</p> <p>c. Für die Behandlung der Leichtketten-Amyloidose sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib ± Dexamethason, Bortezomib + Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason, Lenalidomid + Dexamethason, Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Melphalan + Dexamethason. Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patientinnen und Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet sind, 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.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Daratumumab [9]. Demnach ist Daratumumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose indiziert [9].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU haben Patientinnen und Patienten mit systemischer AL-Amyloidose einen hohen medizinischen Bedarf an einer zugelassenen, wirksamen, die Lebensqualität verbessernden, verträglichen Therapie, da zur Behandlung der systemischen AL-Amyloidose bisher keine medikamentöse Therapie zugelassen ist.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über 3 Schritte, die in Tabelle 19 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 19: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Inzidenz der Erwachsenen mit systemischer AL-Amyloidose im Jahr 2021	–	549–1302
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit systemischer AL-Amyloidose ohne symptomatisches multiples Myelom oder B-Zell-Lymphom	90,0 %	494–1171
3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,1 %	435–1032

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

Schritt 1) Inzidenz der Erwachsenen mit systemischer AL-Amyloidose im Jahr 2021

Der pU hat nach eigenen Angaben eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Database of Systematic Reviews nach Publikationen zur

Inzidenz von Patientinnen und Patienten mit systemischer AL-Amyloidose durchgeführt. Dabei hat er deutsche oder englische Publikationen aus Europa, den Vereinigten Staaten von Amerika oder Kanada ab dem Jahr 2010 eingeschlossen. Daraus hat er 5 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 (2000) [29] eine jährliche durchschnittliche Inzidenzrate von 6,0 pro 1 Mio. Einwohner für das Jahr 2018 als Ausgangsbasis. Die Angabe basiert auf 205 Patientinnen und Patienten, die zwischen 2017 und 2018 in einem populationsbasierten Register, das in ein niederländisches Krebsregister eingebettet ist, neu mit systemischer AL-Amyloidose diagnostiziert wurden. Der pU schreibt diese Inzidenzrate unter Berücksichtigung einer jährlichen Steigerungsrate von 3,1 % [30] fort und ermittelt so eine Inzidenzrate von 6,58 pro 1 Mio. Einwohner für das Jahr 2021. Anschließend überträgt er die ermittelte Inzidenzrate auf eine Anzahl von 83 495 000 Personen für das Jahr 2021 in Deutschland (ohne Einschränkung auf Erwachsene) [31] und berechnet entsprechend 549 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose im Jahr 2021.

Für die **Obergrenze** leitet der pU aus der Quelle von Quock et al. (2018) [30] eine jährliche durchschnittliche Inzidenzrate von 12,98 pro 1 Mio. erwachsenen Einwohnern ab. Diese Angabe berechnet er über die in der Publikation ausgewiesenen alters- und geschlechtsstandardisierten Inzidenzen der AL-Amyloidose der Jahre 2008 bis 2015 [30]. Diese Inzidenzen basieren auf Auswertungen zu Abrechnungsdaten der Datenbank von Truven MarketScan Commercial (ca. 65 Millionen Personen) und der Medicare Supplement Datenbank (ca. 5,3 Millionen Personen). Die Einschlusskriterien zur Identifikation der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose waren Erwachsene mit mindestens 2 ambulanten oder 1 stationären Code der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision, klinische Modifikation (ICD-9-CM)

- 277.30 Amyloidosis, unspecified; Amyloidosis not otherwise specified (NOS) und
- 277.39 Other amyloidosis, Hereditary cardiac amyloidosis, Inherited systemic amyloidosis, Neuropathic (Portuguese) (Swiss) amyloidosis, Secondary amyloidosis

oder folgenden Codes der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, klinische Modifikation (ICD-10-CM)

- E85.4x Organ-limited amyloidosis,
- E85.8x Other amyloidosis oder
- E85.9x Amyloidosis, unspecified

und

- einer leitliniengerechten Therapie der AL-Amyloidose [30].

Analog zum Vorgehen für die Untergrenze schreibt der pU die Inzidenzrate unter Berücksichtigung einer jährlichen Steigerungsrate von 3,1 % [30] fort und ermittelt so eine durchschnittliche Inzidenzrate von 15,59 pro 1 Mio. erwachsenen Einwohner für das Jahr 2021. Er überträgt die ermittelte Inzidenzrate, die sich auf eine erwachsene Population bezieht, auf eine Anzahl von 83 495 000 Personen für das Jahr 2021 in Deutschland (ohne Einschränkung auf Erwachsene) [31] und berechnet entsprechend 1302 erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose im Jahr 2021.

Schritt 2) erwachsene 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 [32] 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. Aus den beiden der Spanne zugrunde liegenden Studien in Schritt 1 geht laut pU nicht hervor, ob darin Patientinnen und Patienten mit symptomatischem multiplen Myelom oder B-Zell-Lymphom ausgeschlossen waren.

Der pU zieht eine aktuelle Leitlinie zur AL-Amyloidose 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 Patienten mit AL-Amyloidose in Höhe von 10 % beziffert [14]. Der pU zieht den Anteil von dem Ergebnis in Schritt 1 ab. Daraus ergibt sich eine Spanne von 494 bis 1171 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit systemischer AL-Amyloidose ohne symptomatisches multiples Myelom oder B-Zell Lymphom.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im nächsten Schritt wendet der pU auf die in Schritt 2 ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten einen GKV-Anteil von 88,1 % [33,34] an und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 435 bis 1032 erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose in der GKV im Jahr 2021.

Bewertung des Vorgehens des pU

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

Zu Schritt 1: Inzidenz der Erwachsenen mit systemischer AL-Amyloidose im Jahr 2021

Der pU stellt eine Spanne für die Inzidenz des Jahres 2021 der systemischen AL-Amyloidose dar. Dabei ergeben sich folgende Unsicherheiten:

Von der Quelle Brink und Minnema (2000) [29] (Untergrenze) liegt lediglich ein Abstract vor. Daraus ist nicht eindeutig zu entnehmen, auf welche Weise die Patientinnen und Patienten mit systemischer AL-Amyloidose identifiziert wurden.

In der Quelle von Quock et al. (2018) [30] (Obergrenze) wurden Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose über verschiedene ICD-9-CM und ICD-10-CM Codes verknüpft mit einer leitliniengerechten Behandlung (siehe Schritt 1) identifiziert. Die Autoren weisen darauf hin, dass sie zusammen mit klinischen 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.

Zudem überträgt der pU die Inzidenzrate (Basis: Erwachsene) auf die Bevölkerung im Jahr 2021 ohne Einschränkung auf Erwachsene. Daraus ergibt sich eine Überschätzung.

Unsicherheit ergibt sich laut pU zusätzlich daraus, dass die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate der Inzidenz von 3,1 % ausschließlich in der Publikation von Quock et al. [30] berichtet wird. Er geht jedoch insgesamt von einer geringen Steigerungsrate aus. In der Publikation wird für diese Steigerungsrate ein 95 %-Konfidenzintervall von -0,8 % bis 7,1 %, basierend auf den Jahren 2008 bis 2015, angegeben.

Insgesamt sind die ermittelten Inzidenzen der Unter- und Obergrenze mit Unsicherheit behaftet, wobei die Obergrenze tendenziell überschätzt ist.

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

Es ist nicht auszuschließen, dass diese vonseiten des pU von der Zielpopulation 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. Daraus kann sich eine Unterschätzung ergeben. Zudem wird der Anteilswert von 10 % ohne Quellenangabe lediglich erwähnt, sodass dieser Anteil mit Unsicherheit behaftet ist.

In der Gesamtschau ist trotz der kritisch aufgeführten Faktoren davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation innerhalb der vom pU angegebenen Spanne liegt. Die Spanne liegt folglich in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Bei der Inzidenz geht der pU aufgrund des demografischen Wandels von einem ansteigenden Trend in den nächsten 5 Jahren aus. Er erachtet die jährliche Steigerungsrate von Quock et al. mit 3,1 % [30] für die Prognose der Inzidenz als plausibel.

Der pU beschreibt Unsicherheiten der Prognose bei der Prävalenz und geht schließlich von einer Steigerung der Prävalenz der systemischen AL-Amyloidose in den nächsten 5 Jahren aus. Er verwendet die von Quock et al. [30] errechnete jährliche Steigerungsrate von 11,9 % als einzige verfügbare Quantifizierung.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 21.

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.2). Dadurch werden die Patienten der Zielpopulation in die folgenden Teilpopulationen unterteilt:

- Patientinnen und Patienten, für die Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason patientenindividuell am besten geeignet ist
- Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason patientenindividuell am besten geeignet ist

Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen in Modul 3 A keine Angaben vor.

3.2 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 G-BA hat für Daratumumab in Kombination mit VCd zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Laut G-BA sind für die Behandlung der systemischen AL-Amyloidose keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Laut pU führen unter anderem die fehlenden Zulassungen dazu, dass keine Angaben zum Behandlungsmodus für die zweckmäßige Vergleichstherapie gemacht werden können. Dementsprechend werden von ihm die Kosten der einzelnen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter aufgeschlüsselt. Er gibt

an, dass die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell unterschiedlich sind. Das ist nachvollziehbar. Eine Kommentierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt deshalb in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5.

3.2.1 Behandlungsdauer

Laut Fachinformation kann die Behandlung mit Daratumumab in dem vorliegenden Anwendungsgebiet bis zur Krankheitsprogression fortgeführt werden, siehe Tabelle 5 der Fachinformation [9]. 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“.

Der pU geht für Daratumumab von 52 Wochen pro Jahr aus und rundet auf vollständig abgeschlossene Zyklen. Er legt 13 Zyklen sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für die Folgejahre zugrunde und nimmt implizit eine Behandlung bis zur Krankheitsprogression ohne maximaler Behandlungsdauer an. Die Bewertung erfolgt auf Basis dieser Annahme.

Die Kombinationstherapie mit VCd wird laut Abschnitt 5.1 der Fachinformation [9] vom pU korrekt mit jeweils 6 Zyklen je 28 Tagen im 1. Jahr angesetzt.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen der Fachinformation [9].

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 2017 zugrunde [35].

Für Dexamethason legt der pU korrekt gemäß der Fachinformation (Abschnitt 5.1) eine Spanne von 20 mg bis 40 mg zugrunde. 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 [9].

Laut Fachinformation von Daratumumab [9] dient die Behandlungsdosis von Dexamethason als Hintergrundregime an den Infusionstagen von Daratumumab als Prämedikation. Der pU weist den Verbrauch von Dexamethason an den Infusionstagen von Daratumumab jedoch ausschließlich als Hintergrundregime aus.

¹ DARZALEX ist der Handelsname von Daratumumab.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Daratumumab in Kombination mit VCd geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Daratumumab und die Kombinationstherapien keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Aus der Fachinformation [9] lassen sich jedoch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entnehmen. Dazu gehört u. a. die Prämedikation bei Daratumumab.

Die Angaben zur Hilfstaxe für Bortezomib und Cyclophosphamid sind nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Daratumumab in Kombination mit VCd Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 161 786,54 bis 161 855,69 € für das 1. Behandlungsjahr und 75 501,66 € für die Folgejahre. Sie beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Sie sind für die vom pU angesetzten Behandlungsdauer in der Größenordnung plausibel. Jedoch wurden z. B. die Kosten für die Prämedikation für Daratumumab nicht angesetzt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass gemäß Fachinformation [9] eine Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile besteht. Er geht davon aus, dass Daratumumab sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden kann. Er macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Daratumumab.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Daratumumab + VCd – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose ^b	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden ^c	Patientinnen und Patienten, für die Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason patientenindividuell am besten geeignet ist: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
		Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason patientenindividuell am besten geeignet ist: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Vom Anwendungsgebiet sind grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine sofortige Stammzelltransplantation infrage kommt.</p> <p>c. Für die Behandlung der Leichtketten-Amyloidose sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib ± Dexamethason, Bortezomib + Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason, Lenalidomid + Dexamethason, Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Melphalan + Dexamethason. Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patientinnen und Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; 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.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Daratumumab + VCd	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose, davon diejenigen	435–1032	In der Gesamtschau ist davon auszugehen, dass die vom pU angegebene Spanne in einer weitgehend plausiblen Größenordnung liegt.
	für die Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason patientenindividuell am besten geeignet ist	keine Angabe	–
	für die eine andere Therapie als Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason patientenindividuell am besten geeignet ist	keine Angabe	–
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige 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 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-Amyloidose	1. Jahr: 157 898,54– 157 967,69 Folgejahre: 75 501,66	0	1. Jahr: 3 888,00 Folgejahre: 0	1. Jahr: 161 786,54– 161 855,69 Folgejahre: 75 501,66	Die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU angesetzten Behandlungsdauer in der Größenordnung plausibel. Aus der Fachinformation [9] lassen sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entnehmen, wie u. a. die Prämedikation bei Daratumumab, die unberücksichtigt ist.
zweckmäßige Vergleichstherapie						
eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-Amyloidose	Patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason						

4.5 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. Die Fachinformationsangaben sind bei der Verordnung und Anwendung des Arzneimittels Darzalex® zu berücksichtigen.

Indikationen Multiples Myelom

Darzalex® ist indiziert:

- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.*
- in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.*
- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.*
- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (siehe Abschnitt 5.1).*
- als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.*

Indikation AL-Amyloidose

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

Darzalex® soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; die erste Dosis soll in einer Umgebung angewendet werden, in der eine Ausrüstung zur Wiederbelebung verfügbar ist. Die Kennzeichnung der DFL ist zu überprüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die korrekte Darreichungsform (intravenös oder subkutan) und Dosis gemäß Verschreibung gegeben wird. Bei der Therapieinitiierung sind die entsprechend aufgeführten Gegenanzeigen zu beachten. Zur Prävention einer Herpes zoster-Virusreaktivierung soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen sowie bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten typisiert und gescreent werden (siehe unter Interferenzen). 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 sind auf Anzeichen einer Infektion zu überwachen. Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (IRR) zu reduzieren, sind die Hinweise zur Prämedikation und Medikation nach den Injektionen zu beachten. Die Behandlungsdauer umfasst den Zeitraum bis zur Krankheitsprogression. Hinsichtlich der Herstellung der intravenösen Infusionslösung sind die entsprechenden Anweisungen zu beachten. Im Folgenden sind die detaillierten Angaben aus der Fachinformation aufgelistet:

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg DARZALEX Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3–5 Minuten gemäß dem Dosierungsschema für das jeweilige Anwendungsgebiet anzuwenden ist.

Die subkutane Darreichungsform von Darzalex® ist nicht zur intravenösen Anwendung bestimmt und soll nur als subkutane Injektion unter Anwendung der angegebenen Dosis angewendet werden. Informationen zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung sind der Fachinformation zu entnehmen.

Arzneimittel vor und nach der 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 vor oder nach der Injektion gegeben werden (Details siehe 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.

Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese soll 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.

Prophylaxe einer Herpes zoster-Virusreaktivierung

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Eine renale Ausscheidung und eine enzymatische Metabolisierung in der Leber von intaktem Daratumumab als monoklonaler IgG1κ-Antikörper sind wahrscheinlich keine wesentlichen Eliminationswege. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Daratumumab beeinträchtigen. Wegen der hohen Affinität zu einem spezifischen Epitop auf CD38 ist nicht davon auszugehen, dass Daratumumab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verändert. Klinische pharmakokinetische Untersuchungen mit Daratumumab in intravenösen oder subkutanen Darreichungsformen und Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid, Bortezomib, Melphalan, Prednison, Carfilzomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Darzalex® und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

Gegenanzeigen

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ist die Behandlung mit Daratumumab kontraindiziert. Angaben zur Höhe der Zahl von Patienten mit dieser Kontraindikation konnten nicht identifiziert werden, weswegen dieser Anteil nicht quantifizierbar ist.

Weitere Hinweise

Eine Zusammenfassung des Sicherheitsprofils, einschließlich der Auflistungen der Nebenwirkungen sowie Häufigkeitsangaben sind im Abschnitt 4.8 der Fachinformation beschrieben. Darüber hinaus sind folgende Punkte bei der Anwendung von Darzalex® zu beachten:

- Kenntnis über die Interferenz mit direktem Antiglobulin-Test (indirekter Coombs-Test) sowie Beachtung Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz (Dithiothreitol (DTT)) und notwendige Kommunikation an Blutbanken zu mit Darzalex® behandelten Patienten zwecks Vermeidung verzögerter Blutproduktbereitstellungen
- Vor Behandlungsbeginn Typisierung und Screening empfohlen. Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh(D)-kompatible Erythrozytenkonzentrate gemäß den Standards der Blutbanken gegeben werden

- *Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Daratumumab und bis 3 Monate nach Beenden der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden*
- *Es liegen keine humanen und tierexperimentellen Daten zur Beurteilung des Risikos der Anwendung von Daratumumab während der Schwangerschaft vor. Deshalb darf Daratumumab während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der Nutzen der Behandlung für die Frau die potentiellen Risiken für den Fetus überwiegt.*
- *Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab beim Menschen oder beim Tier in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Darzalex® zu unterbrechen ist.*
- *Es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien zu Überdosierungen vor. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Daratumumab.“*

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Janssen Research & Development. 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; study 54767414AMY3001 (ANDROMEDA); Primary Analysis Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
4. Janssen-Cilag. 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; study 54767414AMY3001 (ANDROMEDA); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2021.
5. 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: 20.08.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001737-27.
6. 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]. 2021 [Zugriff: 20.08.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201965>.
7. 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://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2028631>.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Systemic Light Chain Amyloidosis; Version 1.2016. Plymouth Meeting: NCCN; 2015.
9. Janssen. DARZALEX 1800 mg Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 21.09.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

10. Janssen. VELCADE 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 22.09.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood* 2020; 136(23): 2620-2627. <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2020006913>.
12. Hasib Sidiqi M, Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021. *Blood Cancer J* 2021; 11(5): 90. <https://dx.doi.org/10.1038/s41408-021-00483-7>.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Systemic Light Chain Amyloidosis; Version 1.2022 [online]. 2021 [Zugriff: 28.09.2021]. URL: <https://www.nccn.org>.
14. Hegenbart U, Agis H, Nogai A et al. Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose) [online]. 2020 [Zugriff: 28.09.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@@pdf-latest?filename=amyloidose-leichtketten-al-amyloidose.pdf>.
15. European Medicines Agency. Darzalex; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 22.09.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
16. Hansen T. Prognose und Therapie der AL-Amyloidose. *InFo Hämatologie + Onkologie* 2019; 22(1): 14-19. <https://dx.doi.org/10.1007/s15004-019-6380-9>.
17. Ihne S, Morbach C, Sommer C et al. Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117(10): 159-166. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2020.0159>.
18. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2020; 95(7): 848-860. <https://dx.doi.org/10.1002/ajh.25819>.
19. Bristol Myers Squibb. REVLIMID Hartkapseln [online]. 2020 [Zugriff: 22.09.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 20.09.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinien-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>.
24. Ware JE, Kosinski M, Bjorner JB et al. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (2nd edition). Quality Metric Incorporated 2007.
25. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey; Third Edition. Lincoln: QualityMetric; 2011.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 06.10.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-86_osimertinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
27. 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://dx.doi.org/10.3109/13506129.2015.1102131>.
28. 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/>.
29. Brink M, Minnema MC. EP1024 a nationwide, population-based register of systemic al amyloidosis patients in the netherlands; preliminary results of 205 patients diagnosed in 2017 and 2018 [online]. 2020. URL: https://journals.lww.com/hemasphere/Fulltext/2020/06001/Abstract_Book_25th_Congress_of_the_European.1.aspx.
30. Quock TP, Yan T, Chang E et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Advances* 2018; 2(10): 1046-1053. <https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016402>.
31. Destatis. Statistisches Bundesamt, Bevölkerung Deutschlands bis 2060, Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf>.
32. 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://dx.doi.org/10.1038/s41375-019-0667-6>.

33. Bmg. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2021 [Zugriff: 22.03.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf.
34. Destatis. Statistisches Bundesamt, Bevölkerungsstand, Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen), Stand 04.01.2021 [online]. 2020 [Zugriff: 04.06.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
35. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

Anhang A Suchstrategien**Studienregister****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

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. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
(daratumumab OR humax-CD38 OR humaxCD38 OR humax CD38) [Intervention] AND (amyloid*) [Condition] / Recruitment status is ALL

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (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 (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 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: VCd + Daratumumab 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	189 (97,9)	185 (98,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	147 (76,2)	138 (73,4)
Ödem peripher	69 (35,8)	68 (36,2)
Ermüdung	52 (26,9)	53 (28,2)
Asthenie	31 (16,1)	20 (10,6)
Fieber	25 (13,0)	16 (8,5)
Erythem an der Injektionsstelle	18 (9,3)	21 (11,2)
Schüttelfrost	10 (5,2)	4 (2,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	142 (73,6)	134 (71,3)
Diarrhö	69 (35,8)	57 (30,3)
Obstipation	66 (34,2)	54 (28,7)
Übelkeit	52 (26,9)	52 (27,7)
Erbrechen	26 (13,5)	21 (11,2)
Abdominalschmerz	18 (9,3)	18 (9,6)
Schmerzen Oberbauch	16 (8,3)	13 (6,9)
Bauch aufgetrieben	13 (6,7)	12 (6,4)
Dyspepsie	6 (3,1)	12 (6,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	127 (65,8)	101 (53,7)
Infektion der oberen Atemwege	50 (25,9)	21 (11,2)
Pneumonie	21 (10,9)	12 (6,4)
Nasopharyngitis	19 (9,8)	11 (5,9)
Konjunktivitis	12 (6,2)	5 (2,7)
Herpes zoster	10 (5,2)	12 (6,4)
Hordeolum	8 (4,1)	11 (5,9)
Erkrankungen des Nervensystems	116 (60,1)	103 (54,8)
Periphere sensorische Neuropathie	60 (31,1)	37 (19,7)
Schwindelgefühl	29 (15,0)	26 (13,8)
Kopfschmerz	25 (13,0)	18 (9,6)
Geschmacksstörung	15 (7,8)	11 (5,9)
Parästhesie	15 (7,8)	12 (6,4)
Synkope	14 (7,3)	12 (6,4)
Neuralgie	11 (5,7)	4 (2,1)
Tremor	10 (5,2)	2 (1,1)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: VCd + Daratumumab vs. VCd (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + VCd N = 193	VCd N = 188
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	105 (54,4)	74 (39,4)
Dyspnoe	44 (22,8)	32 (17,0)
Husten	32 (16,6)	19 (10,1)
Schmerzen im Oropharynx	12 (6,2)	5 (2,7)
Husten mit Auswurf	12 (6,2)	1 (0,5)
Epistaxis	10 (5,2)	3 (1,6)
Pleuraerguss	10 (5,2)	10 (5,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	95 (49,2)	84 (44,7)
Hypokaliämie	24 (12,4)	28 (14,9)
Appetit vermindert	19 (9,8)	23 (12,2)
Hyponatriämie	16 (8,3)	7 (3,7)
Hyperglykämie	12 (6,2)	7 (3,7)
Hyperkaliämie	12 (6,2)	7 (3,7)
Hypokalzämie	11 (5,7)	9 (4,8)
Hyperurikämie	10 (5,2)	8 (4,3)
Hypoalbuminämie	9 (4,7)	11 (5,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	86 (44,6)	77 (41,0)
Anämie	47 (24,4)	44 (23,4)
Lymphopenie	36 (18,7)	28 (14,9)
Thrombozytopenie	33 (17,1)	22 (11,7)
Neutropenie	21 (10,9)	12 (6,4)
Leukopenie	11 (5,7)	7 (3,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	86 (44,6)	42 (22,3)
Ausschlag	17 (8,8)	13 (6,9)
Erythem	11 (5,7)	3 (1,6)
Pruritus	10 (5,2)	8 (4,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	83 (43,0)	52 (27,7)
Rückenschmerzen	23 (11,9)	11 (5,9)
Arthralgie	20 (10,4)	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)
Schmerz in einer Extremität	16 (8,3)	9 (4,8)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: VCd + Daratumumab vs. VCd (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + VCd N = 193	VCd N = 188
Untersuchungen	74 (38,3)	60 (31,9)
Alaninaminotransferase erhöht	18 (9,3)	10 (5,3)
Kreatinin im Blut erhöht	17 (8,8)	16 (8,5)
Aspartataminotransferase erhöht	16 (8,3)	8 (4,3)
Gamma-Glutamyl-transferase erhöht	12 (6,2)	11 (5,9)
Gewicht erniedrigt	11 (5,7)	6 (3,2)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	9 (4,7)	11 (5,9)
Psychiatrische Erkrankungen	66 (34,2)	61 (32,4)
Schlaflosigkeit	46 (23,8)	47 (25,0)
Angst	9 (4,7)	12 (6,4)
Herzerkrankungen	63 (32,6)	41 (21,8)
Herzinsuffizienz	16 (8,3)	10 (5,3)
Vorhofflimmern	11 (5,7)	4 (2,1)
Palpitationen	11 (5,7)	6 (3,2)
Gefäßerkrankungen	53 (27,5)	43 (22,9)
Hypotonie	27 (14,0)	21 (11,2)
Orthostasesyndrom	8 (4,1)	11 (5,9)
Augenerkrankungen	50 (25,9)	35 (18,6)
Sehen verschwommen	10 (5,2)	8 (4,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	42 (21,8)	25 (13,3)
Sturz	13 (6,7)	8 (4,3)
Kontusion	12 (6,2)	6 (3,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	41 (21,2)	34 (18,1)
Nierenfunktions-beeinträchtigung	9 (4,7)	11 (5,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	16 (8,3)	10 (5,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	15 (7,8)	5 (2,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (5,2)	15 (8,0)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 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; UE: unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: VCd + Daratumumab vs. VCd

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + VCd N = 193	VCd N = 188
ANDROMEDA		
Gesamtrate SUEs	83 (43,0)	68 (36,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31 (16,1)	16 (8,5)
Pneumonie	14 (7,3)	9 (4,8)
Herzerkrankungen	30 (15,5)	25 (13,3)
Herzinsuffizienz	12 (6,2)	8 (4,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (8,8)	11 (5,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (7,8)	12 (6,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (3,6)	10 (5,3)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten 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</p>		

Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: VCd + Daratumumab vs. VCd

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + VCd N = 193	VCd N = 188
ANDROMEDA		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	119 (61,7)	114 (60,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	35 (18,1)	33 (17,6)
Lymphopenie	25 (13,0)	19 (10,1)
Neutropenie	10 (5,2)	5 (2,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (16,6)	19 (10,1)
Pneumonie	15 (7,8)	8 (4,3)
Herzerkrankungen	30 (15,5)	24 (12,8)
Herzinsuffizienz	12 (6,2)	6 (3,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29 (15,0)	27 (14,4)
Ödem peripher	6 (3,1)	11 (5,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (13,0)	11 (5,9)
Diarrhö	11 (5,7)	7 (3,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (11,9)	29 (15,4)
Hypokaliämie	3 (1,6)	10 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (11,9)	20 (10,6)
Synkope	10 (5,2)	12 (6,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (8,8)	14 (7,4)
Untersuchungen	16 (8,3)	14 (7,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (5,7)	12 (6,4)
Gefäßerkrankungen	10 (5,2)	8 (4,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten		
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 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: VCd + Daratumumab vs. VCd (mehreseitige 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 Wirkstoffkomponente)	20 (10,4)	17 (9,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2,1)	5 (2,7)
Gesichtsödem	1 (0,5)	0 (0)
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)
Ermüdung	0 (0)	2 (1,1)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0 (0)	1 (0,5)
Herzkrankungen	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) ^c	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,5)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,5)	0 (0)
Zytomegalie-Virustest positiv	1 (0,5)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (1,0)	1 (0,5)
Muskuläre Schwäche	2 (1,0)	0 (0)
Schmerz in einer Extremität	0 (0)	1 (0,5)

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: VCd + Daratumumab vs. VCd (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + VCd N = 193	VCd N = 188
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,5)	0 (0)
Appetit vermindert	1 (0,5)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (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 der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,5)	1 (0,5)
Alopezie	1 (0,5)	0 (0)
Pruritus	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)
Nierenfunktions-beeinträchtigung	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		

Anhang C Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ANDROMEDA

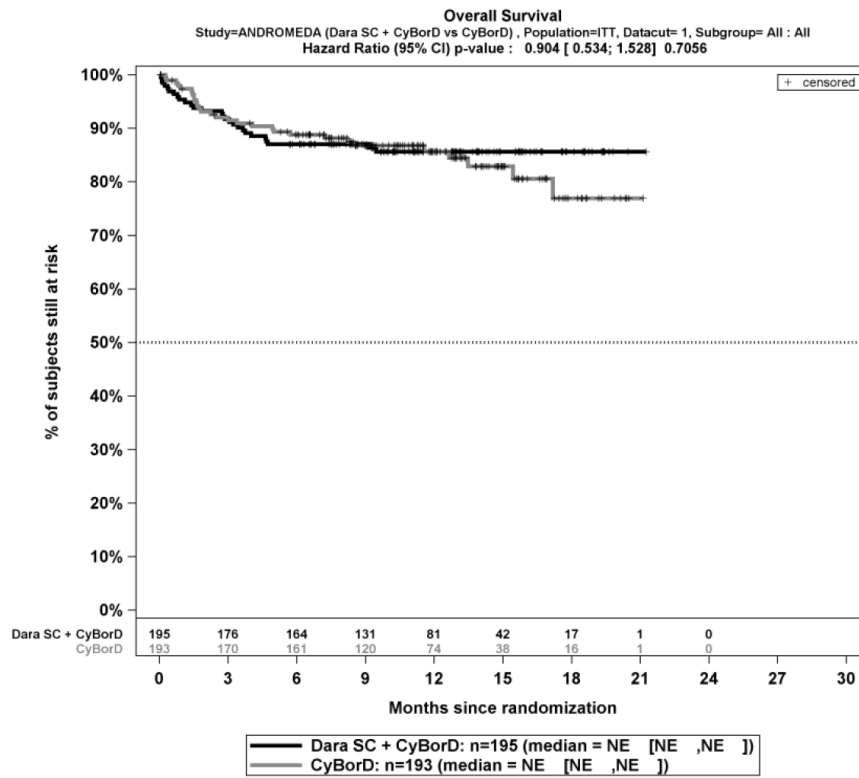


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

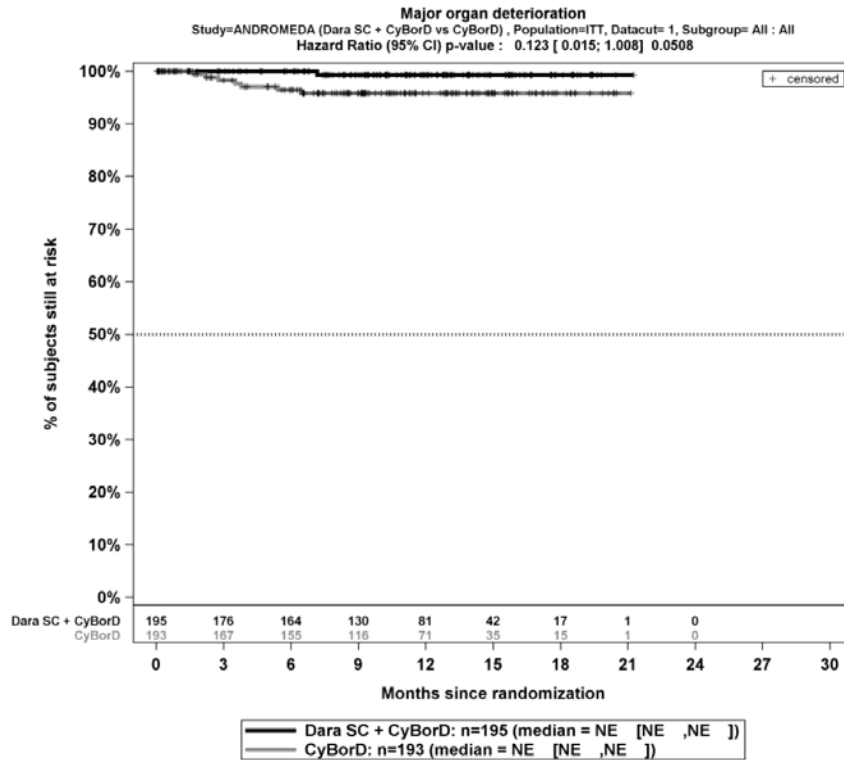


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Organschädigung, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

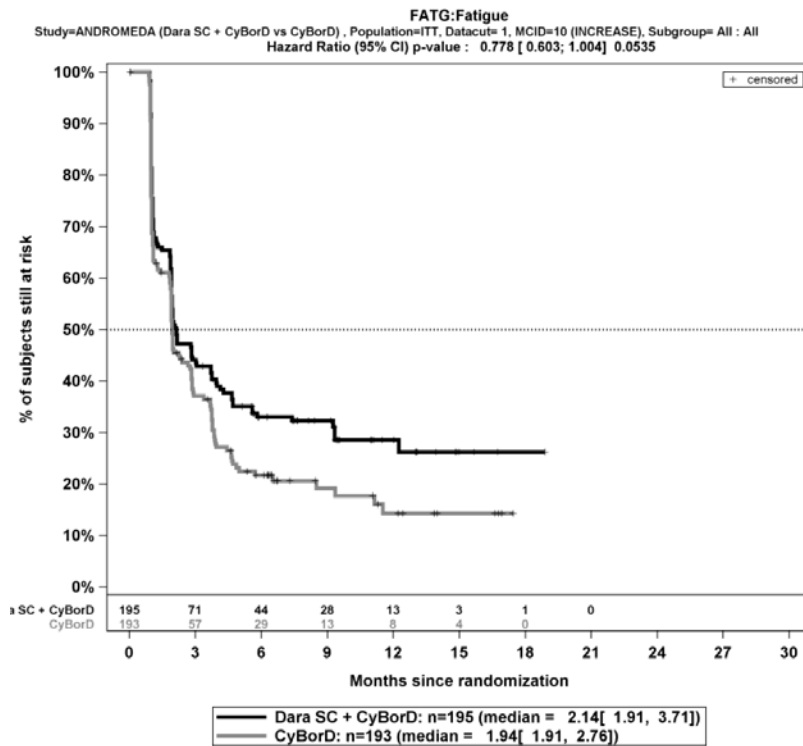


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

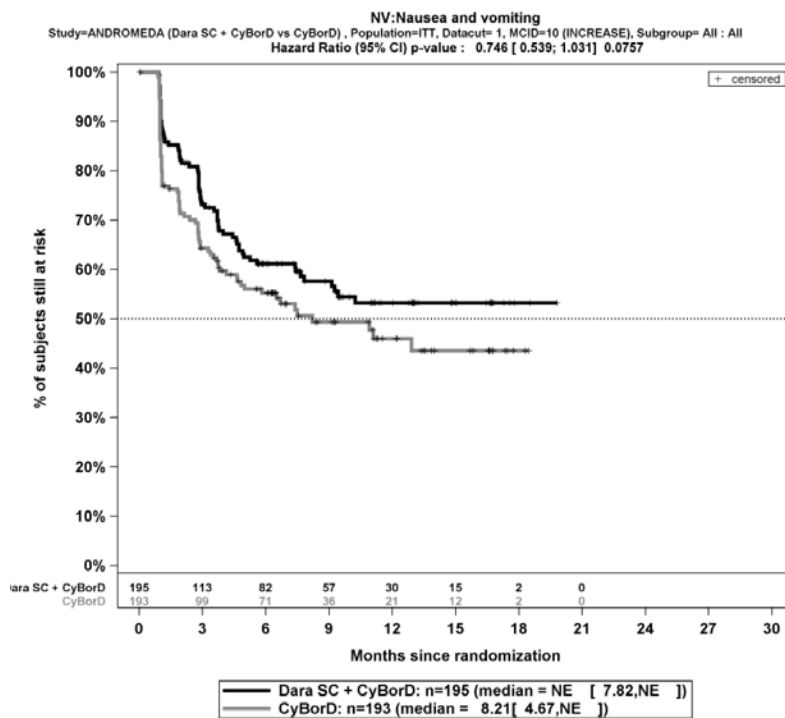


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

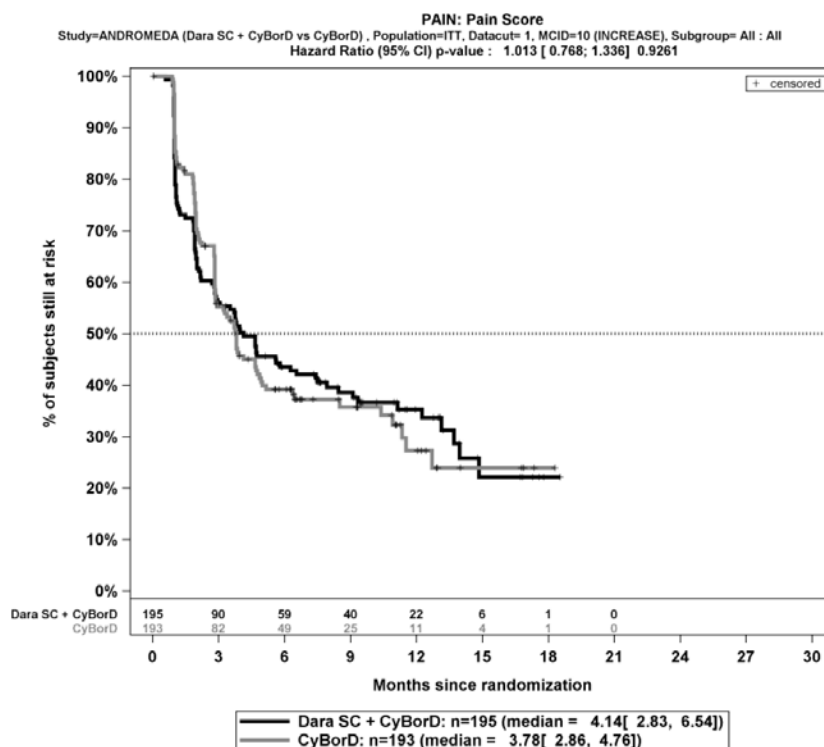


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

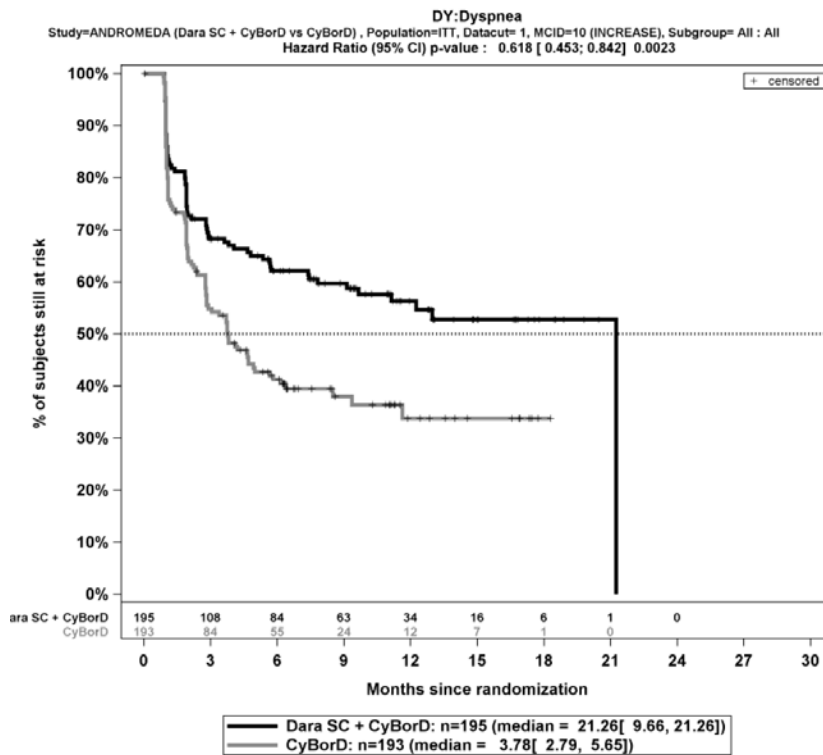


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

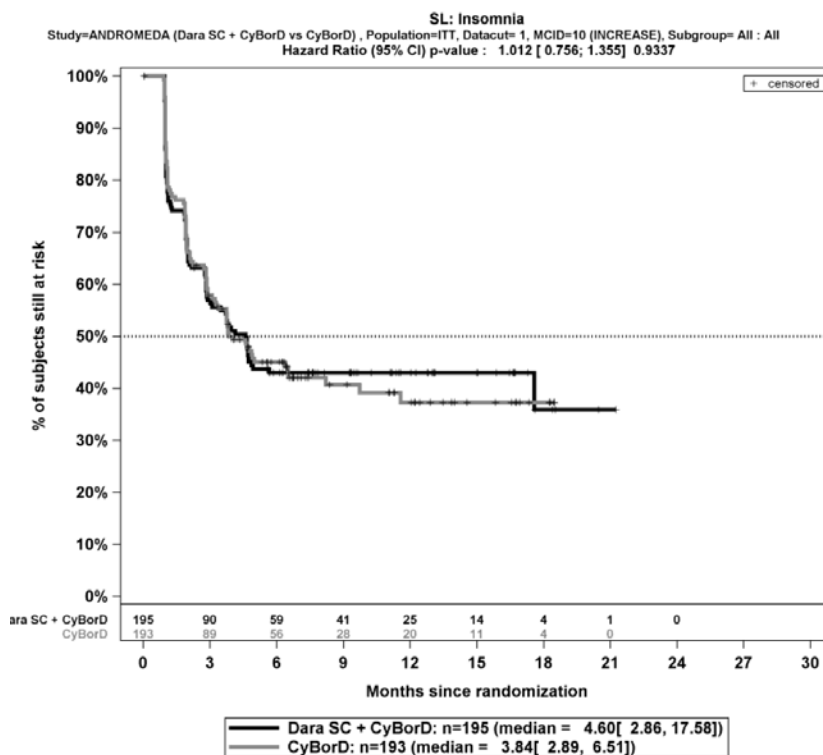


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

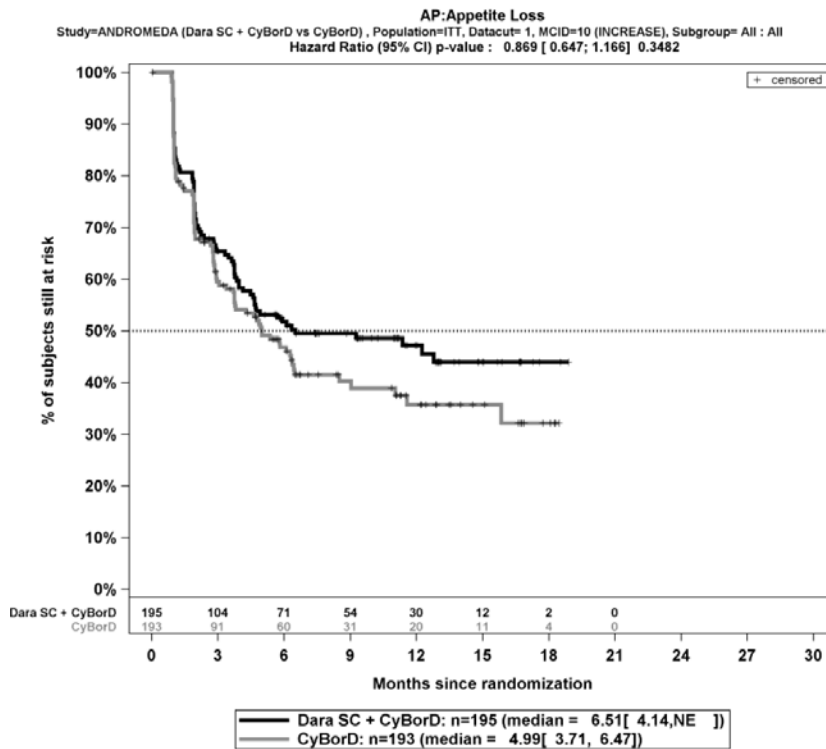


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

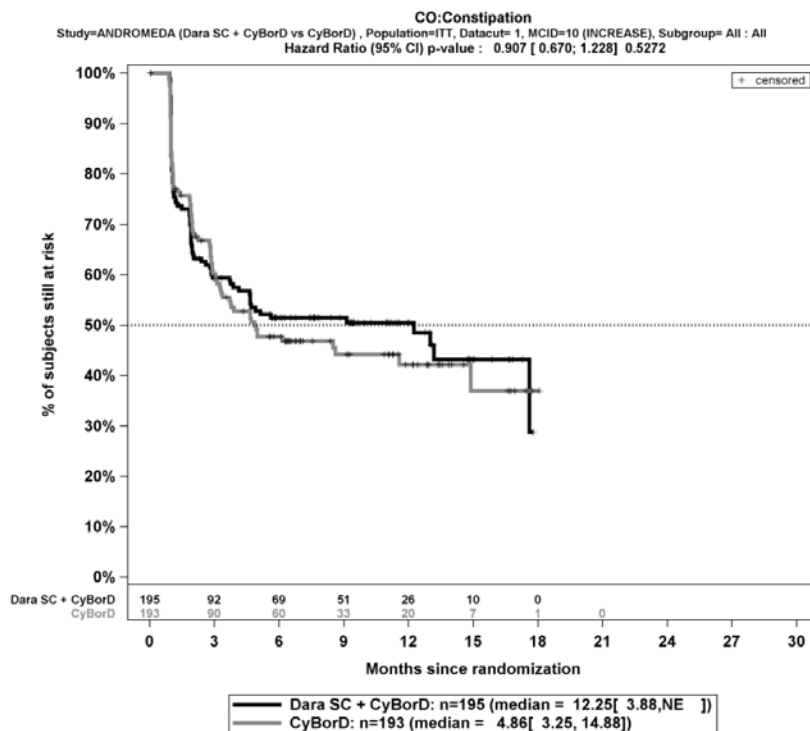


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

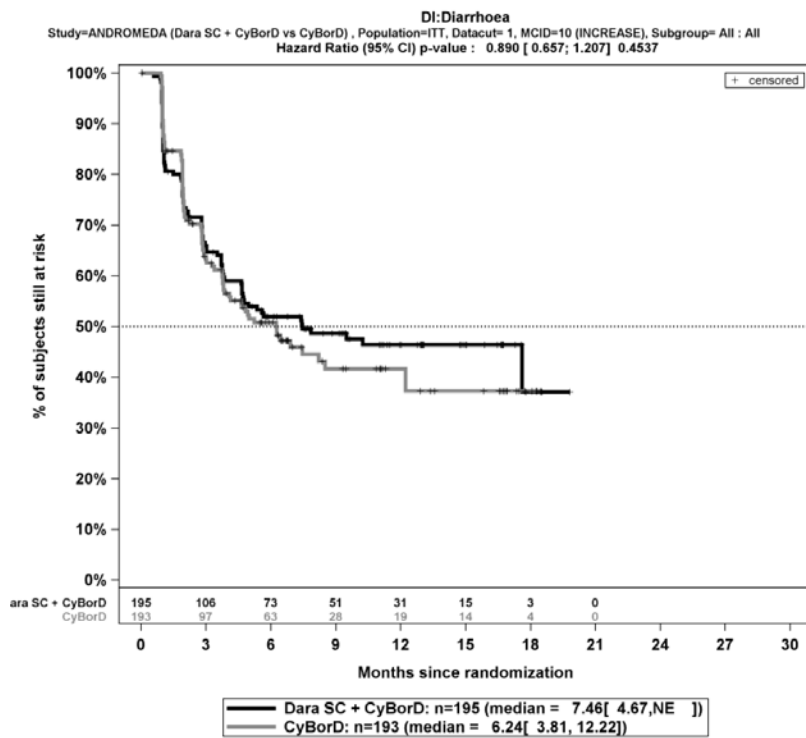


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

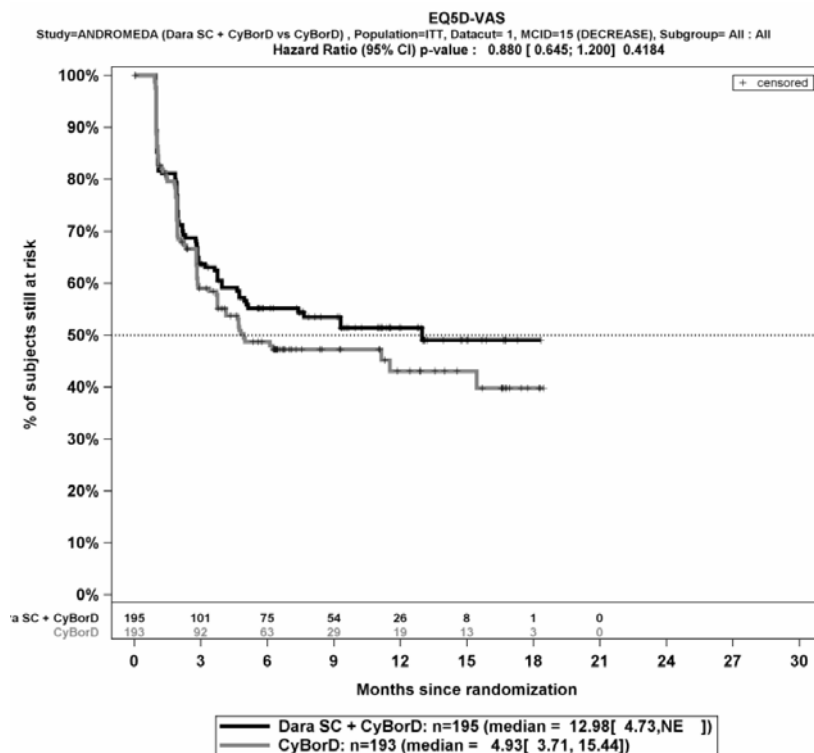


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

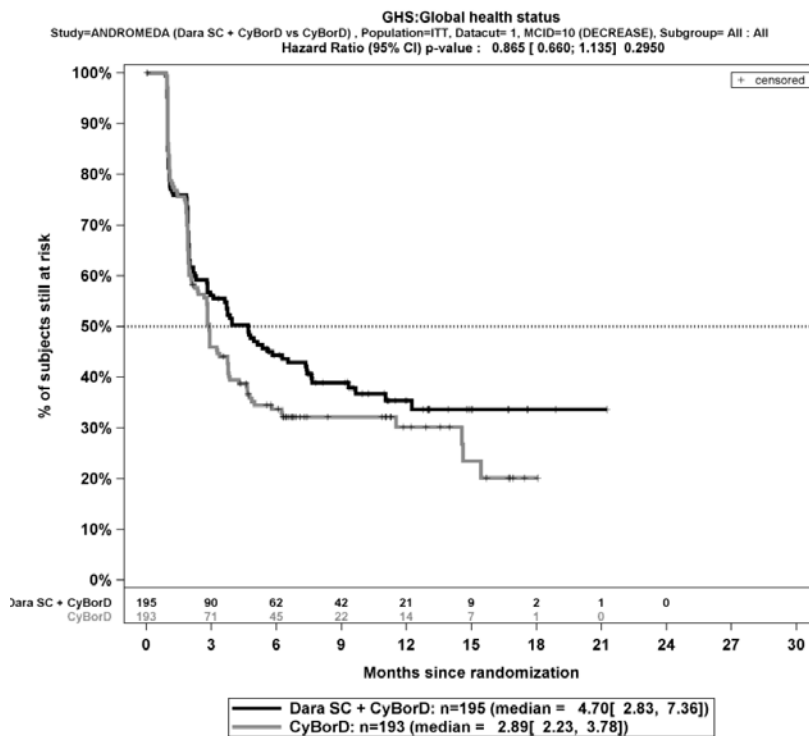


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

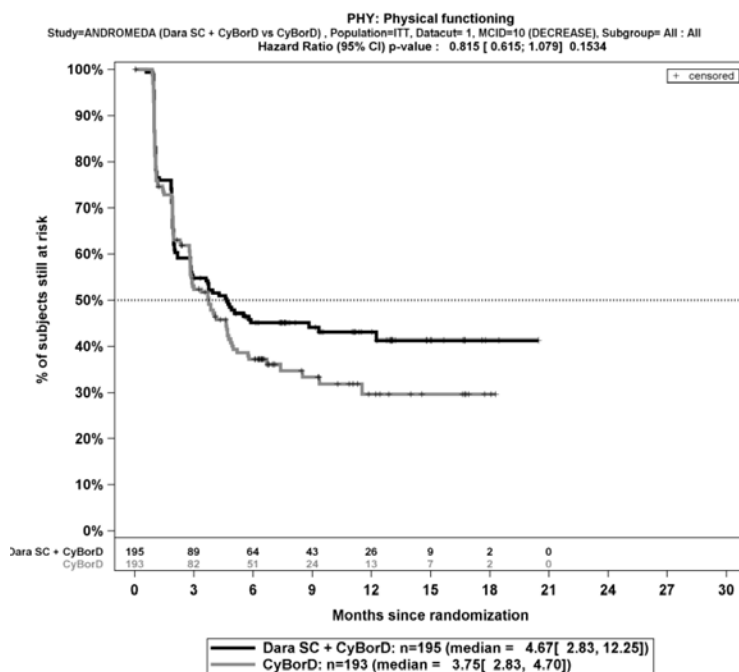


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

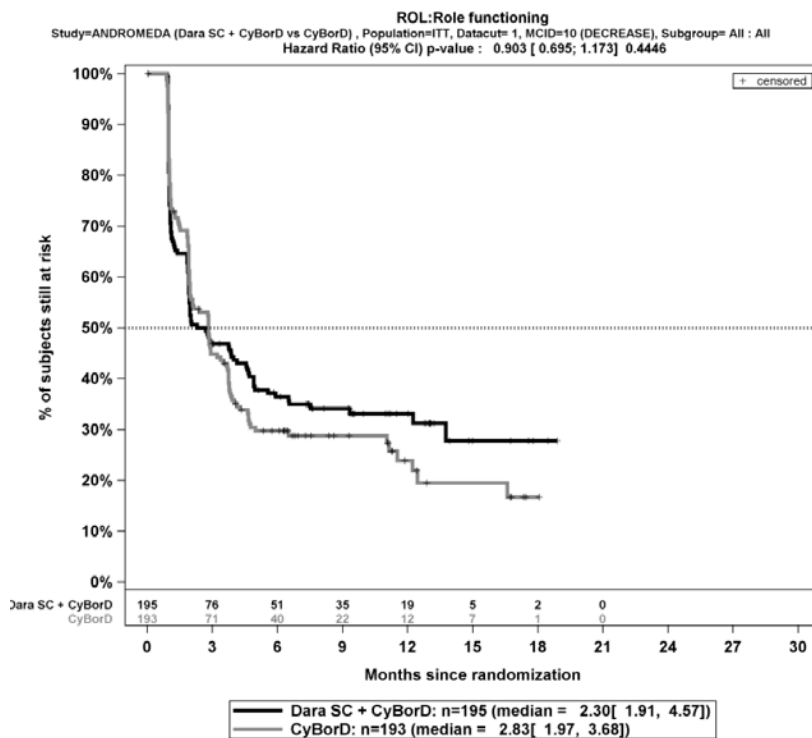


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

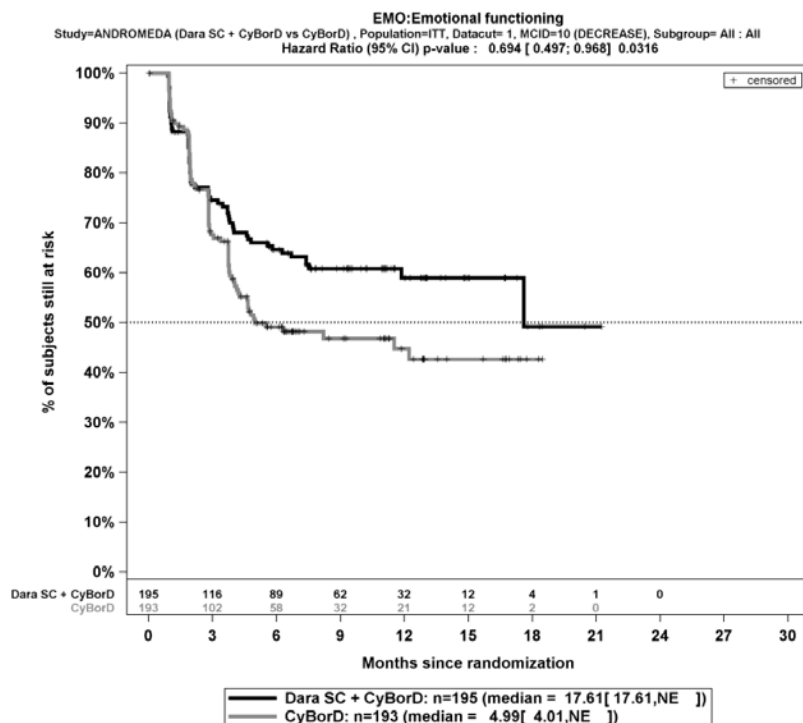


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

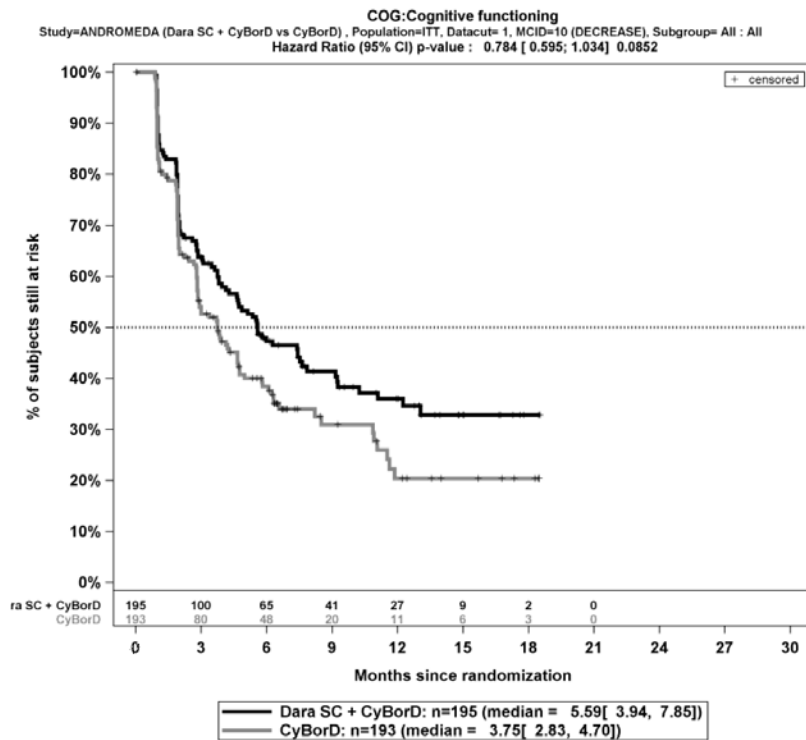


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

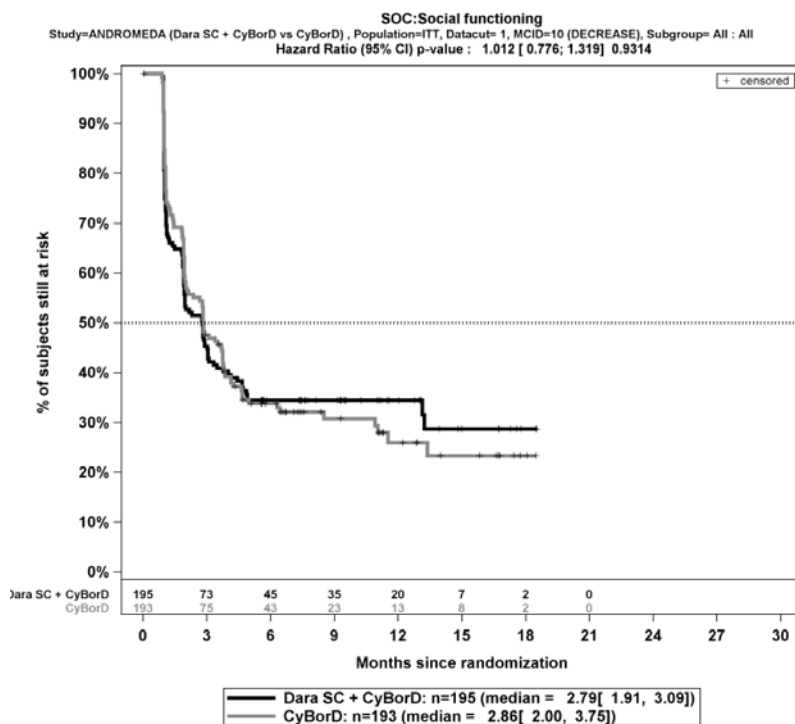


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

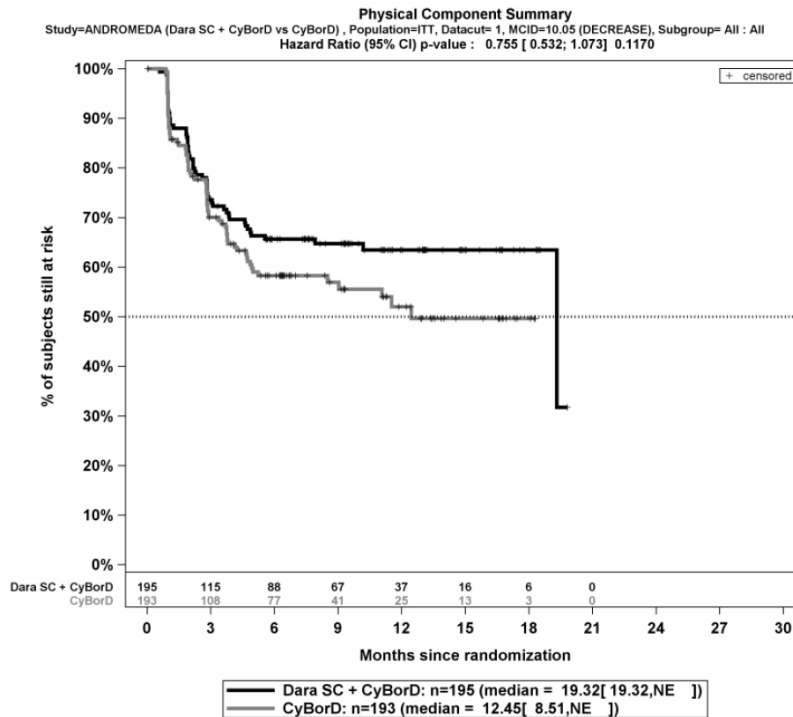


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher Summenscore des SF-36 [PCS]), Verschlechterung um $\geq 10,05$ Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

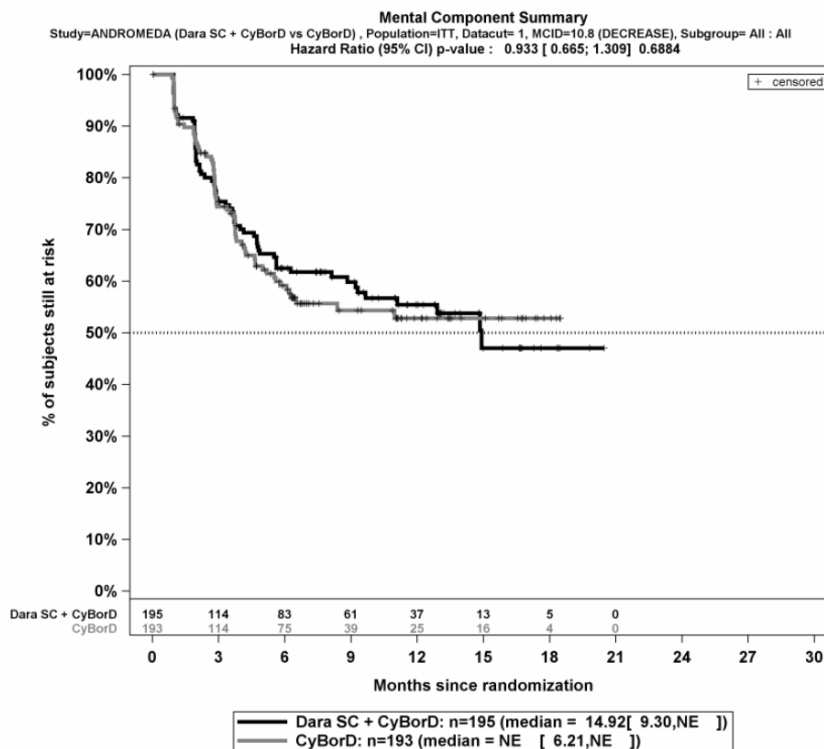


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (psychischer Summenscore des SF-36 [MCS]), Verschlechterung um $\geq 10,80$ Punkte, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

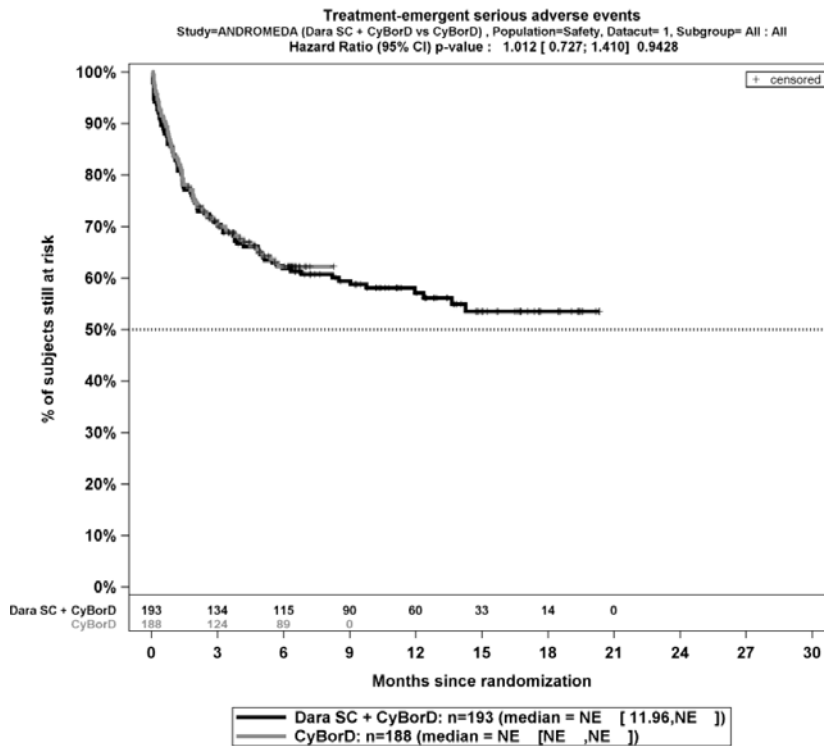


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

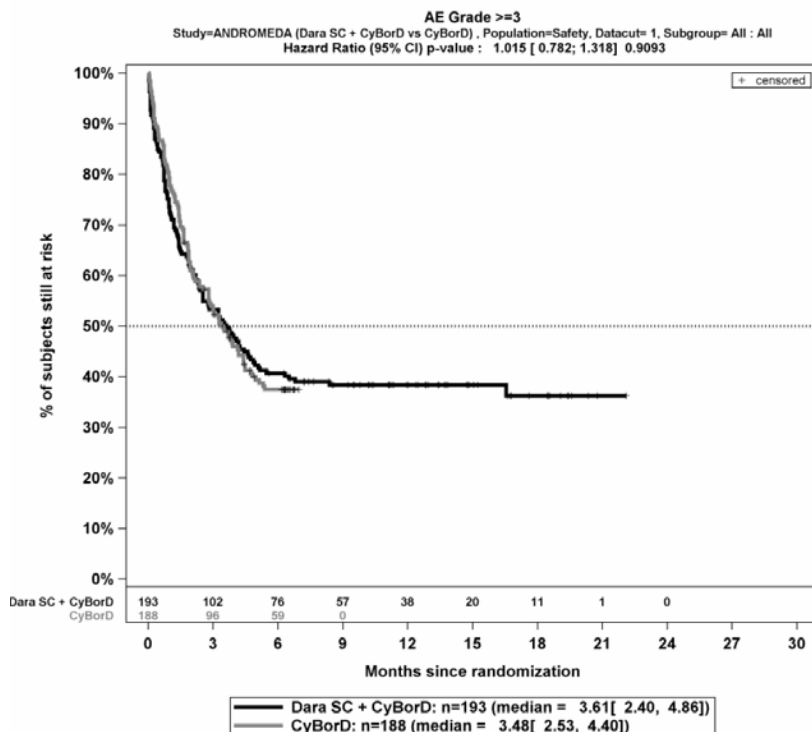


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

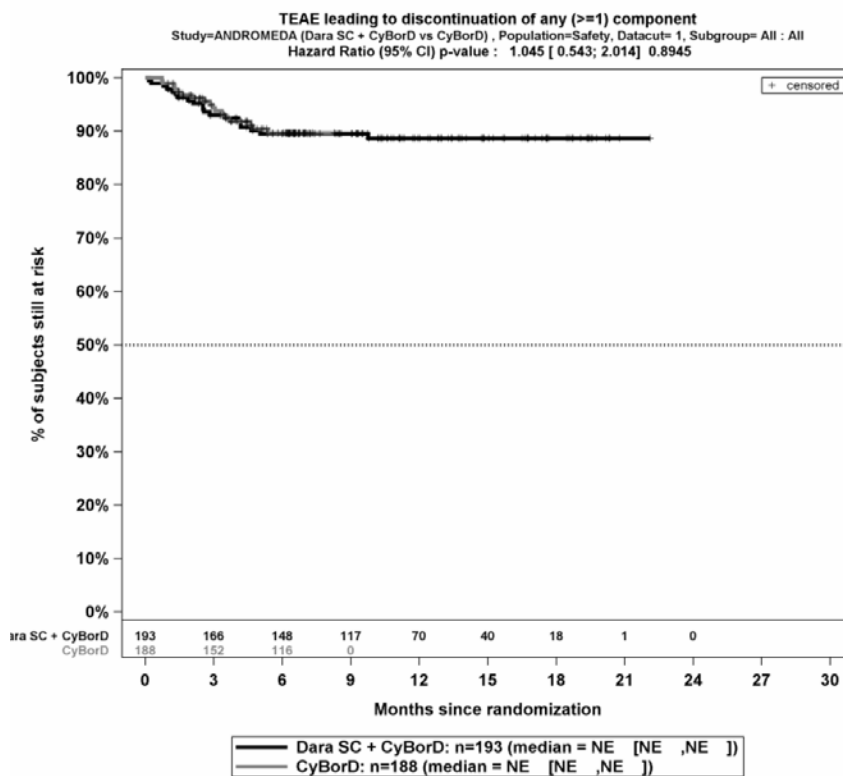


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente), Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

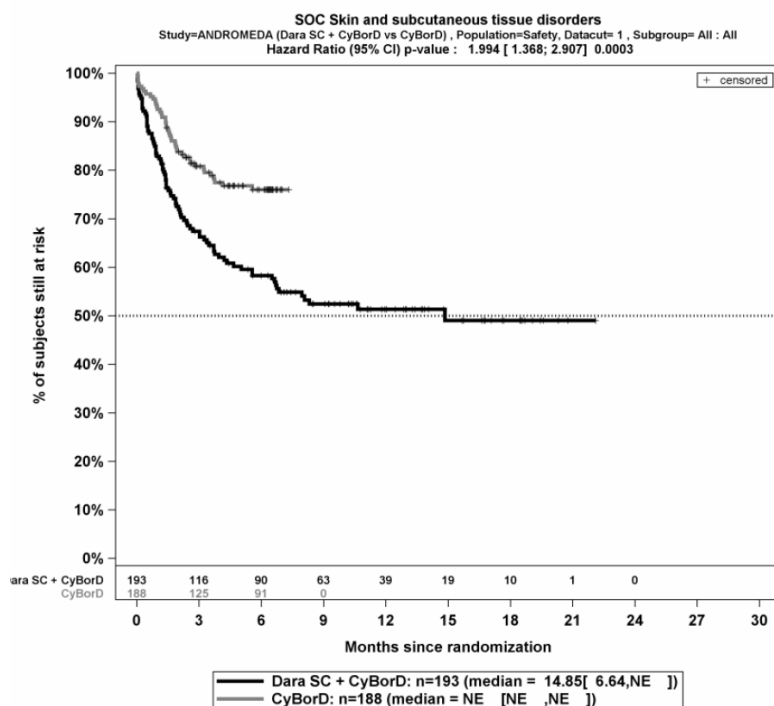


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

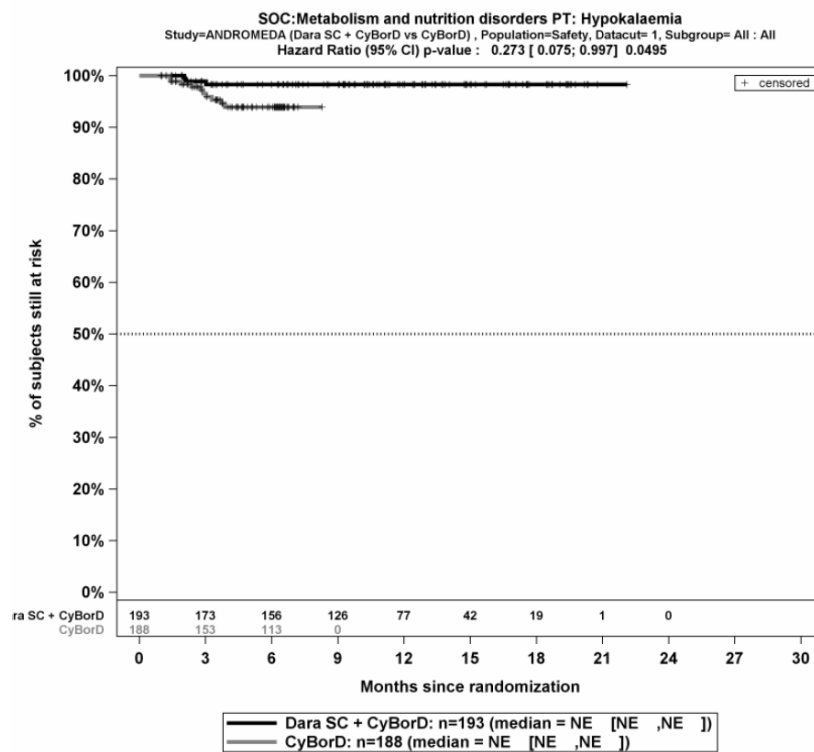


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie ANDROMEDA (Datenschnitt: 14.02.2020)

Anhang D Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zur EQ-5D VAS und zum PCS und MCS des SF-36

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + VCd vs. VCd

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Daratumumab + VCd vs. VCd
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
ANDROMEDA					
Morbidity					
Gesundheitszustand EQ-5D VAS, Verschlechterung ^b					
7 Punkte	195	2,2 [1,9; 3,8] 108 (55,4)	193	2,8 [1,9; 2,9] 117 (60,6)	0,90 [0,69; 1,18]; 0,458
10 Punkte	195	3,2 [2,0; 5,5] 103 (52,8)	193	2,9 [2,1; 4,1] 106 (54,9)	0,96 [0,72; 1,26]; 0,753
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36, Verschlechterung ^c					
körperlicher Summenscore (PCS)	195	3,9 [2,8; 12,9] 94 (48,2)	193	2,8 [2,0; 3,7] 116 (60,1)	0,76 [0,58; 1,00]; 0,051
psychischer Summenscore (MCS)	195	3,8 [2,9; 5,5] 101 (51,8)	193	3,8 [2,9; 5,0] 101 (52,3)	0,98 [0,74; 1,29]; 0,874
<p>a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach kardialen Stadium zu Studienbeginn (Mayo-Stadium I / Mayo-Stadium II / Mayo-Stadium IIIa), Ländern, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja / Liste B: nein), und Nierenfunktionsstatus zu Studienbeginn (CrCl < 60 ml/min / CrCl ≥ 60 ml/min)</p> <p>b. Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten.</p> <p>c. Die klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als Abnahme um ≥ 5 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>CrCl: Kreatinin-Clearance; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: 36 Item Short Form Health Survey; VAS: visuelle Analogskala; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason</p>					

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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 Nr. 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“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. 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
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) 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?