

Zusammenfassende Dokumentation



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

Talquetamab (rezidiertes und refraktäres multiples
Myelom, mind. 3 Vortherapien);
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung
und von Auswertungen

Vom 18. Juli 2024

Inhalt

A.	Beschreibung des Verfahrensablaufs.....	3
B.	Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen.....	4
C.	Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen.....	5
1.	Konzept des IQWiG	5
2.	Dokumentation des Beteiligungsverfahrens	5
2.1.	Unterlagen des Beteiligungsverfahrens	7
2.2.	Übersicht der Beteiligungen.....	14
2.3.	Wortprotokoll des Fachaustausches	18
2.4.	Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)	31
D.	Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen	60
1.	Rechtsgrundlage	60
2.	Eckpunkte der Entscheidung	60
3.	Bürokratiekostenermittlung	75
4.	Verfahrensablauf	75
5.	Beschluss	78
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	87

E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation 88

A. Beschreibung des Verfahrensablaufs

Sitzung	Datum	Thema / Beratungsgegenstand
AG AbD	6. Juli 2023 3. August 2023 7. September 2023 5. Oktober 2023	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Oktober 2023	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
/	27. März 2024	Übermittlung des Konzepts vom IQWiG an den G-BA
/	2. April 2024	Übermittlung des Konzepts vom G-BA an die sachverständigen Stellen (inkl. AWMF)
/	29. April 2024	Fristende für die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen
AG AbD	13. Mai 2024	Auswertung der schriftlichen Beteiligung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2024	Durchführung Fachaustausch
AG AbD	6. Juni 2024 17. Juni 2024 4. Juli 2024	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Juli 2024	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

B. Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Die Beurteilung der Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erfolgte auf der Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Talquetamab. Weiterhin wurde die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), an der Beratung beteiligt, die Informationen liefern konnte, die relevante Hinweise auf bestehende Evidenzlücken für die Nutzenbewertung von Talquetamab enthalten haben.

Nach Abschluss der Beratungen zur Erforderlichkeit hat der Unterausschuss dem Plenum am 10. Oktober 2023 einen Beschlussentwurf mit Tragenden Gründen zur Entscheidung vorgelegt. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 die Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V festgestellt und den Unterausschuss mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beauftragt. Das IQWiG wurde mit der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen beauftragt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Für den Vergleich einer Behandlung mit Talquetamab gegenüber bestehenden Therapiealternativen wurde vom G-BA eine Vergleichstherapie bestimmt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) und dem IQWiG übermittelt.

C. Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

1. Konzept des IQWiG

Das IQWiG hat ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen erstellt. Dieses wurde dem G-BA am 27. März 2024 übermittelt. Am 21. Mai 2024 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version des Konzeptes zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung übermittelt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Diese Version 1.1 vom 21. Mai 2024 ersetzt Version 1.0 des Konzeptes vom 27. März 2024. Am 28. Juni 2024 wurde dem G-BA das Addendum des IQWiG zum Konzept vorgelegt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation).

2. Dokumentation des Beteiligungsverfahrens

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden die sachverständigen Stellen gemäß § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sowie zu dem Konzept des IQWiG (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) schriftlich zu äußern. Weiterhin wurde den sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V die Gelegenheit gegeben, sich in Form eines Fachaustausches an den Beratungen des Unterausschusses zur Erstellung des Konzeptes an einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen zu beteiligen.

Zu diesem Zweck wurden das Konzept des IQWiG den sachverständigen Stellen zugesendet.

Folgende sachverständigen Stellen wurden angeschrieben:

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3	53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	Paul-Ehrlich-Str. 51-59	63225 Langen
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Birkenstr. 67	10559 Berlin
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Janssen-Cilag GmbH	Johnson & Johnson Platz 1	41470 Neuss
Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)	Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Oberdürrbacher Str. 6	97080 Würzburg

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)	Universitätsklinikum Heidelberg , Im Neuenheimer Feld 130.3	69120 Heidelberg
Klinische Krebsregister Deutschland Krebsregister/ Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)	Kuno-Fischer-Strasse 8	14057 Berlin
Working Party Multiples Myelom OSHO Myelomregister	Universitätsklinikum Rostock Schillingallee 35	18057 Rostock
MYRIAM iOMEDICO (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom)	Ellen-Gottlieb-Straße 19	79106 Freiburg
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Mainzer Straße 81	65189 Wiesbaden
Amgen GmbH	Riesstraße 24	80992 München
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Arnulfstraße 29	80636 München
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Prinzregentenplatz 9	80700 München
Novartis Pharma GmbH	Roonstraße 25	90429 Nürnberg
Oncopptides AB	Luntmakargatan 46	SE-111 37 Stockholm
Pfizer Pharma GmbH	Friedrichstraße 110	10117 Berlin
Regeneron GmbH	Pettenkoferstr. 18	80336 München
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Lützowstraße 107	10785 Berlin
Stemline Therapeutics B.V.	Grafenaustrasse 3	CH-6300 Zug
Takeda GmbH	Byk-Gulden-Str. 2	78467 Konstanz

2.1. Unterlagen des Beteiligungsverfahrens

2.1.1 Schriftliche Beteiligung



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
sachverständigen Stellen
nach §35a Absatz 3b Sätze 7
und 8 SGB V

per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Ansprechpartnerin:
Dr. Eva Mangelsen
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
MaE/DoSV

Datum:
2. April 2024

Beteiligungsverfahren an dem Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V Talquetamab zur Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms, mind. 3 Vortherapien

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 beschlossen, ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach §35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Talquetamab (Talvey) zur Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms, mind. 3 Vortherapien, einzuleiten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung einer Beschlussfassung beauftragt.

Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u.a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin· GKV Spitzenverband, Berlin·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin· Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Talquetamab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen nach §35a Absatz 3b SGB V an dem Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung übermitteln wir Ihnen hiermit das vom IQWiG erstellte Konzept und möchten Ihnen gerne die Gelegenheit geben, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sowie dem Konzept des IQWiG bis zum

29. April 2024

schriftlich zu äußern.

Wir weisen Sie auf die Beachtung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen hin. Zudem möchten wir Sie darauf aufmerksam machen, dass Ihre Äußerungen als Bestandteil der zusammenfassenden Dokumentation veröffentlicht werden können. Die zusammenfassende Dokumentation wird mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre schriftlichen Äußerungen, für die es keine spezifische Vorlage gibt und die frei gestaltet werden kann, einschließlich der referenzierten Literatur, reichen Sie bitte bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V ein:

<https://extern.portal.g-ba.de/>

Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail mit der Betreffzeile „2023-AbD-005_Talquetamab: Beteiligungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung“:

nutzenbewertung35a@g-ba.de

oder per Post (z. B. per CD/DVD) möglich:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin**

Ihre schriftliche Äußerung ist als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien einzureichen.

Hinweis: Folgende Dateibezeichnungen sind zu verwenden:

- für das Anschreiben: **Anschreiben_2023-AbD-005_Talquetamab**
- für die Stellungnahme: **SN_2023-AbD-005_Talquetamab**
- für die Literatur: **Nummerierung_Autor_JJJJ**

Über die schriftliche Beteiligung hinaus ist ein Fachaustausch im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel voraussichtlich am **27. Mai 2024** vorgesehen. Die Einladung zum Fachaustausch mit weitergehenden Informationen erhalten sie circa zwei Wochen vor dem Termin.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung

Berlin, den 2. April 2024

Mit freundlichen Grüßen

i. A.
Referentin

2.1.2 Fachaustausch

Mit Datum vom 06.05.2024 wurden die sachverständigen Stellen zum Fachaustausch eingeladen.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
sachverständigen Stellen
nach §35a Absatz 3b Sätze 7 und 8
SGB V

per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Eva Mangelsen
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
MaE/DoS

Datum:
6. Mai 2024

**Fachaustausch für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V
Talquetamab zur Behandlung des Multiplen Myeloms**

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach 5. Kapitel § 57 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses können die in das Verfahren eingebundenen, sachverständigen Stellen neben einer schriftlichen Beteiligung auch in Form eines Fachaustausches an den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel beteiligt werden.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demnach bezüglich des

Beteiligungsverfahrens für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch V (SGB V):

Talquetamab zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms nach mindestens 3 Vortherapien

einen Fachaustausch anberaumt.

Der Fachaustausch findet statt:

**am 27. Mai 2024
um 14.30 Uhr
beim Gemeinsamen Bundesausschuss
als eMeeting**

Zu diesem Fachaustausch laden wir Sie hiermit herzlich ein.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

An dem Fachaustausch können für jede sachverständige Stelle jeweils zwei Sachverständige teilnehmen. Hiervon ausgenommen ist die Janssen-Cilag GmbH, pharmazeutischer Unternehmer für Talquetamab, der bei Bedarf mit bis zu 4 Sachverständigen teilnehmen kann.

Bitte teilen Sie uns **bis zum 20. Mai 2024** per E-Mail (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit, ob Sie an dem Fachaustausch teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Voraussetzung für die Teilnahme an dem Fachaustausch ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehenen Abschnitt auf Seite 3. Die Offenlegungserklärung muss im Original zum Fachaustausch vorliegen.

Bitte beachten Sie, dass der Fachaustausch in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

gez.
i. A. Abteilung
 Arzneimittel

2.2. Übersicht der Beteiligungen

2.2.1 Übersicht des schriftlichen Beteiligungsverfahrens

Organisation	Beteiligung	Posteingang
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	nein	29.04.2024
Paul - Ehrlich - Institut (PEI)	ja	29.04.2024
Janssen-Cilag GmbH	ja	26.04.2024
Novartis Pharma GmbH	ja	25.04.2024
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	ja	26.04.2024
Amgen GmbH	ja	24.04.2024
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	ja	29.04.2024
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	ja	29.04.2024
Oncopeptides AB	ja	29.04.2024
Regeneron GmbH	ja	29.04.2024
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	ja	29.04.2024
Menarini Stemline Deutschland GmbH	ja	29.04.2024
Klinische Krebsregister Deutschland Krebsregister/ Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)	ja	26.04.2024
Pfizer Pharma GmbH	ja	25.04.2024
Deutsche Krebsgesellschaft e. V.	ja	26.04.2024
Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)	nein	---
German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)	nein	---
Working Party Multiples Myelom OSHO Myelomregister	nein	---
MYRIAM iOMEDICO (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom)	nein	---
Takeda GmbH	nein	---

2.2.2 Übersicht der Anmeldung zum Fachaustausch

Organisation	Name
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	---
Paul - Ehrlich - Institut (PEI)	---
Janssen-Cilag GmbH	Hr. Dr. Eisele Fr. Dr. Huschens Fr. Dr. Mehnert Hr. Dr. Sindern
Novartis Pharma GmbH	Fr. Merker Fr. Dr. Docter
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Heuck Hr. Stöckel
Amgen GmbH	Fr. Friederich Fr. Dr. Floßmann
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Fr. Glogger Fr. Böhm
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Fr. Wellmann-Pichler Fr. Adad
Oncopeptides AB	Hr. Evenkamp Fr. Sager
Regeneron GmbH	Fr. Dr. Rüb Fr. Briswalter
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Hr. Dr. Kienitz Fr. Höller
Menarini Stemline Deutschland GmbH	Fr. Schwarz Fr. Dr. Deichmann
Klinische Krebsregister Deutschland Krebsregister/ Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)	Fr. Prof. Dr. Zeißig
Pfizer Pharma GmbH	Hr. Dr. Freisberg Fr. Kauffmann

Deutsche Krebsgesellschaft e. V.	---
MYRIAM iOMEDICO (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom)	Fr. Dr. Jänicke
Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)	Hr. Prof. Dr. Knop
German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)	Fr. Keller
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Hr. Prof. Dr. Scheid Fr. Prof. Dr. Weisel Hr. Prof. Dr. Wörmann

2.2.3 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Janssen-Cilag GmbH						
Hr. Dr. Eisele	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Huschens	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Mehnert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Sindern	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Novartis Pharma GmbH						
Fr. Merker	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Docter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Heuck	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Stöckel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Fr. Friederich	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Floßmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Glogger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Böhm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Fr. Wellmann-Pichler	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Adad	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Oncopeptides AB						
Hr. Evenkamp	ja	ja	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fr. Sager	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Regeneron GmbH						
Fr. Dr. Rüb	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Fr. Briswalter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Hr. Dr. Kienitz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Höller	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Menarini Stemline Deutschland GmbH						
Fr. Schwarz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Deichmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Klinische Krebsregister Deutschland Krebsregister/ Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)						
Fr. Prof. Dr. Zeißig	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pfizer Pharma GmbH						
Hr. Dr. Freisberg	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Kauffmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MYRIAM iOMEDICO (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom)						
Fr. Dr. Jänicke	ja	ja	nein	ja	nein	nein
Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)						
Hr. Prof. Dr. Knop	nein	ja	ja	nein	ja	nein
German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)						
Fr. Keller	nein	nein	nein	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)						
Hr. Prof. Dr. Scheid	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Fr. Prof. Dr. Weisel	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein



Mündliche Anhörung

Beteiligungsverfahren an der Erstellung eines Konzeptes für
eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a
Absatz 3b SGB V: Fachaustausch
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Talquetamab

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 27. Mai 2024
von 14:30 Uhr bis 15:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Janssen-Cilag GmbH (Janssen)**:

Herr Dr. Eisele
Frau Dr. Huschens
Frau Dr. Mehnert
Herr Dr. Sindern

Angemeldete Teilnehmende für die **Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT)**:

Frau Prof. Dr. Zeißig

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)**:

Herr Prof. Dr. Knop

Angemeldete Teilnehmende für die **German-Speaking Myeloma Multicenter Group e. V. (ADT)**:

Herr Prof. Dr. Raab
Frau Keller

Angemeldete Teilnehmende für die **MYRIAM iOMEDICO AG (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom) (MYRIAM)**:

Frau Dr. Jänicke

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Oncopeptides AB (Oncopeptides)**:

Herr Evenkamp
Frau Sager

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Regeneron GmbH (Regeneron)**:

Frau Dr. Rüb
Frau Briswalter

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi)**:

Herr Dr. Kienitz
Frau Höller

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Menarini Stemline Deutschland GmbH (Menarini)**:

Frau Schwarz
Frau Dr. Deichmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)**:

Herr Dr. Freisberg
Frau Kauffmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Amgen GmbH (Amgen)**:

Frau Friedrich
Frau Dr. Floßmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novartis Pharma GmbH (Novartis)**:

Frau Merker

Frau Dr. Docter

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):**

Frau Glogger

Frau Böhm

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK):**

Frau Wellmann-Pichler

Frau Adad

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Abbvie):**

Herr Dr. Heuck

Herr Stöckel

Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren, ich darf Sie zu unserem heutigen Fachaustausch herzlich begrüßen. Wie Sie sehen, ist Herr Professor Hecken heute nicht da. Ich vertrete ihn heute. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Wir haben heute einen Fachaustausch zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Talquetamab.

Talquetamab dient zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte am 19. Oktober 2023 ein Verfahren zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen, und das IQWiG hatte ein entsprechendes Konzept am 2. April 2024 vorgelegt. Unser heutiger Fachaustausch bezieht sich auf dieses Konzept des IQWiG. Folgende sachverständigen Stellen haben sich dazu schriftlich beteiligt: zunächst der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag, dann das Paul-Ehrlich-Institut, die Deutsche Krebsgesellschaft, vertreten durch Professor Scheid, AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Novartis, Oncoceptides, Pfizer, Regeneron, Sanofi, Stemline, die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und die Plattform § 65c.

Meine Damen und Herren, wie immer führen wir auch bei diesem Fachaustausch ein Wortprotokoll, sodass ich gehalten bin, die Anwesenheit festzustellen; das ist eine sehr lange Liste. Vom pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Dr. Eisele, Frau Dr. Huschens, Frau Dr. Mehnert und Herr Dr. Sindern zugeschaltet. Von den Klinikern sind Frau Professor Weisel und Herr Professor Scheid von der DGHO zugeschaltet; Herr Professor Wörmann ist noch nicht zugeschaltet. Frau Professorin Zeißig von der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren ist ebenfalls zugeschaltet. Herr Professor Knop von der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom war eben noch da. Herr Professor Raab von der German-Speaking Myeloma Multicenter Group ist ebenfalls noch nicht zugeschaltet.

(Frau Keller [GMMG/ADT]: Er ist verhindert, und ich bin in Vertretung für Professor Goldschmidt und für Professor Raab da!)

– Frau Keller? – Okay, seien Sie herzlich willkommen.

Außerdem ist Frau Dr. Jänicke für MYRIAM iOMEDICO zugeschaltet – Frau Jänicke, es ist sehr gut, dass Sie vom MYRIAM-Register zugeschaltet sind.

Zudem sind Herr Evenkamp und Frau Sager von Oncoceptides zugeschaltet, außerdem Frau Dr. Rüb und Frau Briswalter von Regeneron sowie Herr Dr. Kienitz und Frau Höller von Sanofi.

Ist Frau Schwarz von Menarini anwesend?

(Frau Dr. Deichmann [Menarini]: Sie lässt sich entschuldigen!)

– Okay. – Frau Dr. Deichmann von Menarini ist zugeschaltet. Ferner sind Herr Dr. Freisberg und Frau Kauffmann von Pfizer zugeschaltet, ebenso Frau Friedrich und Frau Dr. Floßmann von Amgen. Von Novartis sind Frau Merker und Frau Dr. Docter zugeschaltet, von Bristol Frau Glogger und Frau Böhm, von Glaxo Frau Wellmann-Pichler und Frau Adad sowie von AbbVie Herr Dr. Heuck und Herr Stöckel.

Mir wurde mitgeteilt, dass Herr Professor Knop jetzt ebenfalls anwesend ist; Herr Professor Wörmann schaltet sich gerade zu. Somit können wir beginnen.

Ich bitte darum, dass der pharmazeutische Unternehmer, der hier auch der Hauptbetroffene ist, die Gelegenheit zu einer kurzen Einführung bekommt. – Herr Sindern, ich erteile Ihnen dazu das Wort.

Herr Dr. Sinder (Janssen): Sehr geehrter Herr Zahn, sehr geehrte Damen und Herren, herzlichen Dank, dass Sie uns hier im Rahmen des Fachaustauschs die Möglichkeit zu einleitenden Worten geben. Zunächst stelle ich das Team vor, das mich begleitet: Das sind aus dem Bereich Marktzugang Frau Dr. Angelika Mehnert, Frau Dr. Susanne Huschens und Herr Dr. Lewin Eisele. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang.

Mit der Einführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im GSAV werden Vergleiche von nicht-randomisierten Daten zum regelhaften Bestandteil der Nutzenbewertung. Für uns ist wichtig, dass qualitativ hochwertige indirekte Vergleiche auch ohne Brücke und mit anwendungsnahen Daten zu einer validen Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen werden können.

Ohne Randomisierung ist bekanntlich per se von einer hohen Verzerrung auszugehen. Aus diesem Grund werden hohe Anforderungen an die Adjustierung gestellt. Zudem wird für eine ergebnissichere Aussage mindestens die Verdopplung des Behandlungseffektes gegenüber den Komparatoren vorausgesetzt. Das soll gemäß Rapid Report durch die verschobene Nullhypothese sichergestellt werden und bedeutet zum Beispiel für das Gesamtüberleben, dass für den Effektschätzer die obere Grenze des Konfidenzintervalls unter 0,5 liegen muss. Das führt dazu, dass für einen Vergleich ohne Randomisierung von einer höheren benötigten Fallzahl auszugehen ist als für einen Vergleich mit Randomisierung. Aus unserer Sicht sind die Fallzahlschätzung und die sich aus der benötigten Fallzahl ergebende Dauer einer AbD heute die wichtigsten Punkte.

Wir haben uns bei unserer Fallzahlschätzung weitgehend am Vorgehen des IQWiG orientiert, und in weiten Teilen sind die Berechnungswege identisch. Wenn man zum Beispiel für ein Hazard Ratio einen Wert von 0,43 nimmt, so kommen das IQWiG und wir übereinstimmend auf Fallzahlen von etwas über 2.000 Patienten. Wir haben dann, wie in der Stellungnahme beschrieben, die Fallzahl mit einem Faktor von 1,4 multipliziert. Mit diesem Schritt berücksichtigen wir die Anforderung einer Propensity-Score-basierten Auswertung.

Wenn das IQWiG in der Mehrheit der Szenarien zu deutlich geringeren Fallzahlen kommt, dann liegt das zum einen an der von uns berücksichtigten Anforderung durch die Propensity-Score-Adjustierung. Es liegt aber zum anderen – und das ist der Hauptgrund – an der Auswahl der zugrunde gelegten Annahmen für die Effektstärke, das heißt, den Hazard Ratios im Gesamtüberleben. Unsere Annahmen sowie die des IQWiG dazu beruhen auf Schätzungen aus indirekten Vergleichen aus der Literatur. Für Talquetamab kommen die Daten aus der Zulassungsstudie MonumentAL-1, und für die Komparatoren gibt es die Studie LocoMMotion. Bei diesen beiden Quellen stimmen wir mit dem IQWiG überein.

Das IQWiG hat zudem die Daten der MAMMOTH-Studie aus der Publikation von Gandhi et al. 2019 verwendet. Wie wir in der schriftlichen Stellungnahme dargelegt haben, ist diese Arbeit als Quelle für die orientierende Schätzung der Fallzahl nicht geeignet, weil die Einschlusskriterien und die Operationalisierung des Gesamtüberlebens nicht vergleichbar sind. Das führt im indirekten Vergleich zu einer systematischen Überschätzung des Überlebensvorteils unter Talquetamab.

Wir haben stattdessen den Propensity-Score-adjustierten Vergleich zwischen der einarmigen Talquetamab-Zulassungsstudie MonumentAL-1 und der Studie LocoMMotion, die in dieser Auswertung mit der Studie MoMMent gepoolt wurde, verwendet. Erstautor der Veröffentlichung ist Professor Einsele. Weil dieser Vergleich genau die Fragestellung der AbD abbildet, liefert er auch Annahmen für den zu erwartenden Effekt auf das Gesamtüberleben.

Ein realistisches Hazard Ratio ist 0,4, womit wir zu einer geschätzten Fallzahl in einer Größenordnung von 1.500 bis 1.900 Patienten kommen.

Mit einem Hazard Ratio um 0,4 sind wir relativ nah an der durch die verschobene Nullhypothese vorgegebenen Obergrenze von 0,5. Das bedeutet, dass bereits kleine Änderungen des Hazard Ratios in der zweiten Nachkommastelle zu einer Verdopplung der Fallzahl führen können. Bei einem Hazard Ratio von beispielsweise 0,44 kommt man zu einer Fallzahl von ungefähr 5.000 Patienten.

Wir haben nach Abfassung der schriftlichen Stellungnahme zu dieser Beteiligung die in der Studie Gandhi et al. 2019 verkürzte Zeit bis zum Ereignis unter Hinzunahme der Behandlungsdauer vor Progress korrigiert. Mit dieser Korrektur kommt man auch mit der Publikation von Gandhi et al. 2019 zu einem mittleren Effektschätzer für das Gesamtüberleben von etwa 0,4. Das zeigt, dass die niedrigen Fallzahlen, die das IQWiG genannt hat, im Wesentlichen durch die andere Operationalisierung in der Studie Gandhi et al. 2019 getrieben werden.

Es gibt weitere wichtige Faktoren, zum Beispiel das Rekrutierungsverhältnis, den Umgang mit Confoundern oder auch die hohe Dynamik, mit der sich das Therapieumfeld im Multiplen Myelom ändert, worüber zu sprechen wäre. Hier sei insbesondere der Confounder „Zyto-genetisches Risiko“ genannt, der als interventionelle Diagnostik mit Knochenmarkpunktion im Rahmen der AbD dokumentiert werden müsste, aber nach unserem Kenntnisstand im Versorgungsalltag nicht regelhaft erhoben wird.

Da aber für die anstehende Frage der Forderung einer AbD neben der Fallzahl die aus unserer Sicht wichtigste Größe die Laufzeit der AbD ist und die Laufzeit direkt mit der Fallzahl verbunden ist, steht aus unserer Sicht die Fallzahlplanung im Vordergrund der Diskussion.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einleitung. – Zunächst will ich im Interesse der weiteren Arbeitsfähigkeit darauf hinweisen, dass wir 63 Teilnehmer haben, wir aber nur einen sehr begrenzten Teil von ihnen auf dem Bildschirm überhaupt sehen können. Deswegen haben wir die herzliche Bitte, dass dann, wenn Sie sich zu Wort melden, Sie sich über das „X“ im Chat anzumelden versuchen, denn eine Wortmeldung ist nicht immer ersichtlich. Diese gelbe Hand können wir nicht immer erkennen, weil wir nur 25 Personen von Ihnen hier jeweils auf dem Bildschirm haben.

Zunächst einmal habe ich einige Fragen an die Kliniker. Talquetamab adressiert ein neues Zielmolekül und kann sowohl vor als auch nach einer BCMA-gerichteten Therapie angewendet werden. Bei welchen Patientinnen und Patienten wird Talquetamab im klinischen Versorgungskontext im Verhältnis zum dargelegten Vergleichsarm und zu den bisher nicht enthaltenen neuen Therapien eingesetzt? Wie erfolgt die Anwendung von Talquetamab, tendenziell ambulant oder stationär? Wie wird der Stellenwert der neuen Therapieoptionen für die Umsetzung einer prospektiven Datenerhebung in der vorliegenden Patientenpopulation eingeschätzt?

Dazu bitte ich die Kliniker auszuführen. – Herr Professor Scheid und Frau Professorin Weisel haben sich dazu gemeldet. – Herr Professor Scheid, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Ganz kurz: Talquetamab geben wir überwiegend ambulant, damit es die Auslastung der Station nicht zu stark beeinträchtigt und weil die Verträglichkeit es hergibt, und wir geben es in zwei Situationen, erstens Patienten, die bereits eine oder oftmals mehrere BCMA-Therapien bekommen haben, oder wir nutzen es zweitens als Bridging zu einer BCMA-gerichteten CAR-T-Zell-Therapie.

Das sind gerade die beiden Situationen; aber Sie hören dabei heraus, dass alle diese Patienten in der Regel davor oder danach auch eine Medikation entsprechend BCMA-gerichteten immuntherapeutischen Konzepten bekommen, was es sicherlich ganz schwierig macht, in dieser Mischung immuntherapeutischer Konzepte Vergleiche anzustellen. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Scheid. – Frau Professorin Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Das kann ich bestätigen und noch ergänzen, dass das Step-up bei uns in der Regel noch stationär erfolgt, weil wir doch bei manchen Patienten bei den ersten Gaben das Zytokin-Release-Syndrom sehen – als Klasseneffekt wie auch bei allen anderen bispezifischen Antikörpern –, aber wir natürlich versuchen, die Patientinnen und Patienten so schnell wie möglich zu ambulantisieren.

Die Sequenz des Einsatzes – dies hat Herr Scheid schon hervorgehoben – ist in der gesamten Entwicklung der neuen Generation Immuntherapeutika sicherlich hochdynamisch. Grundsätzlich gilt das, was Herr Scheid ausgeführt hat. Bei einzelnen Patienten kann man auch aufgrund des Nebenwirkungsspektrums der gegen BCMA gerichteten und der gegen GPRC5D gerichteten bispezifischen Antikörper dem einen oder dem anderen noch den Vorrang geben, wenn man das Toxizitätsprofil berücksichtigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, vielen Dank, Frau Weisel. – Herr Professor Knop.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Ja, das Wesentliche ist schon gesagt. Vielleicht noch ganz kurz mit Referenzierung auf die Sitzung vorher: Wir haben eben insbesondere in puncto hämatologische Nebenwirkungen, aber vor allem auch in puncto Infektionsanfälligkeit ein anderes Potenzial, und wir haben bei Talquetamab weniger Toxizität und weniger schwere Nebenwirkungen, weil es sozusagen nicht ganz so profunde B-Zell-Depletion bewirkt, also Hemmung der Vorläuferzellen, der Immunglobulin produzierenden Zellen. Deshalb tut man sich zum Teil leichter damit, Talquetamab dann zu verwenden, wenn man Patientinnen und Patienten mit sehr weit fortgeschrittener Erkrankung hat, die schon viel zum Beispiel an Steroiden oder Alkylantien gesehen haben. Bei uns ist es auch so, wie Frau Weisel es gerade gesagt hat: Die Eindosierung, das Step-Up-Dosing, erfolgt stationär, und dann geht es ab der zweiten Wirkdosis ambulant weiter.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Knop. – Ich habe eine weitere Frage. Herr Dr. Sindern hat in seinen Darlegungen auf die Frage der interessierenden Patientenpopulationen schon ausführlichst hingewiesen, und ich bin sehr froh, dass Frau Jänicke vom MYRIAM-Register heute hier ist. Ich würde sie gerne Folgendes fragen: Wie schätzen Sie eigentlich den erforderlichen Zeitraum ein, um weitere Zentren in das Register einzubinden und mehr Patientinnen und Patienten für die interessierende Patientenpopulation der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu rekrutieren? Das ist ja doch ein ganz entscheidender Punkt. – Frau Jänicke, können Sie uns dazu ein bisschen was erklären?

Frau Dr. Jänicke (MYRIAM): Sehr gerne. – Genau; das hängt aus unserer Sicht ein bisschen von den Eckpunkten ab, wie eine solche anwendungsbegleitende Datenerhebung aufgesetzt wird. Rein aus unserer Sicht als Registerbetreiber ist die administrative Hürde für die Zentren, also für die Kliniken und Praxen, in dieses Register mit einzusteigen, sofern sie nicht schon dabei sind, sehr gering. Es gibt einen Teilnahmevertrag und ein paar Informationen zum Ansprechpartner, zum Vertragspartner, die ausgestellt und ausgetauscht werden müssen, und dann kann ein Zentrum teilnehmen.

Die Hürde, die wir hier eher sehen, die aber prinzipiell lösbar ist, wird in folgender Frage deutlich: Was ist die Motivation für die Zentren, am MYRIAM-Register teilzunehmen, um dann an dieser AbD teilzunehmen? Das heißt: Wie wird die AbD für die Zentren aufgesetzt, also wie hoch ist der Aufwand für die Zentren? Wie hoch ist die Kompensation für die Zentren? Also: Gibt es für die Zentren aus aufwandstechnischer Sicht eine geringe Hürde?

Wir wissen, alle Zentren haben Personalmangel. Alle Zentren haben genug zu tun mit administrativen Hürden. Wenn man diese durch die AbD hinzukommenden Hürden niedrig hält, dann sehen wir sie als sehr gering an. Also, aus administrativer Sicht ist diese Hürde nicht hoch.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. – Weitere Fragen? – Herr Annacker vom GKV-SV; bitte schön.

Herr Annacker: Wir haben eine Frage, die sich an den pharmazeutischen Unternehmer, aber zum Teil auch an die Kliniker richtet. Uns würde interessieren – die Kliniker hatten das schon ein bisschen ausgeführt –, in welchen Therapielinien Talquetamab jetzt aktuell in der Versorgung zur Anwendung kommt, vor allem vor dem Hintergrund der Zulassung, der Formulierung der Fachinformation und der Nutzenbewertung und daraus resultierender möglicher Unschärfen bezüglich Therapielinien und erhaltener Therapie. Dieses Problem hatte der pharmazeutische Unternehmer auch in seiner Stellungnahme adressiert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer von den Klinikern kann das beantworten? – Frau Professorin Weisel, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Wir kommen wieder zu vorangegangenen Anhörungen: Wenn ein Patient einem Proteasom-Inhibitor exponiert war und in der Regel Lenalidomid-refraktär und in der Regel auch in Bezug auf einen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist, dann stellt sich regelhaft die Frage des Einsatzes einer gegen BCMA gerichteten Therapie. Dies hat sich jetzt natürlich insofern verändert, als dass alle auf Lenalidomid refraktären und einem Proteasom-Inhibitor exponierten Patienten ab dem ersten Rezidiv als neuen Standard dann die Cilta-Cel-Therapie erhalten können.

Aber die Population ist heterogen. Gehen wir noch mal in die Triple-Class exponierten Patienten. Da ist also die erste Frage: Gegen BCMA gerichtet, welche? Da gibt es einzelne Patientinnen und Patienten, bei denen man sich dann vielleicht, wie Herr Knop ausführte, auch wegen des Toxizitätsprofils primär gegen eine GPRC5D-gerichtete Therapiestrategie entscheidet.

Ansonsten geht es in der Regel zuerst mit Anti-BCMA los, und wenn die Patientinnen und Patienten rezidivieren, dann kommt GPRC5D, wobei man dann unterscheiden muss: Die Patientinnen und Patienten, die nach CAR-T-Zell-Therapie rezidivieren, hatten in der Regel hoffentlich ein langes therapiefreies Intervall. Das heißt, sie hatten eine ganze Zeit überhaupt keine Therapie und können direkt einsteigen. Diejenigen, die aus einer gegen BCMA gerichteten bispezifischen Antikörpertherapie kommen, haben – insbesondere, wenn sie diese Therapie lange hatten – eine gewisse T-Zell-Erschöpfung, und dann beginnt die individuelle Diskussion, ob man den Patienten nochmals eine zwischengeschaltete konventionelle Therapie gibt, um die Fitness zu steigern.

Das ist im Moment ein wenig der Ablauf, wie man ihn vielleicht am besten skizzieren kann. – An die Kollegen: Habe ich etwas vergessen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Weisel. – Weiterhin haben sich dazu Herr Professor Scheid und Herr Professor Knop gemeldet. – Herr Scheid, bitte.

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Ja, ich stimme natürlich vollkommen zu, dass die Zulassungen uns gewisse Linien vorgeben. Aber letztendlich, nachdem wir CAR-T-Zellen bereits in der zweiten Linie verfügbar haben und schon einsetzen, sehen wir eben sehr früh den Einsatz verschiedener immuntherapeutischer Konzepte, und das macht natürlich die Therapielandschaft extrem heterogen.

Es gibt Patienten, die lange therapiefreie Zeiten haben, lange Remissionsdauern, aber genauso Patienten, die vor einer CAR-T-Zell-Therapie vielleicht schon ein oder zwei Zwischentherapien als Überbrückungstherapie bis zur Lieferung der CAR-T-Zellen erhalten haben. Das heißt, von der CAR-T-Zell-Planung bis zur CAR-T-Zell-Gabe hat der Patient statt einer Vorbehandlung dann schon drei gehabt.

Das ist also ein äußerst buntes Bild, und dies wird es sehr schwierig machen, bei einer so ausgeprägt heterogenen Therapielandschaft auch nur halbwegs für irgendwelche Faktoren zu adjustieren – das möchte ich zu bedenken geben – und eben auch die Frage des Überlebens

anzuschauen, wenn Patienten als Teil ihrer immuntherapeutischen Behandlung Talquetamab bekommen haben oder eben nicht. Das heißt nicht, dass ihre Therapien sehr unterschiedlich gewesen sind, sondern die einen hatten das als Teil ihrer Behandlung und die anderen eben vielleicht noch nicht an diesem Zeitpunkt. Also, ich sehe da große Schwierigkeiten auch in der Auswertung dieser sehr, sehr heterogenen Patientendaten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Knop, bitte.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Eigentlich ist schon alles gesagt. Der einzige Zusatz ist vielleicht noch – die Vorrednerin und der Vorredner haben es erwähnt –, dass wir quasi in der Realität durch die Zulassungserweiterung für die CAR-T-Zell-Therapien jetzt rechts überholt worden sind, sodass es wahrscheinlich vom Algorithmus her so sein wird, dass man die Patientinnen und Patienten, die fit für eine CAR-T-Zell-Therapie sind, nach diesem Algorithmus, wenn es in der Therapielinie infrage kommt, also zweite Linie plus, evaluieren wird. Das ist wahrscheinlich, und deshalb werden tendenziell die bispezifischen eher etwas weiter nach hinten rücken.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Knop. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur noch eine Ergänzung, um Folgendes in den Blick zu rücken: Wir haben eine Begrifflichkeit, die gerade ein bisschen durcheinandergeht. Es geht um Therapie, um Therapielinien. Ich glaube, wir denken im Moment eher in Therapieklassen und Medikamentenklassen, sodass wir schauen: Welche Klasse von Medikamenten hat ein Patient vorher bekommen? Wenn er in derselben Linie sozusagen drei davon bekommen hat, kann er trotzdem gegen alle drei refraktär sein. Deswegen ist es für uns wichtig, dass wir ein bisschen spezifizieren: Was hat er vorher bekommen? Wann ist das Rezidiv eingetreten? Und wenn er unter einer Dreifachtherapie refraktär ist, dann hat er potenziell drei Therapieklassen bekommen.

Das wird relevant hinsichtlich dessen, was wir in der vorherigen Anhörung dazu diskutiert haben, wenn wir sagen, dass es dann darum geht, das *Therapiekonzept* zu wechseln, also zum Beispiel dann eben in Richtung einer Immuntherapie zu gehen. Dafür haben wir jetzt im Moment fünf verschiedene Optionen, drei Antikörper und zwei CAR-T-Zell-Produkte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Ich will jetzt noch mal auf das Thema der Fallzahlschätzung zurückkommen, die Herr Sindern eingangs erwähnt hat. Die vorgelegte Publikation von Einsele et al., die der pharmazeutische Unternehmer jetzt auch für die Fallzahlplanung herangezogen hat, lag uns im Rahmen der Konzepterstellung nicht vor, schlichtweg deshalb, weil sie erst kürzlich publiziert worden ist. Tatsächlich sind die Daten, die da eingehen, gar nicht so unterschiedlich.

Vielen Dank für den Hinweis, dass da im EPAR eine andere Studie gemeint war; das ist aus dem EPAR einfach so nicht hervorgegangen. Aber insgesamt liegen, wie Sie auch beschrieben haben, die orientierende Fallzahlschätzung vom IQWiG und Ihre Schätzungen gar nicht weit auseinander. In der Tat ist es so – das ist relativ banal –, dass dann die Größe des Effekts oder die Effektschätzung, die man zugrunde legt, relativ entscheidend ist, weil Sie dann, wenn Sie nicht von 0,4 in einem Hazard Ratio ausgehen, sondern vielleicht eher von 0,36 oder 0,35, relativ schnell sowohl bei Ihnen als auch bei uns in Größenordnungen liegen, innerhalb derer wir deutlich unter 1.000 Patientinnen und Patienten einschließen müssten, also eher in der Größenordnung von 600.

Folgendes würde ich gerne in diesem Kontext noch mal ansprechen: Auch wenn man auf diese einzelne Publikation schaut, wo dann Vergleiche einzelner Arme für ausgewählte Endpunkte angestellt wurden, so wurden in den Analysen, in den Vergleichen ungefähr jeweils 320 Patientinnen und Patienten angeschaut, also eine deutlich kleinere Stichprobe. Schaut man sich an, wann diese Erhebungen gemacht wurden, so wurde die MonumenTAL-1-Studie zu Talquetamab in den Jahren 2017 bis 2023 durchgeführt. Die Patienten wurden von 2017

bis 2022 eingeschlossen, und die Rekrutierungen der Patientinnen und Patienten in die LocoMMotion-Studie und auch in die MoMMent-Studie sind während dieser Zeit gelaufen.

Wir haben das jetzt an verschiedenen Stellen diskutiert; deswegen würde ich jetzt doch gerne diese Frage hier auch noch einmal stellen. Das ist ja alles vor der Zulassung von Talquetamab gelaufen, sodass man eigentlich sehr gut vor der Zulassung eine RCT mit einer überschaubaren Fallzahl hätte rekrutieren können, die wahrscheinlich genau diese Frage beantwortet hätte, über die wir jetzt diskutieren, oder um zumindest Evidenz gegenüber den bisher etablierten Therapieoptionen zu zeigen. Daher auch noch mal meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, warum Sie das eigentlich nicht gemacht haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Sindern, bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Das ist ja die allererste Studie, die Phase-I-Studie; sie kann nicht vergleichend sein. Wir haben die Zulassung mit dieser ersten Studie; sie zeigt ja schon, wenn auch im indirekten Vergleich, den Effekt. Damit kann man ganz am Anfang einfach nicht die vergleichenden Daten haben. Wir hatten parallel eine vergleichende Studie im Anwendungsgebiet – die Studie war in Belantamab –, und die wurde gestoppt. Der Komparator hat keine Zulassung mehr bekommen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Sindern. – Herr Eisele.

Herr Dr. Eisele (Janssen): Ich hatte mich jetzt zu der Fallzahlplanung gemeldet, wobei Frau Nink eben meinte, die Zahlen lägen sehr nah beieinander. – Das ist so. Im ersten Schritt haben wir uns sehr an der Herangehensweise des IQWiG orientiert. Der wichtige Unterschied ist eben, dass wir die berechneten Fallzahlen zusätzlich mit einem Faktor multipliziert haben, der sozusagen korrigiert oder der den Fallzahlverlust ausgleicht, den man bekommt, wenn man diese Propensity-Score-Gewichtung verwendet, was auch vom IQWiG so empfohlen wird.

Das ist also ein ganz wichtiger Grund, der dazu führt, dass die Fallzahlen bei uns natürlich höher sind als beim IQWiG. Aber Herr Sindern hat es eingangs schon gesagt: Weil die Arbeit von Einsele et al. letztlich genau die Fragestellung der AbD abbildet, bekommt man daraus eben die Annahmen für das zu erwartende Hazard Ratio oder für den zu erwartenden Effekt von Talquetamab auf das Gesamtüberleben. Es ist eine plausible Annahme, jetzt hier 0,4 anzusetzen, und mit dieser Annahme und diesem Aufschlag für die Propensity-Score-Gewichtung kommen wir eben auf eine benötigte Fallzahl von 1.500 bis 1.900 Patienten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Nink, ist das für Sie eine ausreichende Erklärung?

Frau Nink: Ja, vielen Dank. Trotzdem haben wir natürlich die Situation, dass aus unserer Sicht da auch eine Chance vertan wurde, eine RCT zu machen. Es reicht ja im Prinzip auch, diese Studie dann als zusätzliche Studie zu machen. Aber man muss sie mit dem Beginn der Rekrutierung vor der Zulassung beginnen – ich finde, das macht es hier sehr offensichtlich –, weil man dann die Fragen möglicherweise mit sehr viel kleineren Patientenzahlen hätte beantworten können. Das merke ich hierzu noch an.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. – Weitere Anmerkungen? – Keine weiteren Anmerkungen? – Doch, Herr Broicher von der KBV. – Bitte.

Herr Dr. Broicher: Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zur Linie, in der Talquetamab zukünftig angewendet werden wird, zumindest voraussichtlich: Haben Sie neuere Erkenntnisse zur Zulassung in Kombinationstherapie bzw. deren geschätzte Daten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Huschens, bitte schön.

Frau Dr. Huschens (Janssen): Die Frage kann man dahingehend beantworten, dass wir zwei randomisierte Studien in früheren Therapielinien haben. Das ist einmal die MonumentAL-3 – sie vergleicht Talquetamab in Kombination mit Daratumumab bzw. Talquetamab in Kombination mit Daratumumab und Pomalidomid –, und verglichen wird das Ganze dann

gegen Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason. Hieraus erwarten wir Daten etwa 2026.

Zudem wird es noch eine weitere Studie bei Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapielinie geben, die MonumentAL-6. Sie vergleicht Talquetamab in Kombination mit Pomalidomid bzw. Talquetamab in Kombination mit Teclistamab, und dies wird verglichen gegenüber Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason oder Bortezomib, Pomalidomid und Dexamethason. Das sind die beiden Studien, die in früheren Therapielinien geplant sind. Zu erwähnen ist noch, dass Ergebnisse für die MonumentAL-6 etwa Mitte 2030 erwartet werden.

Außerdem wird es noch eine Studie in der Frontline geben, die MajesTEC-7, eine Studie für die Erstlinientherapie nicht transplantierbarer Patienten. Da wird mit Teclistamab in Kombination mit Daratumumab und Lenalidomid verglichen bzw. Talquetamab in derselben Kombination und verglichen gegen Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason. Da werden Ergebnisse etwa 2033 erwartet, denn das sind ja Patienten in der Erstlinientherapie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Huschens. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß, dass wir als Experten keine Fragen stellen dürfen. Deswegen verpacke ich meine Frage als Anmerkung dazu.

Ich glaube, es wäre für uns hilfreich, wenn Sie darüber nachdenken würden, potenziell eine solche anwendungsbegleitende Datenerhebung an eine Verordnungsbeschränkung zu koppeln. Wir haben das schon intensiver bei Fedratinib und auch in der Community diskutiert, wo wir uns ein bisschen durchsetzen müssen. Ich glaube, wenn man das macht, wäre es für uns durchaus ein akzeptabler Gedanke, dass das, wenn es solch ein Register gibt, auch mit der Verordnung gekoppelt ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, das nehmen wir mal so mit auf. Will das jemand kommentieren? – Das ist nicht der Fall. – Ich frage Herrn Broicher noch mal: Ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Broicher: Ja, okay.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Das knüpft vielleicht so ein bisschen daran an. Zunächst noch mal die grundsätzliche Frage: Für wie realistisch halten denn die Kliniker die Umsetzbarkeit dieser AbD in einem sinnvollen Zeitraum, gerade auch vor dem Hintergrund, dass dies hier ein sehr dynamisches Anwendungsgebiet ist?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Weisel hat sich dazu gemeldet. – Frau Professorin Weisel, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ich denke, wir haben da eine Verantwortung, die wir tragen müssen und verantwortungsvoll umsetzen dürfen. Wir sind in Deutschland in der Lage, dass wir die Medikamente einsetzen können. Das ist eine ganz wichtige Situation, eine ganz wichtige Botschaft für unsere Patientinnen und Patienten. Aber wir haben natürlich durch diesen Innovationsdruck, den es gab – auch das ist etwas ganz Positives –, viele offene Fragen.

Wenn wir auf die einzelnen Patienten schauen, dann sehen wir natürlich auch – gerade diejenigen, die heute Morgen Visite gemacht haben, die diese Patienten mit diesen Entwicklungen täglich sehen –, wie sehr Patientinnen und Patienten davon profitieren können. Aber ich glaube, wir sollten alle an der Umsetzbarkeit einer solchen Beobachtung arbeiten, und ich halte das auch für umsetzbar und durchführbar, wenn man so etwas sinnvoll gestaltet.

Das Einzige, was schon vorher angeklungen ist: Es wird wahrscheinlich nicht ehrenamtlich von den Kolleginnen und Kollegen durchführbar sein; denn man braucht, um valide Daten zu generieren, eine gewisse Dokumentationsqualität. Trotz der mangelnden Ressourcen und

Einschränkungen, die wir haben, muss man das irgendwie im Alltag abbilden können. Aber ich denke, das müsste umsetzbar sein.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu auch Herr Wörmann und Herr Scheid.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Scheid hat sich früher gemeldet, oder? – Ich denke, dass wir größer denken müssen. Ich glaube, das ist ein Baustein in dem, was wir tun, so wie wir es eben diskutiert haben. Wir haben eine Ebene, auf der mehrere potenziell gleichwertige Präparate vorhanden sind. Mindestens so relevant für die klinische Entscheidung sind im Moment die Sequenzen. Das heißt, wir haben eine horizontale und eine vertikale Ebene, in der wir denken, und ich glaube, idealerweise würden wir etwas größer in einem Netzprojekt denken, wo dies ein Bestandteil ist, wo man Vergleiche anstellen kann, aber andere mit ähnlich dünner Datenlage auch evaluiert werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Scheid.

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Ja, da würde ich mich gerne anschließen wollen. Ich glaube, wir haben sehr viele wichtige offene Fragen, die wir beantworten wollen. Deswegen würde ich auch gerne die Therapiesequenzen und die Strategien erfassen. Das ist für mich wichtig, und danach fragen auch die Patienten.

Ganz große Sorgen habe ich – ich kenne das ja aus Studien wie beispielsweise LocoMMotion – , dass wir möglicherweise einen gigantischen Aufwand für die Dokumentation von Nebenwirkungen oder auch Lebensqualitätsfragebögen treiben, die dann mit hohem Aufwand durchgeführt werden müssen und die uns dann ganz stark limitieren. LocoMMotion als Studie, die nicht-interventionell gehandhabt, aber ansonsten mit einem hohen Dokumentationsaufwand betrieben worden ist, war für uns aufwendiger als eine Phase-III-Studie.

Also, das hat nichts mit Registern zu tun. Wenn ich an Register denke, dann denke ich wirklich daran, dass ich Überleben dokumentiere, Therapiebeginn, Therapieende, vielleicht noch die Begründung für das Therapieende, und dann muss es das aber auch gewesen sein, damit wir wirklich dieses Netz aufbauen können, sodass wir auswerten können, welche Beiträge die Therapieschritte zum Gesamtüberleben des Patienten geleistet haben.

Aber ich habe angesichts der Entwürfe, die ich gesehen habe, die ganz große Sorge, dass wir uns da mit einem sehr großen Dokumentationsaufwand letztendlich blockieren und damit natürlich auch die Kosten ins Gigantische getrieben werden; denn wir werden es ganz klar am Zentrum nur mit einer Vollfinanzierung machen können, aber dies nicht als ehrenamtliche Tätigkeit erbringen können. Da kann ich nur ganz stark beipflichten. Deswegen wäre mein Appell: Fokussierung auf strategische Punkte und Abdecken eines breiten Therapiefeldes.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Jetzt hat sich noch mal Herr Broicher von der KBV gemeldet. – Bitte schön, Herr Broicher.

Herr Dr. Broicher: Ich habe noch eine Frage an die Registerbetreiber, vielleicht im Vorhinein an das MYRIAM-Register, und zwar, inwieweit die vom IQWiG geforderten Anpassungen an das Register umsetzbar sind und wie lange diese Umsetzung dauern würde.

Frau Dr. Jänicke (MYRIAM): Für MYRIAM kann ich sagen, dass die Mehrzahl der Parameter – –

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Jänicke, die Leute, die das alles hier stenografieren, kommen da nicht mit. – Das ist also jetzt Frau Jänicke vom MYRIAM-Register. Wir müssen da wegen der Stenografen ein bisschen aufpassen. – Bitte schön, Frau Jänicke, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Jänicke (MYRIAM): Die Mehrzahl der Parameter, die das IQWiG angesprochen hat, sind bereits im Register integriert; denn wenn man solche Analysen machen möchte, auch unabhängig von der AbD, dann braucht man eine umfangreiche Charakterisierung der Patienten, eine umfangreiche Charakterisierung der Therapiedetails und der Outcome-Daten.

Sollte es ansonsten darüber hinaus Variablen geben, die aktuell in MYRIAM nicht drin sind – jetzt wieder auf administrativer und technischer Ebene –, so sind sie sehr schnell integriert. Das ist einfach nur ein technisches Update des Erfassungssystems.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Broicher, haben Sie Nachfragen dazu? – Nein. Dann ist Frau Keller dran. – Bitte schön, Frau Keller.

Frau Keller (GMMG/ADT): Ich möchte nur kurz Herrn Professor Scheid zustimmen. Ich habe jetzt gerade in den letzten drei Jahren das Nationale Myelomregister der GMMG aufgebaut, und ich sehe da auch ein bisschen folgendes Problem: Wenn wir das zu groß ausbreiten, die AEs und SAEs zu dokumentieren, dann wird es schwierig, wirklich valide Daten zu bekommen, überhaupt die Daten zu bekommen, weil die Center von ihrer Auslastung her alle sehr an der Grenze arbeiten. Deswegen sollte man das auf jeden Fall so schmal wie möglich halten, also das einbeziehen, was medizinisch halt auch geht. Das sollte man also auf keinen Fall vergessen.

Technisch ist es auf jeden Fall kein Problem, das umzusetzen. Bei uns werden jetzt keine AEs und SAEs dokumentiert. Das ist natürlich schnell umgesetzt von der Datenbank. Aber meine Bedenken gehen eher dahin: Können die Zentren das leisten? Mein großes Bedenken ist, wie das dann umgesetzt wird, weil schon jetzt, was unsere Zentren angeht, alle maximal am Limit sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, vielen Dank, Frau Keller. – Weitere Fragen oder Anmerkungen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann können wir auch diesen Fachaustausch beenden.

Ich möchte mich bei allen Teilnehmern ganz herzlich für diesen Fachaustausch bedanken, insbesondere bei den Klinikern, die uns hier Rede und Antwort gestanden haben. Ich wünsche Ihnen heute noch einen schönen Tag, bedanke mich bei Ihnen allen und beende hiermit diesen Fachaustausch. Als Hamburger sage ich: Tschüss!

Schluss der Anhörung: 15:17 Uhr

2.4. Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)

2.4.1 Einwände allgemein

Janssen-Cilag:

„Wie aus dem EPAR [...] hervorgeht, wurde eine adjustierte vergleichende Analyse unter Verwendung individueller Patientendaten aus der Studie [...] MonumentAL-1 und den prospektiven Beobachtungsstudien LocoMMotion (Start: 2019) und MoMMent (Start: November 2021) durchgeführt. [...] Während die Studie LocoMMotion in der Tat von Mateos 2022 publiziert wurde, beschreibt die vom IQWiG genannte Publikation von Gandhi 2019 nicht die prospektive Beobachtungsstudie MoMMent, sondern Daten der retrospektiven, auf Patientenakten beruhenden Studie MAMMOTH [...]. Daten der in der Publikation von Gandhi beschriebenen Studie MAMMOTH werden aber an keiner Stelle mit Daten von Talquetamab verglichen. [...]

Bei der Anforderung PMR 4473-1 handelt es sich um die Studie MonumentAL-3. [...] Die Studie MonumentAL-3 beantwortet die Frage nach der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Talquetamab in Kombination mit Daratumumab oder in Kombination mit Daratumumab und Pomalidomid gegenüber einer Kombination aus Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason bei Studienteilnehmern mit Multiplem Myelom mit mindestens einer vorangegangenen Therapielinie. [...] Die ebenfalls von der FDA ausgesprochene Anforderung PMR 4473-2 [...] beantwortet [...] eine andere Fragestellung als die hier adressierte.“

PEI:

„Aus Zulassungssicht wurden spezifische Verpflichtungen zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung „unter besonderen Bedingungen“ definiert, welche unter Umständen eine zusätzliche Datenquelle sein könnten:

1. Im April 2027 werden die Ergebnisse der randomisierten Studie 64407564MMY3002 erwartet. Diese Studie untersucht Talquetamab in einem früheren therapeutischen Setting.
2. Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitsicherheit soll im April 2025 auch noch ein aktualisierter Sicherheitsbericht der pivotalen Studie MonumentAL-1 vorgelegt werden. [...]

Darüber hinaus möchte das PEI noch auf folgende Datenquellen hinweisen, deren Verwendung erwogen werden könnte:

- a) Im Rahmen der Zulassung wurden vom pU nicht randomisierte Vergleiche zu ähnlich definierten Patienten aus den Studien LocoMMotion und MoMMent präsentiert.
- b) In Erwägung könnte noch das Harmony Register (<https://www.harmonyalliance.eu/>) gezogen werden und, falls sinnvoll und möglich, auch eine Zusammenarbeit mit dem Darwin Register (<https://www.darwin-eu.org/index.php/studies>).

Novartis:

„Im vorliegenden Fall hat die FDA mehrere Datenerhebungen mit Talquetamab im Anwendungsgebiet beauftragt, unter anderem die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) zur Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von

Talquetamab im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom (PMR 4473-1). Unter dem Gesichtspunkt, dass randomisierte, vergleichende Studien ein höheres Evidenzniveau als nicht randomisierte Registerstudien aufweisen, sollte daher zunächst geprüft werden, ob die von der FDA geforderte RCT den Anforderungen der deutschen Nutzenbewertung entspricht und somit die bestehende Evidenzlücke bereits ausreichend schließen kann.

Falls die von der FDA geforderte randomisierte kontrollierte Studie nicht den Anforderungen der deutschen Nutzenbewertung entspricht, stellt eine AbD im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar eine geeignete Alternative dar, jedoch gestaltet sich deren Durchführbarkeit [...] als problematisch“

Amgen:

„Aus Sicht von Amgen ist die [...] AbD nicht zielführend. Denn bereits von der [...] EMA sowie der [...] FDA wurden Beauftragungen zur weiteren Datengenerierung für Talquetamab ausgesprochen. Eine darüber hinaus gehende AbD in der Indikation des rezidivierten und / oder refraktären Multiplen Myeloms (RRMM) mit mindestens 3 Vortherapien wird [...] als ungeeignet erachtet, die Frage nach dem langfristigen Zusatznutzen bzw. -schaden einer Behandlung mit Talquetamab als Monotherapie zu beantworten. [...]

[E]in AbD-Konzept muss die starke Heterogenität des Krankheitsbildes berücksichtigen, kontrollieren und darauf aufbauen; dies ist im vorliegenden Konzept unzureichend umgesetzt, weshalb es in der vorliegenden Form nicht tragfähig ist. [...]

Insgesamt zeigen sich im Konzept für die geplante AbD von Talquetamab erhebliche methodische Mängel (z.B. heterogenes Kollektiv, eingeschränkte Behandlungsoptionen, unklare Beobachtungszeit und Fallzahl) und vorhersehbare Umsetzungsschwierigkeiten, welche eine erfolgreiche Durchführung unwahrscheinlich erscheinen lassen. Es sollte daher von der Durchführung einer AbD in der Indikation des RRMM in der vorgeschlagenen Form aus den genannten Gründen abgesehen werden.“

BMS:

„[Es ist] auch ein möglicher Selektionsbias durch die einschließenden Zentren (niedergelassener Arzt vs. Klinik) angemessen zu diskutieren [...]. Es muss daher in Betracht gezogen werden, dass der Anteil des niedergelassenen Settings bei den Standardmyelomtherapien deutlich höher ist.“

ADT:

„Dem Argument, dass es aufgrund der länderspezifischen Vorgaben keine einheitlichen Melde- bzw. Erhebungszeitpunkte [in den Klinischen Krebsregistern] gäbe und damit die Zusammenführung der Daten aus den jeweiligen Landesregistern erschwert sei, stimmen wir [...] nicht zu. Melde- und Erhebungszeitpunkte sind [...] einheitlich in allen klinischen Krebsregistern gemäß KFRG [...]. Einzig die Nachsorgeuntersuchungen ohne Änderung der Therapie (Statusmeldungen gemäß den Nachsorgezeiträumen nach den Leitlinien in der Onkologie) stellen in einigen Krebsregistern einen zusätzlichen Meldeanlass dar. [...]

Durch eine enge Kooperation des im Konzept präferierten MYRIAM-Register bzw. alternativ das OSHO-Myelomregister mit den jeweils zuständigen Landeskrebsregistern wären Synergieeffekte für beide Seiten denkbar, die in ihrer Gesamtheit ebenfalls eine geeignete Datenquelle zur AbD darstellen. So könnte über einen Abgleich zwischen in beiden Registern enthaltene Patienten auch das Problem gelöst werden, dass eine klare Abgrenzung der Patientenpopulation aufgrund noch nicht in allen Landeskrebsregistern in gleichem Umfang dokumentierten Rezidiven und fehlenden Angaben zur Refraktarität erschwert ist. Ein solcher Abgleich sollte prospektiv über einen entsprechend formulierten Passus in der Einverständniserklärung ermöglicht werden. Retrospektiv ist in einigen Landeskrebsregistern ein pseudonymer Abgleich über eine Datentreuhandstelle möglich.

Wir schlagen darüber hinaus vor, dass einzelne Landeskrebsregister in einer Pilotuntersuchung ihre Daten zu Talquetamab zur Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms zur Verfügung stellen.“

Plattform § 65 c:

„Daten aus den Landeskrebsregistern können und werden länderübergreifend [...] zusammengeführt. Die von der ADT initiierte bundesweite Zusammenführung und Auswertung der Landeskrebsregisterdaten im Rahmen des Deutschen Krebskongresses beweist, dass regelmäßige Datenzusammenführungen durchgeführt werden.[...] Änderungsvorschläge oder Ergänzungen des onkologischen Basisdatensatzes [können] aktiv unter Angabe der Änderungswünsche in einem Formular unter BASISDATEN-SATZ.DE2 eingebracht werden [...]. [...] Auch besteht die Möglichkeit, die Krebsregisterdaten als Ausgangspunkt für anknüpfende Datenerhebungen zu nutzen und somit auf den bereits existierenden Strukturen weiter aufzubauen anstelle es Aufbaus solitärer neuer Strukturen. [...] Auch erlauben einige Landesgesetze, dass im Zuge von Forschungsprojekten Patienten re-kontaktiert werden dürften, wenn entsprechende Voraussetzungen gegeben sind. So könnten wichtige für die Nutzenbewertung fehlende Parameter aus verschiedenen Quellen zusammengestellt und analysiert werden. [...]

Die Krebsregister kommen [...] zu der Einschätzung, dass das Item [Data Source Verification] teilweise erfüllt sei, da freiwillige Datenabgleiche mit Tumorzentren und onkologischen Schwerpunkte zu ausgewählten Fallgruppen, Abgleiche mit Verteilungen internationaler Studien oder Veröffentlichungen (Stadien nach UICC, Histologieanteile, Survival etc.) durchgeführt werden und auch stetige inhaltliche Prüfungen von Items erfolgen.“

Bewertung des G-BA:

Am 21. Mai 2024 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version des Konzeptes zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung übermittelt. Diese Version 1.1 vom 21. Mai 2024 ersetzt Version 1.0 des Konzeptes vom 27. März 2024. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst. In der Version 1.1 wurde eine Referenz zu einer Studie des indirekten Vergleichs korrigiert.

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigt, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen

Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben. Eine Überprüfung der von der Zulassungsbehörde beauftragten laufenden bzw. geplanten Studien zu Talquetamab hat ergeben, dass neben der pivotalen, einarmigen Studie MonumentAL-1 die Vorlage weiterer Daten aus zwei weiteren einarmigen Studien (PMR 4473-2 und NCT06066346) von den Zulassungsbehörden beauftragt wurde. Da die Studien nicht vergleichend angelegt sind, sind sie nicht für den notwendigen Vergleich mit bestehenden Therapiealternativen im Rahmen der Nutzenbewertung geeignet.

Zudem beauftragt die U.S. Food and Drug Administration (FDA) die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT, PMR 4473-1 / MonumentAL-3 / 64407564MMY3002), welche Talquetamab-basierte Kombinationstherapien im Vergleich zu Standardtherapien untersucht. Da in dieser RCT kein Vergleich gegenüber einer Talquetamab Monotherapie entsprechend der Zulassung erfolgt, sind keine vergleichenden Daten für die vorliegend bewertungsgegenständliche Intervention zu erwarten.

Als Komparator wurde für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, welche die Heterogenität des Patientenkollektivs berücksichtigt. Insgesamt wird somit als Komparator eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der im Beschluss genannten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen und unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien als Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau sieht der G-BA die Umsetzung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung als möglich an.

Bezüglich des Selektionsbias wurde im Fachaustausch ausgeführt, dass Talquetamab tendenziell stationär eindosiert wird (Step-Up Phase) und anschließend ambulant weiter verordnet wird. Es wird daher nicht davon ausgegangen, dass ein erheblicher Selektionsbias gegenüber anderen Therapieoptionen, welche im niedergelassenen Setting verordnet werden, besteht. Auch unter Berücksichtigung der im Komparator zudem aufgeführten CAR-T-Zelltherapien sind als Anforderung an die Datenquelle Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss zu definieren, um eine Repräsentativität zu erreichen.

Die Klinischen Krebsregister sowie weitere Datenquellen wurden vom G-BA geprüft und für eine zeitnahe Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung als nicht geeignet erachtet.

2.4.2 Einwände zur Fragestellung (PICO-Schema)

Zur Population:

Janssen-Cilag:

„Während in der Fachinformation die Vortherapie über die Anzahl stattgehabter Therapien beschrieben wird, wird in der Nutzenbewertung analog zum Studienprotokoll auf die Anzahl vorheriger Therapielinien abgestellt, wie die angegebenen Vergleichstherapien bei der Nutzenbewertung zu Teclistamab vermuten lassen. Bei der Betrachtung der in Frage kommenden Register ist nicht trennscharf, ob in den Registern die Anzahl der Therapien oder

die Anzahl der Therapielinien gemeint ist. [...] Eine klare Beschreibung, ob für den Einschluss von Patienten in die AbD die Anzahl der Therapien oder die Anzahl der Therapielinien gemeint ist, ist erforderlich. [...] [Talquetamab] ist, in Therapielinien denkend, [...] für Patienten ab der vierten Therapielinie geeignet. [...]

Aufgrund des andersartigen Wirkmechanismus kann Talquetamab [...] wirksam sein, wenn bereits neue BCMA-gerichtete Therapien angewendet wurden, oder es kann vor BCMA-gerichteten Wirkstoffen eingesetzt werden. Es ist daher davon auszugehen, dass Talquetamab in vielen Behandlungssituationen patientenindividuell als einzige Behandlungsoption infrage kommt. [...] [M]it der Rekrutierung in eine AbD [kann] ein nicht zu vernachlässigender Selektionsbias entstehen [...], der bei der nachfolgenden Auswertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden muss. [...] [Es] ist davon auszugehen, dass Talquetamab aufgrund seines neuen Wirkmechanismus Patienten verordnet wird, für die eine in der zVT benannte Therapie aufgrund von Vortherapien, Resistenzen, Komorbiditäten u. a. gerade nicht die optimale Therapie ist, und sich infolgedessen die Patienten in beiden Kohorten hinsichtlich ihrer demografischen und Krankheitscharakteristika unterscheiden. Die Unsicherheit über die Vergleichbarkeit der mit Talquetamab behandelten Patienten mit der Gesamtheit der Patienten, die mit dem einen oder anderen Regime der Komparatoren behandelt werden, steigt somit gegenüber einer Situation, in der Talquetamab nicht als Therapiealternative zur Verfügung steht. [...] Es ist daher davon auszugehen, dass es in einer AbD zu Talquetamab aufgrund des beschriebenen Selektionsbias zu einer eher geringen Überlappung in der Verteilung der Propensity-Scores kommt. Infolgedessen kann es zu einer Situation kommen, in der aus Sicht des IQWiG keine sinnvolle Auswertung der Daten mehr erfolgen kann“

Bewertung des G-BA:

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Talquetamab umfasst Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie differenzieren zwischen der Therapiesituation des ersten bis dritten Rezidivs und ab dem vierten Rezidiv. Dies wird mit dem sehr heterogenen Patientenkollektiv in den fortgeschrittenen Therapielinien begründet, für welche die in den früheren Therapielinien eingesetzten Substanzen zunehmend nicht mehr in Betracht kommen und damit einhergehend eine verschlechterte Prognose vorliegt.

Entsprechend werden im vorliegenden Anwendungsgebiet des rezidivierten/refraktären multiplen Myeloms zwei distinkte Patientenpopulationen in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien unterschieden (drei Vortherapien vs. mindestens vier Vortherapien). Im konkret vorliegenden Fall der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wird eine Aufteilung der Fragestellung in Abhängigkeit der Anzahl der Vortherapien jedoch nicht als zielführend erachtet. Dies ist zum einen in dem anwendungsbegleitenden Charakter der Datenerhebung begründet, wodurch Daten zu allen vom G-BA festgelegten Komparatoren der patientenindividuellen Therapie in Abhängigkeit deren Einsatzes im klinischen Versorgungskontext erhoben werden müssen. Zum anderen

besteht eine relevante Überlappung der empfohlenen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten bis zum dritten Rezidiv im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ab dem vierten Rezidiv. Daher soll der pharmazeutische Unternehmer für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen vergleichende Daten für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung erheben und auswerten.

Um mögliche Effektmodifikationen zwischen Patientinnen und Patienten mit drei Vortherapien und mindestens vier Vortherapien untersuchen zu können, sollen Subgruppenanalysen in Abhängigkeit der Anzahl der Vortherapien durchgeführt werden (siehe Abschnitt 1.5 im Beschluss).

Bezüglich der Therapieoptionen der Vergleichstherapie wird auf den folgenden Abschnitt „Zum Komparator“ verwiesen. Es wurden zusätzliche Komparatoren für die patientenindividuelle Therapie bestimmt.

Als Anforderung an die Datenquelle sind vom pharmazeutischen Unternehmer Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss zu definieren, um eine Repräsentativität zu erreichen.

Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass bei der Propensity-Score Methode zur Adjustierung für Confounder, die Positivität ein wichtiges Kriterium ist ¹. Für einen Vergleich zweier Patientengruppen mithilfe von Propensity Scores ist es erforderlich, dass die Patientinnen und Patienten beider Gruppen theoretisch für beide interessierenden Therapien (neuer Wirkstoff bzw. Vergleichstherapie) infrage kommen. Dies bedeutet, dass Patientinnen und Patienten mit einer Kontraindikation gegen eine der untersuchten Therapien nicht in der Auswertung berücksichtigt werden dürfen (Positivität). Dieser Aspekt ist in den Ein- und Ausschlusskriterien abzubilden. Im Fachaustausch wurde von den klinischen Sachverständigen zudem ausgeführt, dass die Therapiesequenz patientenindividuell unterschiedlich ist. Daher ist nicht davon auszugehen, dass Talquetamab nicht auch in Patientinnen und Patienten angewendet wird, die gleichermaßen für eine gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA-) gerichtete Therapie infrage kommen.

Zum Komparator:

Janssen-Cilag:

„Im Verlauf der Rekrutierung in die AbD muss mit einer Zunahme des Versorgungsanteils von nicht in der Auswahl der Komparatoren enthaltenen Therapien gerechnet werden. Mit

¹ IQWiG Rapid Report A19-43: Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V

Inverkehrbringen von Idecabtagen vicleucel [...], Selinexor [...], Ciltacabtagene autoleucel [...], Teclistamab [...] sowie von Elranatamab [...] stehen weitere hochwirksame Arzneimittel für den Einsatz ab der 4. Therapielinie zur Verfügung. Diese Arzneimittel haben bereits heute einen relevanten Versorgungsanteil. [...] Es ist daher davon auszugehen, dass über die Laufzeit der AbD ein hoher Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet nicht mit den derzeit bestimmten Komparatoren behandelt wird. Dies führt zumindest zu einer Reduktion der für die Rekrutierung in eine AbD zur Verfügung stehenden Patienten, was bei der Fallzahlschätzung und der Einschätzung der Dauer einer AbD zu bedenken ist. Es ist zudem möglich, dass diese Entwicklung mit einem Selektionsbias assoziiert ist, der zu einer Verzerrung des angestrebten Vergleichs führen kann.“

PEI:

„Das PEI möchte darauf hinweisen, dass aus Zulassungssicht auch die relativ neu zugelassenen bispezifischen monoklonalen Antikörper sowie CAR-T Zellen eine Rolle spielen könnten.“

Novartis:

„[Es] sind in der Liste des G-BA neuere Arzneimitteloptionen bisher unberücksichtigt, die ebenfalls eine Zulassung im Anwendungsgebiet haben und laut S3-Leitlinie [...] für die hier betrachtete Patientengruppe in Frage kommen. Dabei handelt es sich um die CAR-T-Zelltherapie Idecabtagen vicleucel [...] bi-spezifische Antikörper Elranatamab [...] und Teclistamab [...] sowie die Antikörper-Wirkstoff-Konjugate Belantamab Mafodotin [...] und Melflufen (Melfhalanflufenamid [...]). Diese sind aus Sicht von Novartis ebenfalls als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie für Talquetamab zu benennen [...]“

Oncopeptides AB:

„Die Oncopeptides AB folgt der Auffassung des G-BA, dass eine patientenindividuelle Therapie den Vergleichsarm für die AbD darstellt. Dabei sieht die Oncopeptides AB folgende Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen von diesem Vergleichsarm umfasst [...]:

- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Ciltacabtagene autoleucel
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Idecabtagen vicleucel
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason
- Melfhalanflufenamid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason
- Selinexor + Bortezomib + Dexamethason
- Selinexor + Dexamethason

- Teclistamab + Dexamethason

[...] In der aktuellen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) werden [...] die in Deutschland zugelassenen Kombinationen Pomalidomid mit Bortezomib und Dexamethason sowie Elotuzumab, Isatuximab oder Daratumumab mit Pomalidomid und Dexamethason [empfohlen]. Die Oncoceptides AB teilt hiermit die Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [...], dass der Standard eine Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen unter Berücksichtigung der neuen Arzneimittel (Belantamab Mafodotin, Elotuzumab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab, Panobinostat, Selinexor) ist. Diese Empfehlung spiegelt sich auch in der im Februar 2022 aktualisierten S3-Leitlinie der AWMF wieder. Belantamab Mafodotin ist aktuell hier auszuschließen, da keine Zulassung im Anwendungsgebiet mehr vorliegt. [...]

[U]nspezifisch wirkende Arzneimittel, wie Cortison-Präparate und klassische Zytostatika, sowie Daratumumab als Monotherapie [haben] im heutigen Versorgungsalltag im Anwendungsgebiet einen geringen Stellenwert und werden erst in späteren Therapielinien eingesetzt. Sie werden daher nicht als Teil der möglichen zVT im Anwendungsgebiet erachtet.

Zudem ist nach Einschätzung der Oncoceptides AB Best Supportive Care (BSC) als ausschließliche Behandlung nicht von der zVT im Anwendungsgebiet von Talquetamab umfasst, da die Patienten in der Zielpopulation trotz fortgeschrittenem Erkrankungsstadium noch für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind und einen ausgeprägten Therapiewunsch aufweisen.“

Amgen:

„Die [...] Vergleichstherapien in Kombination mit Lenalidomid, u.a. Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) sowie Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason (DRd) und Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason (ERd) stellen in der 4. Behandlungslinie und darüber hinaus (4L+) keine adäquate Behandlungsoption dar. [...] Lenalidomid-haltige Regime kommen hauptsächlich in den frühen Therapielinien zum Einsatz (z.B. die Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach Transplantation, Kombinationen mit Daratumumab), so dass eine Lenalidomid-Vorbehandlung und v.a. eine Lenalidomid-Refraktärität bei der Mehrzahl der Patient:innen mit Myelom eine erneute, spätere Exposition mit Lenalidomid ausschließt.“

Sanofi:

„In der in Tabelle 1 unter dem Punkt C(omparison) aufgeführten [...] patientenindividuellen Therapien wird für [...] Isatuximab [...] ausschließlich die Kombination Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason aufgeführt. Gemäß der zugelassenen Anwendungsgebiete von Isatuximab (Sarclisa®) muss nach Ansicht von Sanofi jedoch auch die Kombination Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason ebenfalls aufgelistet werden, da diese ebenfalls für die Behandlung von Patienten zugelassen ist, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Diese „mindest“-Formulierung schließt naturgemäß auch Patienten ein, die bereits 3 Vortherapien erhalten haben, wie es auch das Anwendungsgebiet von Talquetamab vorsieht.“

BMS:

„Die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte neben den konventionellen Antimyelomtherapien auch zugelassene, innovative Therapieoptionen wie etwa die CAR-T-Zelltherapie berücksichtigen. [...] Es sollte im Rahmen der Machbarkeitsprüfung sichergestellt werden, dass in den Indikationsregistern auch Daten für innovative Vergleichstherapien erhoben werden.“

Regeneron:

„[Die] definierte zVT [ist] [...] im Hinblick auf eine prospektiv angelegte AbD für Talquetamab als veraltet anzusehen und daher anzupassen. [...] Die neuen Therapieoptionen Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel sollten in der Herleitung der zVT Berücksichtigung finden [...] [und] entsprechend ergänzt werden. [...] [Die] bispezifischen Antikörper [spielen] [...] ebenfalls eine relevante Rolle in der Versorgung und sollten daher in die zVT aufgenommen werden. [...] [Es sollte] aufgrund der Aussagen in den Leitlinien geprüft werden, ob eine moderne Triple-Therapie nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist. Zugelassene Triple-Therapien im Anwendungsgebiet von Talquetamab sind beispielsweise Dreifachkombinationen aus Bortezomib oder monoklonalen Anti-CD38 Antikörpern (Daratumumab, Isatuximab) oder SLAMF7 (Elotuzumab) in Verbindung mit Pomalidomid oder Selinexor und Dexamethason oder Daratumumab oder Isatuximab zusammen mit Carfilzomib und Dexamethason. [...] Für Patienten, die noch nicht alle therapeutischen Optionen ausgeschöpft haben, können moderne Triple-Therapien demnach als Teil der zVT im Anwendungsgebiet von Talquetamab gesehen werden. [...]

Auf Basis der vorliegenden Evidenz werden die Dublette-Therapien in der zVT aus Sicht von Regeneron für eine prospektiv angelegte AbD für Talquetamab nicht mehr als zVT in Frage kommen. [...] Klassische Chemotherapeutika oder BSC werden zukünftig [...] eine untergeordnete Rolle spielen. Die zVT für die AbD als prospektiv angelegte Studie ist daher aus Sicht von Regeneron entsprechend anzupassen.“

Bewertung des G-BA:

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in den Komparator aufgenommen.

Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits drei oder mindestens vier Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird

grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie die Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.

Ein Kriterium der patientenindividuellen Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Bei einer Progression der Erkrankung unter der jeweiligen vorherigen Therapie bzw. einer Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen vorherigen Therapie von weniger als 12 Monaten kommt diese gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im weiteren Behandlungsverlauf nicht erneut in Betracht. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, bei denen mit einer bestimmten vorherigen Therapie ein Ansprechen in Form einer kompletten Remission (CR), eines sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) oder eines partiellen Ansprechens (PR) von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Therapie erzielt werden konnte, diese Therapie unter Verwendung der konkreten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen im weiteren Behandlungsverlauf erneut eine geeignete Behandlungsoption darstellen.

Für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass diese in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden. Eine Best-Supportive-Care wird daher nicht als Vergleichstherapie erachtet.

Bezüglich der rezidierten/refraktären Erkrankungssituation nach drei bzw. nach mindestens vier Vortherapien geht aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasom-Inhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des ersten bis dritten Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden können. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass zwar Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien einen therapeutischen Nutzen aufweisen, dem jedoch eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind.

Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Therapien und vorzugsweise alle zugelassenen Triplett-Therapien mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid in Betracht. In Bezug auf die einzelnen Therapieoptionen ergeben sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die im Folgenden für die jeweiligen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen angeführten Einschränkungen:

Die Therapieoptionen Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) und Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd) sind auf Patientinnen und Patienten mit einer konkreten Refraktärität auf die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingeschränkt. Die Eignung der Patientinnen und Patienten für den Einsatz von PVd und IRd im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die

jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen.

Neben den Triplett-Therapien wird auch die Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason als Komparator im Rahmen der patientenindividuellen Therapie bestimmt. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 in der Nutzenbewertung für Erwachsene nach mindestens einer Vortherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt.

Darüber hinaus wird von der S3-Leitlinie auch auf Dublett-Therapien, klassische Zytostatika, bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien verwiesen.

Für mindestens doppelt-refraktäre Personen mit mindestens vier Vortherapien, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, kommen auch Zweifachkombinationen in Betracht.

Für mindestens dreifach refraktäre Personen mit mindestens vier Vortherapien, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind, stellen darüber hinaus auch Daratumumab, Cyclophosphamid sowie Melphalan, jeweils als Monotherapie, sowie Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Die Nicht-Eignung für eine Triplett- bzw. Dublett-Therapie sollte anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.

Seitens der klinischen Sachverständigen wurde im Rahmen des Fachaustausches sowie im Beteiligungsverfahren auf den Stellenwert von neueren Therapieoptionen für eine gegen BCMA- gerichtete Therapie in der klinischen Versorgungspraxis hingewiesen. Diese beinhalten die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel und die bispezifischen Antikörper Teclistamab und Elranatamab.

Die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel sind für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach mindestens drei Vortherapien zugelassen. Sowohl für Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) als auch für Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche für beide Therapieoptionen keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte.

Die bispezifischen Antikörper Teclistamab und Elranatamab sind jeweils Therapieoptionen für die Behandlung von Personen mit mindestens drei vorherigen Therapien. Mit Beschluss vom 15. Februar 2024 bzw. 4. Juli 2024 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Teclistamab bzw. Elranatamab nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die die Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Darüber hinaus sind als weitere Therapieoptionen Selinexor und Melphalanflufenamid zugelassen, wobei der mögliche zukünftige Stellenwert dieser Therapieoptionen im

vorliegenden Anwendungsgebiet nachrangig zu den gegen BCMA-gerichteten Behandlungsoptionen eingeordnet wird.

Der Wirkstoff Selinexor ist für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, sowie in Kombination mit Dexamethason nach mindestens vier Vortherapien zugelassen. Für beide Kombinationstherapien wurde mit Beschlüssen vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Melphalanflufenamid ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei Vortherapien. Für Melphalanflufenamid hat der G-BA mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Die Behandlungsoptionen und deren Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet unterliegen dynamischen Entwicklungen, insbesondere aufgrund der Etablierung zahlreicher neuer Behandlungsoptionen in den vorherigen Therapielinien, was sich auch auf den Stellenwert von Behandlungsoptionen in der vorliegenden Behandlungssituation auswirkt. Diesbezüglich kommen unter anderem neue Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen bereits in früheren Therapielinien zur Anwendung, was sich unter Berücksichtigung von auftretenden Refraktäritäten auf den Stellenwert dieser Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen in späteren Therapielinien auswirkt. Laut Aussagen der klinischen Sachverständigen im Fachaustausch ist daher anzunehmen, dass der Einsatz der bereits zugelassenen neueren Therapieoptionen im klinischen Versorgungskontext zunehmen wird. Gemäß der klinischen Sachverständigen werden insbesondere die gegen BCMA-gerichteten bispezifischen Antikörper und CAR-T-Zelltherapien als relevante Therapieoption nach mindestens drei Vortherapien erachtet. Zudem wurde auf den möglichen zukünftigen Stellenwert neuerer Behandlungsoptionen insbesondere für dreifach refraktäre Patientinnen und Patienten, für die der Einsatz einer Kombinationstherapie aus zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasom-Inhibitor) und einem Steroid nicht mehr möglich ist, hingewiesen.

Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen werden daher die folgenden Therapieoptionen zusätzlich als Komparator für die anwendungsbegleitende Studie definiert:

- CAR-T-Zelltherapien (Idecabtagen vicleucel, Ciltacabtagen autoleucel)
- bispezifische Antikörper (Teclistamab, Elranatamab)

Die Festlegung dieser genannten Therapieoptionen als Komparator für die anwendungsbegleitende Studie erfolgt seitens des G-BA unter Berücksichtigung der erforderlichen Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung, während welcher sich bezogen auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet eine neue Sachlage ergeben kann. Dies ist grundsätzlich getrennt von der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu betrachten, welche rechtlich verbindlich erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Die Zulassung von Belantamab Mafodotin wurde am 23. Februar 2024 von der EU-Kommission widerrufen, daher wird Belantamab Mafodotin nicht als Bestandteil der Vergleichstherapie bestimmt.

Insgesamt wird somit als Komparator eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der im Beschluss genannten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen und unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien als Vergleichstherapie bestimmt.

Zum Outcome:

Janssen-Cilag:

„Anpassungen [an den Registern] sind insbesondere im Bereich der Nebenwirkungen sowie der patientenberichteten Endpunkte erforderlich. [...] Eine Umsetzung der Dokumentation unerwünschter Ereignisse ist in der erforderlichen Qualität derzeit ohne eine deutliche Anpassung der Register nicht gegeben. Es ist fraglich, ob eine Anpassung von Umfang und Tiefe der Nebenwirkungserfassung in der Regelversorgung, aus der die AbD gefüllt wird, erfolgen kann.“

DKG:

„Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann nur in zwei Versionen durchgeführt werden:

1) Register-basiert mit einer Fokussierung auf die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressions-freies Überleben. An Nebenwirkungen können allenfalls solche erfasst werden, die von den Behandlern als relevant eingestuft werden, also eine sehr geringe Auswahl.

Dies wäre mit begrenztem Aufwand zu erreichen.

2) Wenn Symptome, Lebensqualität und AE erfasst werden sollen, muss es obligat eine prospektive Studie sein, die vom Aufwand her einer Phase III Studie entspricht.“

Pfizer:

„Die Angaben zu den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen sind allgemein und damit unverbindlich gehalten. [...] Im weiteren Prozess sollte darauf geachtet werden, dass der pharmazeutische Unternehmer in der G-BA-Beratung zum Studienprotokoll und dann auch in der Rückmeldung auf sein Studienprotokoll konkrete und verbindliche Vorgaben erhält, was wie zu erheben ist.

Das Gesamtüberleben [...] und andere objektiv erhebbare Endpunkte wären jedoch auch über alle Arten von versorgungsnahen Datenerhebungen (auch aus verschiedenen Datenquellen in laufenden interventionellen und nicht-interventionellen Studien) valide und robust abbildbar und dann in einem indirekten Vergleich beurteilbar, ohne dass eine aufwändige prospektive AbD notwendig wäre. [...]

Es ist zu berücksichtigen, dass weitere feste Erhebungszeitpunkte ggfs. dazu führen, dass die Datenerhebung nicht mehr als nicht-interventionell zu verstehen ist, sondern interventionell.

Bei der Einschätzung der Durchführbarkeit einer interventionellen Studie im Rahmen der AbD und auch bei der Beurteilung der benötigten Rekrutierungsdauer sollte der Registerbetreibende einbezogen werden.“

Sanofi:

„Die Detaillierungen der im Rahmen der AbD zu untersuchenden Endpunkte ist [...] teilweise zu allgemein und unspezifisch. [...] [D]ie für eine Nutzenbewertung ebenfalls erheblichen Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität [werden] nur sehr allgemein mit den Hinweisen auf die Symptomatik bzw. die Verwendung validierter Instrumente beschrieben. Hier ist [...] eine Konkretisierung erforderlich, die Hinweise liefert, welche Endpunkte in den genannten Kategorien seitens des IQWiG mindestens als patientenrelevant anerkannt werden. Diese noch zu treffenden Ausführungen müssen und sollen selbstverständlich nicht erschöpfend oder sogar exklusiv in dem Sinne sein, dass andere als die noch zu ergänzenden Endpunkte grundsätzlich nicht in Betracht kämen. Jedoch stünde dann [...] ein Mindestmaß an Verlässlichkeit für die spätere Akzeptanz der damit erhobenen Daten im Rahmen einer Nutzenbewertung [...].“

Stemline

„Die Heranziehung weiterer, im Prozess der Nutzenbewertung standardmäßig berücksichtigten Faktoren wie Auftreten und Zeit bis Progress oder Rezidiv, Verbesserungen in der Symptomatik oder Verzögerung von Verschlimmerungen in Symptomen, Veränderungen in der Lebensqualität oder deutliche Unterschiede im Nebenwirkungsprofil sollten ebenfalls in der Betrachtung des Therapieziels erhalten sein. [Es] lassen sich relevante Veränderungen in den anderen Endpunkten meist deutlich schneller erfassen. So lässt sich die benötigte Zeit pro Patient, um den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Talquetamab ggü. zVT zu bewerten, deutlich reduzieren und der Zusatznutzen von Talquetamab schneller bewerten.“

Bewertung des G-BA:

Für die vorliegend geforderte Patientenpopulation sollen vergleichende Daten zu folgenden Endpunktkategorien für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erhoben werden: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist insbesondere das Gesamtüberleben von hoher Relevanz für die Patientinnen und Patienten. Vor diesem Hintergrund ist die Erhebung des Gesamtüberlebens in der Registerstudie von hoher Bedeutung für den Vergleich von Talquetamab gegenüber der patientenindividuellen Therapie im Vergleichsarm.

Darüber hinaus sollen patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit jeweils validierten Instrumenten zu einheitlichen Erhebungszeitpunkten erhoben werden. Vorzugsweise kann hierfür der Fragebogen der European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC-QLQ-C30) in Verbindung mit dem myelomspezifischen Zusatzmodul Multiple Myeloma 20 (-MY20) eingesetzt werden, sowie zusätzlich für die Morbidität der Brief Pain

Inventory – short form (BPI-SF). Die genannten Instrumente werden bereits im MYRIAM-Register erhoben.

Die Auswahl geeigneter Instrumente zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Talquetamab sollte im Zuge der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans dargelegt werden.

Skelett-bezogene Ereignisse (z.B. pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, die Notwendigkeit einer Bestrahlung / Operation des Knochens) können relevante Symptome der vorliegenden Erkrankung darstellen. Es sollte geprüft werden, inwieweit symptomatische skelettale Ereignisse als weiterer Morbiditätsendpunkt erhoben werden können.

Es sollen die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) abgebildet werden. SUE sollten dabei operationalisiert werden als unerwünschte Ereignisse (UE), die zur Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern oder die zum Tod führen.

Des Weiteren ist die Gesamtrate des Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse zu erheben. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass zur patientenindividuellen Therapie des Komparators auch Therapien zählen, die in Form einer einmaligen Infusion verabreicht werden (CAR-T-Zelltherapien) und bei denen kein Abbruch der Therapie möglich ist. In den Studienunterlagen sollte daher hinterlegt werden, dass die Aussagekraft des Endpunktes „Abbruch wegen UE“ in Abhängigkeit des Anteils von CAR-T-Zelltherapien im Vergleichsarm zu diskutieren ist.

2.4.3 Einwände zur Art und Methodik der Datenerhebung

Janssen-Cilag:

„Da diese Erfassung [der potentiellen Confounder] in der Regel weit über den im Praxisalltag erforderlichen Dokumentationsaufwand geht, ist damit zu rechnen, dass auch bei einer prospektiven registerbasierten Datenerhebung in relevantem Ausmaß fehlende Werte vorliegen. Der Anteil fehlender Werte lässt sich in einer studienindividuellen Datenerhebung deutlich reduzieren. [...]

Die erforderlichen Anpassungen [an den Registern] umfassen sowohl Endpunkte (PRO-Erhebungen und Nebenwirkungen) als auch die als potenzielle Confounder identifizierten Patienten- und Krankheitscharakteristika. Aufgrund der Datenerfassung im klinischen Alltag ist selbst bei sorgfältiger Planung und Durchführung der Erhebung mit einem nennenswerten Umfang an fehlenden Daten zu rechnen. [...] Es ist zweifelhaft, ob selbst in einer guten registerbasierten Erhebung der Anteil fehlender Werte bei Endpunkterhebungen und Patientencharakteristika vergleichbar gering ist wie in einer prospektiv durchgeführten klinischen Studie.“

DKG:

„[Es] wäre zu prüfen, ob die LocoMMotion Studie nicht in ausreichendem Umfang als Kontrollgruppe zur Talquetamab-AbB herangezogen werden könnte.“

Amgen:

„Es ist davon auszugehen, dass bei den am Register teilnehmenden Ärzt:innen keine Einschränkung der Behandlungsoptionen vorliegt. [...] Da die Behandlungsoptionen in MYRIAM nicht vorgegeben werden können, kann auch nicht sichergestellt werden, dass eine adäquate Anzahl an Patient:innen mit Talquetamab rekrutiert würde. Vorgeschlagene Änderung: Die Einschränkung der Behandlungsoptionen ist aus dem Konzept zu streichen. [...]

In einer nicht-interventionellen Studie dürfen an Prüfungsteilnehmer:innen keine diagnostischen oder Überwachungsverfahren angewendet werden, die über die normale klinische Praxis hinausgehen. Zusätzliche diagnostische oder Überwachungsverfahren wie die Erhebung unerwünschter Ereignisse zu festen Erhebungszeitpunkten würden daher gemäß Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 als klinische Prüfung angesehen werden. [...] Vorgeschlagene Änderung: Feste Erhebungszeitpunkte zur Erhebung unerwünschter Ereignisse können in der realen Versorgung bzw. Registern kaum umgesetzt werden. Die Etablierung fester Erhebungszeitpunkte sollte daher entfernt werden.“

BMS:

„In prospektiven Registern kann [...] in dem Fall, dass Patienten teilweise in denselben Zeiträumen in denselben Studienzentren eingeschlossen werden, die Möglichkeit eines Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Dieser tritt z.B. dann auf, wenn Patienten, die für eine Talquetamab-Therapie nicht geeignet sind, in den Vergleichsarm eingeschlossen werden. Mit einer historischen Kontrollgruppe, idealerweise aus demselben Register, die die Versorgungssituation vor der Einführung von Talquetamab widerspiegeln kann, wäre diese Art von Verzerrung nicht gegeben. Änderungsvorschlag: [E]ine Betrachtung retrospektiver Daten, zumindest zur Einschätzung der Möglichkeit eines Selektionsbias [...] sollte diskutiert werden.“

Pfizer:

„Es bleibt unklar, inwieweit die notwendigen Änderungen im Register MYRIAM (Öffnung für die 4. Therapielinie, Erweiterung hinsichtlich systematischer Erfassung von UE) kurzfristig umsetzbar sind, so dass das Register für die AbD geeignet ist. Bei einer Zahl von aktuell 60 Patient:innen, welche sich für die aktuelle Fragestellung eignen, ist angesichts des Bestehens des Registers seit 2017 eine Rekrutierung von z. B. 300 Patient:innen in einem Zeitraum von 24 Monaten stark anzuzweifeln. Zudem ist fraglich, ob diese Stichprobengröße tatsächlich ausreichend wäre, um die gewünschten Aussagen treffen zu können [...]. [...]

Es sollte [...] bereits konkret im AbD-Konzept vom IQWiG genannt werden, welche Confounder als relevant erachtet werden. Außerdem ist es wichtig, dass diese Liste vorab, d.h. bevor die AbD startet, verbindlich festgelegt wird. [...] Entsprechend muss zunächst über die Aufnahme dieser Items zu Confoundern im MYRIAM-Register entschieden werden. Anschließend müssen diese eingebaut und für alle bisherigen und zukünftigen Patient:innen aktualisiert werden, bevor letztendlich mit der eigentlichen AbD begonnen werden kann.“

Stemline:

„Die Einbindung weiterer Register würde voraussetzen, dass nicht nur weniger geeignete Register mit einem noch höheren Aufwand für die Erhebung geeigneter Daten unterstützt werden müssen. Zusätzlich müsste noch eine Synchronisierung der Erhebungen erfolgen bei Registern, die zum Teil sehr unterschiedliche Ziele verfolgen und deren Angleichung

entsprechend umfangreich erfolgen müsste. Dies würde einen weiteren zusätzlichen Aufwand darstellen. Aus diesem Grund ist eine anwendungsbegleitende Datenerhebung aus mehr als einem Register nicht als simple Erweiterung des MYRIAM-Registers zu werten, sondern als eine massive Erhöhung des Aufwandes. [...] [D]er Aufwand der Qualifizierung weiterer Register [ist] [...] unverhältnismäßig hoch. Denn es ist davon auszugehen, dass in keinem der Register eine ausreichende Patientenzahl erreicht werden [...] und eine metaanalytische Darstellung der Daten nur eingeschränkte Informationen liefern kann. Zusammenfassend wird die Einbindung weiterer Register als mit höheren Hürden versehen betrachtet als im Konzept des IQWiG dargestellt.“

Regeneron:

„Um die Fragestellung der AbD zu beantworten, müssten weit mehr Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens 3 Vortherapien bestehend aus PI, IMiD und Anti-CD38-mAb rekrutiert werden. Darin sieht Regeneron die größte Herausforderung für eine mögliche Durchführung einer AbD für Talquetamab. [...]

Eine weitere Hürde für die Machbarkeit der AbD stellt die derzeit nicht gegebene vollständige Erfassung der notwendigen Daten im MYRIAM-Register dar. [...] Für eine vollständige Beurteilung der Sicherheit von Talquetamab im Vergleich zur zVT, ist die vollständige Erhebung der UE für alle eingesetzten Arzneimittel essenziell. [...]

[Die Dokumentation der UE] ist fehleranfällig und führt zu heterogenen Daten, die eine Vergleichbarkeit erschweren können. Regeneron erachtet daher die derzeitige UE-Erfassung im MYRIAM-Register als ungeeignet für die AbD.

Für die Durchführung einer AbD müssten größere Anpassungen am MYRIAM-Register vorgenommen werden. [...] [Es ist daher] unklar, ob eine AbD für Talquetamab im MYRIAM-Register umgesetzt werden kann.“

Bewertung des G-BA:

Für den Studieneinschluss und Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten soll der Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Sinne eines Intention-to-treat-Prinzips gewählt werden. Der pharmazeutische Unternehmer hat Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan aufzuführen.

Aus Sicht des G-BA existiert derzeit keine standardisierte Sichtweise dazu, inwieweit die Erhebung patientenberichteter Endpunkte einen interventionellen Charakter einer Studie begründet. So bestehen bereits laufende anwendungsbegleitende Datenerhebungen, in denen die Erfassung patientenberichteter Endpunkte nicht zu einem interventionellen Charakter der Datenerhebung geführt hat. Unabhängig davon schließen die Vorgaben zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Abs. 3b SGB V die Durchführung einer interventionellen Studie nicht grundsätzlich aus.

Als Datenquelle sollen für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung Indikationsregister genutzt werden, die den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens die im Beschluss genannten Qualitätskriterien erfüllen. Die genannten Mindestanforderungen an die Datenqualität basieren auf den im IQWiG-Konzept genannten nationalen und internationalen Qualitätskriterien für Register, wobei der Fokus auf die für die vorliegende Forderung als insbesondere relevant erachteten Qualitätskriterien zur Standardisierung und Validität der Datenerhebung, sowie zur Stichprobengewinnung gelegt wurde.

Um die Eignung der erhobenen Daten zu gewährleisten, wird darüber hinaus die Nutzung eines Indikationsregisters gefordert, in der eine Behandlung des multiplen Myeloms gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist. Die bei der Nutzung von (Indikations-)Registern geforderte Gewährleistung einer zu Deutschland hinreichend ähnlichen Versorgung soll die Einbindung von Daten aus weiteren europäischen Ländern ermöglichen, ohne die Datenqualität zu beeinträchtigen. Sofern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard in einem anderen Land bestehen, sollten Registerdaten dieses Landes nicht für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen herangezogen werden.

Auf Basis der vorliegenden Informationen eignet sich das MYRIAM-Register der International Organisation of Medical Oncology (iOMEDICO) ggf. als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, sofern die noch bestehenden Limitationen behoben werden. Die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erforderlichen Anpassungen beziehen sich entsprechend des IQWiG-Konzeptes² hierbei insbesondere auf folgende Aspekte:

- Erhöhung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, insbesondere Erweiterung des Datensatzes für Patientinnen und Patienten nach mindestens drei Vortherapien
- Standardisierte Erhebung von UEs zu festen Erhebungszeitpunkten
- Ergänzung der Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten (Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze)

Sofern die im vorliegenden Beschluss genannten Qualitätskriterien und Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung im MYRIAM-Register umgesetzt werden können, ist dieses als Primär-Register zu nutzen.

² IQWiG A23-100: AbD-Konzept – Talquetamab (multiples Myelom), Version 1.1

Im Fachaustausch äußerte der Betreiber des MYRIAM-Registers, dass bereits eine Vielzahl der zu erhebenden Parameter im MYRIAM-Register integriert sind. Änderungen bzw. Ergänzungen können aufwandsarm und sehr schnell integriert werden.

Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung sollte geprüft werden, inwieweit die Daten aus anderen Registern zu Talquetamab geeignet sind, um als Ergänzung zum MYRIAM-Register dienen zu können (z.B. GMMG-Follow-up Register der German-Speaking Multiple Myeloma Multicenter Group und OSHO-Myelomregister der Ostdeutschen Studiengruppe Hämatologie und Onkologie). Die Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten in unterschiedlichen Registern ist hierbei zu vermeiden.

Ein Vergleich von zwei Therapien ohne Randomisierung ist grundsätzlich potentiell hochverzerrt. Daher sollten zusätzlich potentiell verzerrende Faktoren wie die Verwendung von unterschiedlichen Datenquellen für die Vergleichsgruppe oder von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle vermieden werden.

Zusammenfassend wird für Talquetamab als Studiendesign ein nicht-randomisierter, prospektiver Vergleich gegenüber der als Komparator bestimmten patientenindividuellen Therapie gefordert, der ggf. endpunktspezifisch durch retrospektive Daten ergänzt werden kann, sofern diese den Anforderungen entsprechen. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung sollte vorzugsweise als vergleichende Registerstudie im MYRIAM-Register durchgeführt werden.

Sofern aufgrund der erforderlichen Anpassungen des MYRIAM-Registers eine vergleichende Registerstudie für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nicht umsetzbar ist, wird alternativ eine vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gefordert. Alle im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sind bei Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gleichermaßen zu berücksichtigen, sofern nicht anders spezifiziert.

Für die Identifikation von Confoundern ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen der Erarbeitung der Studienunterlagen eine systematische Literaturrecherche durchzuführen und durch Einbindung eines Expertenpanels zu klären, welche Confounder für den Vergleich von Talquetamab und der Vergleichstherapie in der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Fragestellung von Bedeutung sind und daher im Datensatz ergänzt werden müssen. Die identifizierten Confounder sind in der Datenquelle sachgerecht zu hinterlegen.

2.4.4 Einwände zu Dauer und dem Umfang der Datenerhebung

Janssen-Cilag:

„Aus Sicht von Janssen ist nicht klar, von welcher Gesamtlaufzeit der AbD das IQWiG ausgeht. [...]

Die in dem AbD-Konzept genannten Komparatoren umfassen [...] 25 verschiedene Therapieregime unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens. Demgegenüber steht die einzelne Intervention Talquetamab. [...] [Daher] sieht Janssen die Annahme eines 1:1 Rekrutierungsverhältnisses als nicht realistisch an. Es sei darauf hingewiesen, dass Rekrutierungsverhältnisse, die von 1:1 abweichen, zu einer weiteren Erhöhung der benötigten Fallzahl führen. [...]

Die Studie von Gandhi et al. 2019 ist [...] nicht für die Fallzahlschätzung geeignet. [...] Die vom IQWiG aufgestellte Fallzahlschätzung berücksichtigt zudem nicht, dass ein Teil der in eine Datenerhebung rekrutierten Patienten nicht mehr weiter für die Datenerhebung zur Verfügung stehen (Loss-to-Follow-up, Drop-out). Eine Berücksichtigung würde zu höheren Fallzahlen als in der orientierenden Fallzahlschätzung des IQWiG führen. [...]

Unter Berücksichtigung der [...] Limitierung der für die Dokumentation in eine AbD zur Verfügung stehenden Patienten und einer ermittelten höheren Fallzahl ergibt sich eine deutlich längere Rekrutierungszeit als 2 Jahre. Eine längere Rekrutierungszeit ihrerseits ist mit einer insgesamt längeren Laufzeit der AbD verbunden. Unter der Annahme, dass der medizinische Fortschritt wie bisher beim Multiplen Myelom voranschreitet, liegen bei der zu erwartenden Gesamtdauer nach Ablauf der AbD aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht Ergebnisse einer Nutzenbewertung von Talquetamab gegenüber den vom G BA festgelegten Komparatoren vor, deren Relevanz für Versorgungsentscheidungen von Patienten und behandelnden Ärzten zumindest fraglich erscheint. [...]

Janssen führt eine Fallzahlschätzung durch, die im Vergleich zur Fallzahlschätzung des IQWiG aktuellere Daten heranzieht und weitere Aspekte berücksichtigt. Insbesondere bezieht Janssen mit ein, dass bei Anwendung von Propensity-Score-basierten Methoden eine Gewichtung der Patienten erfolgt, die bei der Fallzahlschätzung berücksichtigt werden muss. [...] Durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien und verschiedenen Operationalisierungen der OS-Dauer der Studien MAMMOTH und MonumentAL-1 bzw. LocoMMotion ist die Publikation von Gandhi et al. 2019 für die Fallzahlschätzung ungeeignet. [...]

[Es ist ersichtlich], dass sich bei einem angenommenen HR von 0,40, d. h. einem HR, das dem ATE HR für den Vergleich mit Talquetamab 0,8 mg/kg Körpergewicht zweiwöchentlich in Einsele et al. 2024 entsprechen würde, benötigte Fallzahlen von ca. 1.500 bis 1.900 ergeben [...].

Bei einer Gesamtrekrutierungszeit von ca. 5 bis 18 Jahren ist somit unter Berücksichtigung einer Beobachtungsdauer von mindestens 2 Jahren pro Patient mit einer Gesamtdauer der Datenerhebung von ca. 7 bis 20 Jahren zu rechnen. [...]

Aufgrund der Anforderungen, die an einen indirekten Vergleich auf Grundlage von nicht-randomisierten Daten zu stellen sind, ergibt sich für die Schätzung der Fallzahl eine Größenordnung von zwischen 1.500 und 1.900 Patienten [...]. Bei einer detaillierten Berechnung der Abhängigkeit von Laufzeit und Fallzahl auf der Grundlage der Annahme der für eine AbD zur Verfügung stehenden Patienten wäre mit einer Gesamtlaufzeit (Rekrutierung und Nachbeobachtung) der AbD in einer Größenordnung von ca. 7 bis 20 Jahren zu rechnen [...], wobei dies nicht berücksichtigt, dass durch Ausscheiden von Patientinnen und Patienten

im Laufe einer AbD und Rekrutierungsverhältnisse wie z. B. 1:2 oder 1:3 die benötigte Fallzahl noch höher anzusetzen wäre [...].[...]

Um die Rekrutierungszeit verkürzen zu können, könnte erwogen werden, den Anteil auswertbarer Patienten zu erhöhen. Das könnte dadurch erreicht werden, dass neuere Therapien [...] mit zur zVT gezählt werden. Hierbei ist zu bedenken, dass diese neuen Therapien – basierend auf den verfügbaren Daten – eine Wirksamkeit deutlich oberhalb der derzeit definierten zVT erwarten lassen. Dies bedeutet, dass für ein HR unter 0,5 im oberen Konfidenzintervall für den Nachweis eines quantifizierbaren Zusatznutzens von noch einmal deutlich größeren Fallzahlen auszugehen ist als mit der derzeitigen zVT, wenn nicht– je nach Anteil dieser Patienten in der Vergleichskohorte – ein solcher Nachweis von vornherein unmöglich wird, da nicht mehr realistisch von einem Punktschätzer unterhalb von 0,5 ausgegangen werden kann.“

Novartis:

„Bei seiner Schätzung der Fallzahlen geht das IQWiG [...] von einem Rekrutierungsverhältnis von 1:1 [aus]. Dieses Rekrutierungsverhältnis erscheint [...] nicht plausibel, da der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie benannt hat; diese beinhaltet eine Auswahlliste von insgesamt 24 Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen [...]. Aufgrund der Vielzahl potenzieller Therapieoptionen ist zu erwarten, dass signifikant mehr Patienten in den Vergleichsarm eingeschlossen werden würden als in den Talquetamab-Arm. Dies hätte eine erhebliche Erhöhung der erforderlichen Fallzahl zur Folge. [...]

Eine Hinzunahme der genannten [neueren] Wirkstoffe als zusätzliche Therapieoptionen im Vergleichsarm einer potenziellen AbD lässt das vom IQWiG herangezogene Rekrutierungsverhältnis von 1:1 noch fraglicher erscheinen, so dass [...] von einer deutlich höheren benötigten Fallzahl auszugehen ist. [...]

Seitens Novartis bestehen Zweifel, ob eine Erweiterung des empfohlenen MYRIAM-Registers für Patienten der 4. Therapielinie in der vom IQWiG angenommenen Rekrutierungszeit von 2 Jahren zur erforderlichen Stichprobengröße führt: Zum einen kann die Geschwindigkeit der Rekrutierung bei dieser Patientenkohorte nicht abgeschätzt werden und zum anderen ergäbe sich bei einer höheren erforderlichen Fallzahl (siehe oben) zwangsläufig eine längere Rekrutierungsdauer. [...]

Des Weiteren ist zu beachten, dass aktuell bereits mehrere Studien mit der Patientenpopulation von Interesse durchgeführt werden oder geplant sind (einschließlich Studien mit Talquetamab). Es besteht folglich eine Konkurrenz bei der Rekrutierung dieser Patienten. [...] [Es] ist daher fraglich, ob die erforderliche Stichprobengröße für die vorgeschlagene AbD überhaupt erreicht werden kann.“

GlaxoSmithKline:

„In Anbetracht der niedrigen Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms ist die geforderte Effektgröße und die obere Grenze der Patientenzahl unverhältnismäßig hoch. Eine Anpassung des Schwellenwerts auf HR=0,85 ist erforderlich, um dem pharmazeutischen Unternehmer zu ermöglichen, einen signifikanten erheblichen Effekt in einer geeigneten Studie mit einer realisierbaren Anzahl an Patienten zeigen zu können.“

Abbvie:

„[Es] gibt [...] für Patienten mit drei oder mehr Vortherapien weitere innovative Therapieoptionen, die vom G-BA nicht als zVT definiert wurden:

- Idecabtagene Vicleucel,
- Ciltacabtagene Autoleucel,
- Daratumumab + Carfilzomib + Dexamethason,
- Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason,
- Teclistamab
- Elranatamab
- Selinexor + Dexamethason
- Selinexor + Bortezomib + Dexamethason

Die Studienkonzeption muss das sehr unterschiedliche Patientenkollektiv berücksichtigen. Dadurch ist es zum einen schwierig abzuschätzen, inwieweit das heterogene Patientenprofil und die Verteilung der Patienten im Kontrollarm auf verschiedene Therapien bei der Auswertung im Rahmen der Confounder-Adjustierung berücksichtigt und ausgeglichen werden können. Zum anderen stellen die oben genannten innovativen Therapien Behandlungsalternativen außerhalb der zVT-Definition dar, welche somit ausschließlich außerhalb der AbD verordnet werden. Damit kann die Rekrutierung der erforderlichen Anzahl von Patienten erwartbar erschwert werden und die Praktikabilität einer 1:1-Rekrutierung zwischen dem Vergleichs- und dem Interventionsarm in Frage gestellt werden. [...]

Für die Angaben in Gandhi 2019 ist weiterhin zu beachten, dass die Messung der Überlebenszeit für die Mehrzahl der Patienten erst nach erfolgreichem Rezidiv nach der fünften Therapielinie beginnt [...]. Daraus könnte für den Kontrollarm der AbD eine Überschätzung der Sterberate (eine Unterschätzung des Gesamtüberlebens) resultieren. Unter Berücksichtigung der Einschränkungen scheint die realistischere benötigte Patientenzahl für die Durchführung der AbD eher im mittleren bis oberen Bereich der im Konzept beschriebenen Spanne von 100 bis 2392 Patienten zu liegen. [...]

Das Konzept [...] beschreibt, dass die Rekrutierung deutlich erhöht werden muss. Es bleibt jedoch unklar, wie diese deutliche Erhöhung umgesetzt werden kann. [...] Selbst bei einer eher unwahrscheinlichen Verdopplung der Anzahl der Zentren scheint die Rekrutierung der notwendigen Anzahl von Patienten im Laufe von zwei Jahren fraglich. [...]

Es ist [...] wahrscheinlich, dass es deutlich länger dauern wird, bis die Ergebnisse der AbD vorliegen. Wir erwarten, dass sich im Laufe dieser längeren Zeitspanne die zVT aufgrund der Zulassung neuer Optionen oder der Erweiterung bereits bestehender Optionen in frühere Behandlungslinien weiterentwickeln wird. Vor diesem Hintergrund ist es absehbar, dass die zu generierenden Daten im Rahmen der Nutzenbewertung nur eingeschränkt verwendbar sein werden.“

Amgen:

„Es ist fraglich, ob die selektive Verwendung von 2 Studien zur Herleitung der minimalen Nachbeobachtungszeit repräsentativ für das durch die Indikation umfasste Patientenkollektiv oder für die gelisteten Therapieoptionen ist. Beispielsweise kann nicht nachvollzogen werden,

warum einzig die Studien von Mateos und Gandhi für die Patient:innen mit mindestens 3 Vortherapien herangezogen wurden. Relevante Daten könnten auch die bereits ab der [4. Therapielinie] zugelassenen bispezifischen Antikörper Teclistamab und Elranatamab liefern, die für die vorliegenden Zulassungen ähnliche Patientenpopulationen eingeschlossen haben. [...]

Vorgeschlagene Änderung: Die vorgeschlagene minimale Beobachtungszeit von 24 Monaten ist nicht nachvollziehbar. Es sollte eine systematische Literaturrecherche zur Ermittlung einer vollständigen Studienliste für alle umfassten Wirkstoffe und damit behandelten Patientenkollektive erstellt und zur Verfügung gestellt werden, um daraus die minimal erforderliche Beobachtungszeit zu ermitteln bzw. nachzuvollziehen. [...]

Die Berechnung und Herleitung der Stichprobengröße erfolgt über mehrere Szenarien und basiert auf den Ergebnissen der Studie MonumenTAL-1 zu Talquetamab und der Studien von Mateos und Ghandi. Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb nur diese Studien zur Schätzung der Stichprobengröße herangezogen wurden. Desweiteren ist die Ableitung basierend auf mehreren Szenarien mit dem Ergebnis einer Spanne von 100 bis 2.392 Patient:innen zur Bestimmung des Umfangs nicht ausreichend. Eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit der Szenarien und eine konkrete Schätzung der Patientenzahl ist zur genauen Bestimmung der Stichprobengröße zwingend notwendig. Vorgeschlagene Änderung: Eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit der Szenarien und eine konkretere Schätzung der benötigten Stichprobengröße muss vorgenommen werden.“

BMS:

„Gerade in der fortgeschrittenen Rezidivsituation des multiplen Myeloms gehören neben der Verlängerung der Überlebenszeit die schnelle Verringerung und Kontrolle Myelom-bedingter Symptome und Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ebenfalls zu den wichtigen Therapiezielen [...]. BMS betont daher den Stellenwert patientenberichteter Endpunkte (PRO, patient-reported outcomes) und deren Erhebung im Rahmen der Indikationsregister. Änderungsvorschlag: Es ist im Rahmen der Fallzahlplanung zu diskutieren, inwieweit beispielsweise für die Analyse von PRO-Endpunkten möglicherweise andere / zusätzliche Confounder als relevant eingestuft werden und demzufolge der Umfang der Datenerhebung anzupassen ist. [...]

Vor dem Hintergrund des erheblichen Anpassungsbedarfs der bestehenden Register und dem verstärkenden Faktor, dass ggf. mehrere Register kombiniert werden müssen, vertritt BMS die Auffassung, dass eine AbD im vorliegenden Fall für Talquetamab nicht verhältnismäßig ist. Änderungsvorschlag: Der erhebliche inhaltliche und strukturelle Anpassungsbedarf der bestehenden Indikationsregister sollte im Rahmen der Diskussion zu den Annahmen zur Dauer der AbD und Realisierbarkeit mit einfließen. [...]

Die Berechnungen [zur Fallzahlschätzung] basieren auf der Annahme, dass alle Patienten über den kompletten Studienverlauf von 24 Monaten beobachtet werden (d.h. keine Zensierungen auftreten). Dies erscheint jedoch in der Versorgung eher unwahrscheinlich (z.B. durch Lost-to-follow-up). [...] In Bezug auf die Beobachtungsstudien, die für die Fallzahlplanung herangezogen wurden, ist BMS der Ansicht, dass die LocoMMotion-Studie (Mateos 2022) die Population im Anwendungsgebiet von Talquetamab besser abbildet. Auch die höhere

Aktualität der LocoMMotion-Studie [...] spricht dafür, diese vorrangig für die orientierende Fallzahlschätzung heranzuziehen. Basierend auf den Annahmen [...] der pivotalen Studie MonumentAL-1 [...] und [...] der LocoMMotion Studie [...] erscheint eine benötigte Fallzahl von über 500 (HR=0,36) bis über 2000 (HR=0,43) realistischer. Änderungsvorschlag: Die Fallzahlschätzung sollte dahingehend überprüft werden, dass die neuesten und für das Anwendungsgebiet relevantesten Daten für die Vergleichstherapien herangezogen werden. Weiter sollte der erwartete Anteil an Zensierungen angemessen berücksichtigt und das erwartete Rekrutierungsverhältnis näher beleuchtet werden. [...]

[G]egebenenfalls [ist] nach Identifikation und Selektion relevanter Confounder eine erneute Abschätzung der erforderlichen Fallzahl notwendig. [...] Es ist zu diskutieren, inwieweit beispielsweise für die Analyse von Sicherheitsendpunkten möglicherweise andere / zusätzliche Confounder als relevant eingestuft werden und demzufolge der Umfang der Datenerhebung anzupassen ist.“

Pfizer:

„[I]nwieweit eine Vergleichbarkeit der Patient:innen in den [...] Studien zur Vergleichstherapie (Mateos 2022, Gandhi 2019) mit den Patient:innen in der MonumentAL-1-Studie bzw. im gesamten Anwendungsgebiet gegeben ist [...], ist im Rahmen einer konkreten Fallzahlschätzung zu berücksichtigen. [...]

Nach aktueller Expertenmeinung stellt eine T-cell-engaging-Therapie (CAR-T, bsAbs) in der relevanten Indikation die beste Behandlungsoption dar. Somit ist anzunehmen, dass ausgewogene Rekrutierungsverhältnisse der aktuellen Therapielandschaft nicht gerecht werden. Darüber hinaus ist angesichts dieser Situation eine ausreichende Rekrutierung in der Kontrollgruppe gefährdet. Eine Rekrutierung in diese Gruppe könnte selbst einen relevanten Confounder darstellen, da solche Patient:innen offensichtlich Kontraindikationen für T-cell-engaging-Therapien besitzen. Aus den genannten Gründen scheint ein Rekrutierungszeitraum von 2 Jahren zu kurz.“

Stemline:

„Die Herleitung der Patientenzahlen und der Rekrutierungszeit von 2 Jahren ist nicht nachvollziehbar, sondern erscheint zu optimistisch. [...] [Es existieren] im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie mehrere Therapiemöglichkeiten, so dass eine 1:1-Verteilung [...] nicht anzunehmen ist. Weiterhin werden nicht alle Patienten, die für das Register in Frage kommen, sich für eine Teilnahme am Register entscheiden, wenn der Einsatz der Therapie auch ohne den erhöhten Aufwand an Dokumentation und Untersuchungen möglich ist.

Ein Einschluss der register-willigen Patienten in andere Register oder auch in andere klinische Studien reduziert die zu erwartenden Patientenzahlen im Myriam-Register noch zusätzlich. [...] [Es] können einige Patienten aufgrund von Co-Morbiditäten oder anderen Faktoren, die in den Ein- und Ausschlusskriterien des Registers festgelegt sind, nicht in Register eingeschlossen werden. [...] Aus diesen Gründen ist die avisierte Rekrutierungszeit von 2 Jahren deutlich zu optimistisch und sollte um mindestens 1,5 Jahre verlängert werden.“

Regeneron:

„[Die] 1:1-Verteilung der Patienten ist [...] nicht realistisch. [...] Talquetamab wird [...] als neu zugelassener Wirkstoff nicht den gleichen Stellenwert in der Versorgung erreichen können, wie alle in der zVT genannten etablierten Therapieoptionen zusammen. [...] [Daher ist] eine deutlich höhere benötigte Patientenzahl wahrscheinlich, was wiederum die Machbarkeit einer AbD für Talquetamab einschränkt. [...] Unter Verwendung realistischer Annahmen zum Verteilungsverhältnis zwischen den Behandlungsarmen würden sich durch die „verschobene Nullhypothese“ in vielen Szenarien Patientenzahlen ergeben, deren Rekrutierung in Deutschland innerhalb von 2 Jahren nicht realistisch erscheint. [...] Regeneron geht von einer deutlich höheren benötigten Patientenzahl aus.“

Bewertung des G-BA:

Zum Komparator und dem Einschluss von neueren Therapieoptionen (u.a. CAR-T-Zelltherapien und bispezifische Antikörper) wird auf die Ausführungen zum Abschnitt Einwände zur Fragestellung (PICO-Schema) – Zum Komparator verwiesen.

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wurde eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunktes Gesamtüberleben durchgeführt.

Die orientierende Fallzahlschätzung ist mit hohen Unsicherheiten behaftet, da sie auf einer Vergleichsgruppe beruht, die nur zum Teil dem geforderten Komparator entspricht. Darüber hinaus kann nicht eingeschätzt werden, ob in den für die Fallzahlschätzung berücksichtigten Studien LocoMMotion³, MaMMoth⁴ und MoMMent⁵ die Patientinnen und Patienten mit den Therapieoptionen des Komparators entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse behandelt wurden (insbesondere in Bezug auf mögliche bestehende Refraktäritäten). Da es sich bei den genannten Studien jedoch um Studien des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers handelt, ist davon auszugehen, dass dem pharmazeutischen Unternehmer genauere Informationen vorliegen, welche diese Unsicherheiten adressieren können. Diese Informationen sollten im Rahmen der Fallzahlschätzung bei Erstellung der Studienunterlagen entsprechend berücksichtigt werden.

³ Mateos MV, Weisel K, De Stefano V et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2022; 36(5): 1371-1376.

⁴ Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 2019; 33(9): 2266-2275.

⁵ Einsele H, Moreau P, Bahlis N et al. Comparative Efficacy of Talquetamab vs. Current Treatments in the LocoMMotion and MoMMent Studies in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther* 2024; 41(4): 1576-1593.

Die bestehenden hohen Unsicherheiten werden vom G-BA insgesamt nicht als derart gravierend eingeschätzt, als dass die Angabe einer orientierenden Fallzahlschätzung nicht möglich wäre. Auf Grundlage dieser Schätzung geht der G-BA weiterhin davon aus, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die vorliegende Fragestellung prinzipiell realisierbar ist.

Hierbei wurde keine Multiplikation der geschätzten Fallzahl mit einem Varianzinflationsfaktor (VIF) entsprechend des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen des Beteiligungsverfahrens durchgeführt. Es ist vorab unklar, welchen Wert die c-Statistik annehmen wird und wie hoch in der Folge die Überlappung der Patientinnen und Patienten im Propensity-Score-Verfahren mit Gewichtung sein wird. Die Unsicherheit der erforderlichen Annahmen wird insgesamt als zu hoch bewertet, als dass diese a priori in die orientierende Fallzahlschätzung einfließen sollten.

Darüber hinaus wird unter Berücksichtigung der im Anwendungsgebiet zur Verfügung stehenden Patientenzahl und der vom Komparator umfassten zahlreichen, auch neueren Therapieoptionen das Erreichen einer hinreichenden Fallzahl innerhalb eines angemessenen Rekrutierungszeitraums trotz der bestehenden Unsicherheiten für umsetzbar erachtet.

Im Beteiligungsverfahren wurde hervorgebracht, dass aufgrund der hohen Anzahl der Bestandteile der patientenindividuellen Therapie des Komparators ein Rekrutierungsverhältnis von 1:1 als nicht realistisch erachtet wird. Sofern vor dem Hintergrund des bestimmten Komparators von einem anderen Rekrutierungsverhältnis zwischen Interventions- und Vergleichsarm auszugehen ist, kann seitens des pharmazeutischen Unternehmers für die Fallzahlberechnung auch die Annahme einer anderweitigen Verteilung zwischen Interventions- und Kontrollarm getroffen werden (beispielsweise 1:2).

Die orientierende Fallzahlschätzung ist aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Informationsbasis mit Unsicherheiten behaftet und stellt daher einen ersten Anhaltspunkt bezüglich der benötigten Größenordnung der Studienpopulation dar. Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Überprüfung im Studienverlauf vorgenommen wird, die ggf. zu einer Anpassung der Fallzahl führen kann. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG durchgeführt werden.

Die Beschränkung der Versorgungsbefugnis auf solche Leistungserbringer, die an der geforderten anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V mitwirken, hat das Ziel, vollständige und valide Daten aus der Versorgung von Versicherten mit dem Arzneimittel zu erhalten und eine nur fragmentarische Datenerfassung zu verhindern, um damit aussagekräftige, geeignete Daten für die Zwecke der Nutzenbewertung zu erlangen.

Eine Mitwirkung an der geforderten anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird durch die ordnungsgemäße (schriftlich nachgewiesene) Teilnahme des (versorgungsbefugten) Leistungserbringers an der Datenerhebung für die geforderte anwendungsbegleitende Datenerhebung auf Basis des bestätigten Studienprotokolls des pharmazeutischen

Unternehmers gewährleistet. Hierbei ist auch auf eine möglichst vollständige Datenübermittlung hinzuwirken.

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers sind im Rahmen der Erstellung der Studienunterlagen für beide Behandlungsgruppen Maßnahmen zu beschreiben, die zu einer aktiven Rekrutierung führen.

2.4.5 Einwände zur Auswertung der Datenerhebung

Janssen-Cilag:

„Alternative Auswertungsszenarien [...]

Denkbar wären alternative Vergleichsmethoden wie z. B. der Vergleich basierend auf Propensity Score-Matching. Hierbei würde ein [...] größerer Teil der Patienten aus der AbD nicht in die Auswertung eingehen. Damit in einem solchen Szenario am Ende eine auswertbare Population verbleibt, deren Daten für die Quantifizierung des Zusatznutzens heranziehbar sind, müsste unter den gegebenen OS-Annahmen die zu rekrutierende Fallzahl entsprechend erhöht werden, sodass bei verschobener Nullhypothese ein Effekt nachweisbar ist. Dies verlängert wiederum die Rekrutierungsdauer und Dauer der AbD. [...] Die der Fallzahlschätzung zugrunde liegenden, auf einem naiven Vergleich beruhenden Hazard Ratios liegen bereits erkennbar unterhalb dieser Grenze und es ist nicht plausibel davon auszugehen, dass im Rahmen einer AbD deutlich abweichende Effekte in der Größenordnung eines dramatischen Effekts auftreten. Auf Basis eines naiven Vergleichs ohne Adjustierung lässt sich somit schon vor Beginn einer AbD kein Zusatznutzen (und erst recht kein quantifizierbarer Zusatznutzen) erwarten.

BMS:

„Die derzeit geforderten Effektschwellen des IQWiG zum Nachweis eines quantifizierbaren Zusatznutzens stellen [...] eine zentrale Herausforderung für die Realisierbarkeit einer AbD dar. [...] Die Notwendigkeit, dass nicht nur der Punktschätzer für den Behandlungseffekt, sondern das gesamte korrespondierende Konfidenzintervall unterhalb dieser Schwelle liegen soll, erscheint vor dem Hintergrund des Aufwands der angemessenen Confounder-Berücksichtigung eine zu strenge Forderung zu sein [...]. Eine erneute Diskussion der Schwellenwerte des IQWiG für einen “hinreichend sicheren Effekt” auch vor dem Hintergrund der Vollständigkeit und Qualität der Confounder-Berücksichtigung wäre wünschenswert; ebenso wie die Angabe von Kriterien zur (endpunktspezifischen) Quantifizierung eines Zusatznutzens.“

Pfizer:

„Selbst wenn man davon ausgeht, dass die Patient:innen in den unterschiedlichen Therapiearmen hinreichend ähnlich sind, wäre fraglich, ob aufgrund der geringen Anzahl an im Register erfassten Patient:innen nach allen relevanten Confoundern/Einflussfaktoren vollständig adjustiert werden kann. Die Frage ist dann, ob ein im Rahmen der Nutzenbewertung akzeptierter Vergleich mit verschobener Nullhypothese überhaupt noch möglich ist. [...]

Pfizer zweifelt die Notwendigkeit dieses strikten Kriteriums [der verschobenen Nullhypothese] an. Die Anpassung für Verzerrungen zwischen dem Talquetamab-Arm und Kontrollarm erfolgt bereits durch die Berücksichtigung aller relevanter Confounder. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass der Einfluss möglicher weiterer unbekannter Confounder so groß ist, dass die Effektschätzung maßgeblich verzerrt ist, sodass die verbliebene Rest-Unsicherheit nicht dazu führen sollte, dass das gesamte 95%-Konfidenzintervall unter dem vorgegebenen Schwellenwert von 0,5 liegen muss. Dieser Rest-Unsicherheit wird auch bereits dadurch Rechnung getragen, dass die Aussagesicherheit per se herabgestuft wird. Pfizer ist der Meinung, dass im Fall der geplanten AbD zu Talquetamab mit einer hohen Kontrolle von Verzerrungen eine verschobene Nullhypothese nicht angemessen ist. [...] [Es] sollte nach angemessener Confounder-Adjustierung lediglich der Punktschätzer über einem bestimmten Schwellenwert liegen. [...]

[Ein Hazard Ratio von 0,19 – 0,43 scheint] stark überschätzt. [...] 0,62. Die geschätzten Effektgrößen scheinen vielmehr denen einer CAR-T-Zell-Therapie in dieser Indikation zu entsprechen. [...] Falls tatsächlich von derartig großen Effekten auszugehen ist, stellt sich auch die Frage, ob überhaupt Patient:innen im Vergleichsarm rekrutiert werden oder ob ein Großteil der Patient:innen im Vergleichsarm aufgrund der deutlich besseren Wirksamkeit von Talquetamab in den Interventionsarm wechselt und es so zu einer Angleichung der Studienarmergebnisse kommt. Unter Annahme von etwas weniger extremen Effektgrößen sind bereits deutlich mehr Patient:innen notwendig, um den Vorteil von Talquetamab zeigen zu können [...].“

Stemline:

„[Laut IQWiG sind] Therapieeffekte im Rahmen der [...] anwendungsbegleitenden Datenerhebung nur dann als bewertbar anzusehen, wenn die Effekte stärker sind als der Schwellenwert für den dramatischen Effekt im Rahmen einer RCT. Dieser massiven Einschränkung kann nicht gefolgt werden. Die Ergebnissicherheit eines nicht-randomisierten Vergleichs darf nicht als so gering betrachtet werden, dass therapeutische Effekte nur durch solchermaßen überhöhte Ansprüche an die Effektstärke Anerkennung finden dürften. [...] Eine Adjustierung für Confounder sorgt im Rahmen einer vergleichenden Erhebung auf Basis eines Registers für eine ausreichende Ergebnissicherheit, um auch mit einem nicht dramatischen Effekt das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens zu ermitteln. Daher sollte ein Zusatznutzen bereits bei einem geringen Effekt vermutet und bei einem beträchtlichen Effekt mit Sicherheit angenommen werden.“

Bewertung des G-BA:

Zur Rekrutierungsdauer und Fallzahlschätzung wird auf die Ausführungen unter Einwände zu Dauer und dem Umfang der Datenerhebung verwiesen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist die mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Insbesondere ist die Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität

erforderlich. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Da für die anwendungsbegleitende Datenerhebung die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko [RR] von 5 bis 10) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 z. B. bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

D. Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung 162 Verfahrensordnung Stand: 16. Dezember 2020 (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Talquetamab hat am 21. August 2023 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004, zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 geändert) für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms nach mindestens 3 Vortherapien von der europäischen Kommission (EC) erhalten. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 15. September 2023.

Der Wirkstoff Talquetamab wurde zudem als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Auf Basis der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Talquetamab hat der G-BA insbesondere für die nachfolgend genannten und für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkte Evidenzlücken identifiziert, die die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGBV für den Wirkstoff Talquetamab begründen:

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Talquetamab für die zugelassene Patientenpopulation;
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Talquetamab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation

Im Rahmen der Studienrecherche wurden verschiedene laufende Studien identifiziert. Für die vorliegend bewertungsrelevante Patientenpopulation und Intervention sind jedoch nur

einarmige Studien laufend. Die identifizierten vergleichenden Studien untersuchen jeweils eine Kombinationstherapie aus Talquetamab mit verschiedenen, für das multiple Myelom bereits zugelassenen, Wirkstoffen und lassen somit für die vorliegende Patientenpopulation und Intervention (Talquetamab als Monotherapie) keine Verbesserung der Evidenzlage erwarten. Auch aus den vom pharmazeutischen Unternehmer übermittelten Informationen zu geplanten Studien lässt sich nicht erschließen, dass vergleichende Evidenz zu der Monotherapie mit Talquetamab gegenüber derzeit bestehenden Therapiealternativen zu erwarten ist.

Daher liegen anhand der zulassungsbegründenden Studien keine direkt vergleichenden Daten gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom und mindestens drei Vortherapien vor. Auch aus den derzeit laufenden und geplanten Studien ist nicht mit direkt vergleichenden Daten zur Monotherapie mit Talquetamab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die Behandlung Erwachsener mit multiplen Myelom und mindestens drei Vortherapien zu rechnen. Auf Basis der derzeitigen Studienplanung kann somit keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden.

Unter Berücksichtigung der genannten Evidenzlücken umfasst die Fragestellung der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung die Beurteilung des Nutzens- und Schadensprofils von Talquetamab im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen sowie die Bewertung der Nachhaltigkeit des Therapieerfolges für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Mit Beschluss vom 19. Oktober 2023 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Talquetamab eingeleitet.

Zur Vorbereitung des Beschlusses über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wurde ein Konzept erstellt. Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen nach § 50 Absatz 2 der Verfo durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Der G-BA entscheidet, ob er das Konzept selbst erstellt oder hiermit das IQWiG beauftragt. Im vorliegenden Fall hat der G-BA das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt. Die sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V wurden an der Konzepterstellung schriftlich beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den

sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen gemäß dem erstellten Konzept zu äußern. Es wurde darüber hinaus ein Fachaustausch durchgeführt.

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigt, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben. Eine Überprüfung der von der Zulassungsbehörde beauftragten laufenden bzw. geplanten Studien zu Talquetamab hat ergeben, dass neben der pivotalen, einarmigen Studie MonumentAL-1 die Vorlage weiterer Daten aus zwei weiteren einarmigen Studien (PMR 4473-2 und NCT06066346) von den Zulassungsbehörden beauftragt wurde. Da die Studien nicht vergleichend angelegt sind, sind sie nicht für den notwendigen Vergleich mit bestehenden Therapiealternativen im Rahmen der Nutzenbewertung geeignet.

Zudem beauftragt die U.S. Food and Drug Administration (FDA) die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT, PMR 4473-1 / MonumentAL-3), welche Talquetamab-basierte Kombinationstherapien im Vergleich zu Standardtherapien untersucht. Da in dieser RCT kein Vergleich gegenüber einer Talquetamab Monotherapie entsprechend der Zulassung erfolgt, sind keine vergleichenden Daten für die vorliegend bewertungsgegenständliche Intervention zu erwarten.

Von der oben genannten Fragestellung ausgehend hat der G-BA auf der Grundlage des Konzeptes des IQWiG sowie der Beteiligung der sachverständigen Stellen an dem Konzept mit dem vorliegenden Beschluss über die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen, sowie über die Vorgaben zur Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und über die Frist für die Vorlage von Auswertungen beschlossen.

2.1 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

2.1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Patientenpopulation

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Talquetamab umfasst Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie differenzieren zwischen der Therapiesituation des ersten bis dritten Rezidivs und ab dem vierten Rezidiv. Dies wird mit dem sehr heterogenen Patientenkollektiv in den fortgeschrittenen Therapielinien begründet, für welche die in den früheren Therapielinien eingesetzten Substanzen zunehmend nicht mehr in Betracht kommen und damit einhergehend eine verschlechterte Prognose vorliegt.

Entsprechend werden im vorliegenden Anwendungsgebiet des rezidivierten/refraktären multiplen Myeloms zwei distinkte Patientenpopulationen in Abhängigkeit von der Anzahl der

Vortherapien unterschieden (drei Vortherapien vs. mindestens vier Vortherapien). Im konkret vorliegenden Fall der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wird eine Aufteilung der Fragestellung in Abhängigkeit der Anzahl der Vortherapien jedoch nicht als zielführend erachtet. Dies ist zum einen in dem anwendungsbegleitenden Charakter der Datenerhebung begründet, wodurch Daten zu allen vom G-BA festgelegten Komparatoren der patientenindividuellen Therapie in Abhängigkeit deren Einsatzes im klinischen Versorgungskontext erhoben werden müssen. Zum anderen besteht eine relevante Überlappung der empfohlenen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten bis zum dritten Rezidiv im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ab dem vierten Rezidiv. Daher soll der pharmazeutische Unternehmer für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen vergleichende Daten für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung erheben und auswerten.

Um mögliche Effektmodifikationen zwischen Patientinnen und Patienten mit drei Vortherapien und mindestens vier Vortherapien untersuchen zu können, sollen Subgruppenanalysen in Abhängigkeit der Anzahl der Vortherapien durchgeführt werden (siehe Abschnitt 1.5 im Beschluss).

Intervention

Entsprechend der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V umfasst die Intervention den Wirkstoff Talquetamab. Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Talquetamab (Talvey) sind zu berücksichtigen.

Comparator / Vergleichstherapie

Es wurden folgende Kriterien herangezogen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

zu 1. Neben Talquetamab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Wirkstoffe zugelassen:

Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Ciltacabtagen autoleucel, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Elranatamab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid,

Melphalan, Melphalanflufenamid, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Selinexor, Teclistamab und Vincristin.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Elranatamab – Beschluss vom 4. Juli 2024
- Talquetamab – Beschluss vom 7. März 2024
- Teclistamab – Beschluss vom 15. Februar 2024
- Ciltacabtagen autoleucel – Beschluss vom 17. August 2023
- Selinexor – Beschlüsse vom 16. März 2023
- Melphalanflufenamid – Beschluss vom 16. März 2023
- Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022
- Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
- Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022
- Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021
- Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021
- Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022
- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in den Komparator aufgenommen.

Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits drei oder mindestens vier Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und

internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie die Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.

Ein Kriterium der patientenindividuellen Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Bei einer Progression der Erkrankung unter der jeweiligen vorherigen Therapie bzw. einer Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen vorherigen Therapie von weniger als 12 Monaten kommt diese gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im weiteren Behandlungsverlauf nicht erneut in Betracht. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, bei denen mit einer bestimmten vorherigen Therapie ein Ansprechen in Form einer kompletten Remission (CR), eines sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) oder eines partiellen Ansprechens (PR) von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Therapie erzielt werden konnte, diese Therapie unter Verwendung der konkreten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen im weiteren Behandlungsverlauf erneut eine geeignete Behandlungsoption darstellen.

Für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass diese in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden. Eine Best-Supportive-Care wird daher nicht als Vergleichstherapie erachtet.

Bezüglich der rezidierten/refraktären Erkrankungssituation nach drei bzw. nach mindestens vier Vortherapien geht aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasom-Inhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des ersten bis dritten Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden können. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass zwar Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien einen therapeutischen Nutzen aufweisen, dem jedoch eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind.

Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Therapien und vorzugsweise alle zugelassenen Triplett-Therapien mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid in Betracht. In Bezug auf die einzelnen Therapieoptionen ergeben sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die im Folgenden für die jeweiligen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen angeführten Einschränkungen:

Die Therapieoptionen Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PvD) und Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd) sind auf Patientinnen und Patienten mit einer konkreten

Refraktärität auf die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingeschränkt. Die Eignung der Patientinnen und Patienten für den Einsatz von PVD und IRd im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen.

Neben den Triplett-Therapien wird auch die Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason als Komparator im Rahmen der patientenindividuellen Therapie bestimmt. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 in der Nutzenbewertung für Erwachsene nach mindestens einer Vortherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt.

Darüber hinaus wird von der S3-Leitlinie auch auf Dublett-Therapien, klassische Zytostatika, bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien verwiesen.

Für mindestens doppelt-refraktäre Personen mit mindestens vier Vortherapien, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, kommen auch Zweifachkombinationen in Betracht.

Für mindestens dreifach refraktäre Personen mit mindestens vier Vortherapien, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind, stellen darüber hinaus auch Daratumumab, Cyclophosphamid sowie Melphalan, jeweils als Monotherapie, sowie Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Die Nicht-Eignung für eine Triplett- bzw. Dublett-Therapie sollte anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.

Seitens der klinischen Sachverständigen wurde im Rahmen des Fachaustausches sowie im Beteiligungsverfahren auf den Stellenwert von neueren Therapieoptionen für eine gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA-) gerichtete Therapie in der klinischen Versorgungspraxis hingewiesen. Diese beinhalten die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel und die bispezifischen Antikörper Teclistamab und Elranatamab.

Die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel sind für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach mindestens drei Vortherapien zugelassen. Sowohl für Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) als auch für Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche für beide Therapieoptionen keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte.

Die bispezifischen Antikörper Teclistamab und Elranatamab sind jeweils Therapieoptionen für die Behandlung von Personen mit mindestens drei vorherigen Therapien. Mit Beschluss vom 15. Februar 2024 bzw. 4. Juli 2024 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Teclistamab bzw. Elranatamab nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die die Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Darüber hinaus sind als weitere Therapieoptionen Selinexor und Melphalanflufenamid zugelassen, wobei der mögliche zukünftige Stellenwert dieser Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet nachrangig zu den gegen BCMA-gerichteten Behandlungsoptionen eingeordnet wird.

Der Wirkstoff Selinexor ist für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, sowie in Kombination mit Dexamethason nach mindestens vier Vortherapien zugelassen. Für beide Kombinationstherapien wurde mit Beschlüssen vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Melphalanflufenamid ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei Vortherapien. Für Melphalanflufenamid hat der G-BA mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Die Behandlungsoptionen und deren Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet unterliegen dynamischen Entwicklungen, insbesondere aufgrund der Etablierung zahlreicher neuer Behandlungsoptionen in den vorherigen Therapielinien, was sich auch auf den Stellenwert von Behandlungsoptionen in der vorliegenden Behandlungssituation auswirkt. Diesbezüglich kommen unter anderem neue Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen bereits in früheren Therapielinien zur Anwendung, was sich unter Berücksichtigung von auftretenden Refraktäritäten auf den Stellenwert dieser Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen in späteren Therapielinien auswirkt. Laut Aussagen der klinischen Sachverständigen im Fachaustausch ist daher anzunehmen, dass der Einsatz der bereits zugelassenen neueren Therapieoptionen im klinischen Versorgungskontext zunehmen wird. Gemäß der klinischen Sachverständigen werden insbesondere die gegen BCMA-gerichteten bispezifischen Antikörper und CAR-T-Zelltherapien als relevante Therapieoption nach mindestens drei Vortherapien erachtet. Zudem wurde auf den möglichen zukünftigen Stellenwert neuerer Behandlungsoptionen insbesondere für dreifach refraktäre Patientinnen und Patienten, für die der Einsatz einer Kombinationstherapie aus zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasom-Inhibitor) und einem Steroid nicht mehr möglich ist, hingewiesen.

Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen werden daher die folgenden Therapieoptionen zusätzlich als Komparator für die anwendungsbegleitende Studie definiert:

- CAR-T-Zelltherapien (Idecabtagen vicleucel, Ciltacabtagen autoleucel)

- bispezifische Antikörper (Teclistamab, Elranatamab)

Die Festlegung dieser genannten Therapieoptionen als Komparator für die anwendungsbegleitende Studie erfolgt seitens des G-BA unter Berücksichtigung der erforderlichen Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung, während welcher sich bezogen auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet eine neue Sachlage ergeben kann. Dies ist grundsätzlich getrennt von der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu betrachten, welche rechtlich verbindlich erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Insgesamt wird somit als Komparator eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der im Beschluss genannten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen und unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien als Vergleichstherapie bestimmt.

Outcome

Für die vorliegend geforderte Patientenpopulation sollen vergleichende Daten zu folgenden Endpunktkategorien für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erhoben werden: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist insbesondere das Gesamtüberleben von hoher Relevanz für die Patientinnen und Patienten. Vor diesem Hintergrund ist die Erhebung des Gesamtüberlebens in der Registerstudie von hoher Bedeutung für den Vergleich von Talquetamab gegenüber der patientenindividuellen Therapie im Vergleichsarm.

Darüber hinaus sollen patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit jeweils validierten Instrumenten zu einheitlichen Erhebungszeitpunkten erhoben werden. Vorzugsweise kann hierfür der Fragebogen der European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC-QLQ-C30) in Verbindung mit dem myelomspezifischen Zusatzmodul Multiple Myeloma 20 (-MY20) eingesetzt werden, sowie zusätzlich für die Morbidität der Brief Pain Inventory – short form (BPI-SF). Die genannten Instrumente werden bereits im MYRIAM-Register erhoben.

Die Auswahl geeigneter Instrumente zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Talquetamab sollte im Zuge der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans dargelegt werden.

Skelett-bezogene Ereignisse (z.B. pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, die Notwendigkeit einer Bestrahlung / Operation des Knochens) können relevante Symptome der vorliegenden Erkrankung darstellen. Es sollte geprüft werden, inwieweit symptomatische skelettale Ereignisse als weiterer Morbiditätsendpunkt erhoben werden können.

Es sollen die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) abgebildet werden. SUE sollten dabei operationalisiert werden als unerwünschte Ereignisse (UE), die zur Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern oder die zum Tod führen.

Des Weiteren ist die Gesamtrate des Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse zu erheben. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass zur patientenindividuellen Therapie des Komparators auch Therapien zählen, die in Form einer einmaligen Infusion verabreicht werden (CAR-T-Zelltherapien) und bei denen kein Abbruch der Therapie möglich ist. In den Studienunterlagen sollte daher hinterlegt werden, dass die Aussagekraft des Endpunktes „Abbruch wegen UE“ in Abhängigkeit des Anteils von CAR-T-Zelltherapien im Vergleichsarm zu diskutieren ist.

2.1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Gemäß § 35a SGB V Abs. 3b kann der Gemeinsame Bundesausschuss für die anwendungsbegleitende Datenerhebung indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern.

Als Datenquelle sollen für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung Indikationsregister genutzt werden, die den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens die im Beschluss genannten Qualitätskriterien erfüllen. Die genannten Mindestanforderungen an die Datenqualität basieren auf den im IQWiG-Konzept genannten nationalen und internationalen Qualitätskriterien für Register, wobei der Fokus auf die für die vorliegende Forderung als insbesondere relevant erachteten Qualitätskriterien zur Standardisierung und Validität der Datenerhebung, sowie zur Stichprobengewinnung gelegt wurde.

Um die Eignung der erhobenen Daten zu gewährleisten, wird darüber hinaus die Nutzung eines Indikationsregisters gefordert, in der eine Behandlung des multiplen Myeloms gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist. Die bei der Nutzung von (Indikations-)Registern geforderte Gewährleistung einer zu Deutschland hinreichend ähnlichen Versorgung soll die Einbindung von Daten aus weiteren europäischen Ländern ermöglichen, ohne die Datenqualität zu beeinträchtigen. Sofern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard in einem anderen Land bestehen, sollten Registerdaten dieses Landes nicht für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen herangezogen werden.

Auf Basis der vorliegenden Informationen eignet sich das MYRIAM-Register der International Organisation of Medical Oncology (iOMEDICO) ggf. als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, sofern die noch bestehenden Limitationen behoben werden. Die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erforderlichen Anpassungen

beziehen sich entsprechend des IQWiG-Konzeptes¹ hierbei insbesondere auf folgende Aspekte:

- Erhöhung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, insbesondere Erweiterung des Datensatzes für Patientinnen und Patienten nach mindestens drei Vortherapien
- Standardisierte Erhebung von UEs zu festen Erhebungszeitpunkten
- Ergänzung der Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten (Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze)

Sofern die im vorliegenden Beschluss genannten Qualitätskriterien und Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung im MYRIAM-Register umgesetzt werden können, ist dieses als Primär-Register zu nutzen.

Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung sollte geprüft werden, inwieweit die Daten aus anderen Registern zu Talquetamab geeignet sind, um als Ergänzung zum MYRIAM-Register dienen zu können (z.B. GMMG-Follow-up Register der German-Speaking Multiple Myeloma Multicenter Group und OSHO-Myelomregister der Ostdeutschen Studiengruppe Hämatologie und Onkologie). Die Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten in unterschiedlichen Registern ist hierbei zu vermeiden.

Ein Vergleich von zwei Therapien ohne Randomisierung ist grundsätzlich potentiell hochverzerrt. Daher sollten zusätzlich potentiell verzerrende Faktoren wie die Verwendung von unterschiedlichen Datenquellen für die Vergleichsgruppe oder von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle vermieden werden.

Für eine Behandlung mit CAR-T-Zelltherapien werden den Patientinnen und Patienten mittels Leukapherese T-Zellen entnommen und patientenindividuell aufbereitet. Die Herstellung des Arzneimittels kann daher mehrere Wochen in Anspruch nehmen und die Behandlung steht den Patientinnen und Patienten nicht unmittelbar nach der Indikationsstellung zur Verfügung. Diese zeitliche Verzögerung des Therapiebeginns besteht für Talquetamab nicht. Daher ist als Zeitpunkt des Studieneinschlusses der Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Sinne eines Intention-to-treat-Prinzips zu wählen.

Zusammenfassend wird für Talquetamab als Studiendesign ein nicht-randomisierter, prospektiver Vergleich gegenüber der als Komparator bestimmten patientenindividuellen Therapie gefordert, der ggf. endpunktspezifisch durch retrospektive Daten ergänzt werden kann, sofern diese den Anforderungen entsprechen. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung sollte vorzugsweise als vergleichende Registerstudie im MYRIAM-Register durchgeführt werden.

¹ IQWiG A23-100: AbD-Konzept – Talquetamab (multiples Myelom), Version 1.1

Sofern aufgrund der erforderlichen Anpassungen des MYRIAM-Registers eine vergleichende Registerstudie für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nicht umsetzbar ist, wird alternativ eine vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gefordert. Alle im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sind bei Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gleichermaßen zu berücksichtigen, sofern nicht anders spezifiziert.

2.1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Die Dauer und der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergeben sich aus der geschätzten geeigneten patientenbezogenen Beobachtungsdauer und der geschätzten benötigten Patientenzahl (Fallzahl).

Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung soll der langfristige Nutzen und Schaden einer Behandlung mit Talquetamab gegenüber der Vergleichstherapie ermittelt werden. Ein wesentliches Therapieziel beim multiplen Myelom ist die Erhöhung des Gesamtüberlebens. Es ist davon auszugehen, dass nach einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten ein deutlicher Effekt auf das Gesamtüberleben zu erkennen ist. Zur Beobachtung möglicher Effekte auf das Gesamtüberleben sollten die Patientinnen und Patienten daher bei der anwendungsbegleitenden Datenerhebung mindestens 24 Monate nachbeobachtet werden.

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wurde eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunktes Gesamtüberleben durchgeführt.

Die orientierende Fallzahlschätzung ist mit hohen Unsicherheiten behaftet, da sie auf einer Vergleichsgruppe beruht, die nur zum Teil dem geforderten Komparator entspricht. Darüber hinaus kann nicht eingeschätzt werden, ob in den für die Fallzahlschätzung berücksichtigten

Studien LocoMMotion², MaMMoth³ und MoMMent⁴ die Patientinnen und Patienten mit den Therapieoptionen des Komparators entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse behandelt wurden (insbesondere in Bezug auf mögliche bestehende Refraktäritäten). Da es sich bei den genannten Studien jedoch um Studien des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers handelt, ist davon auszugehen, dass dem pharmazeutischen Unternehmer genauere Informationen vorliegen, welche diese Unsicherheiten adressieren können. Diese Informationen sollten im Rahmen der Fallzahlschätzung bei Erstellung der Studienunterlagen entsprechend berücksichtigt werden.

Die bestehenden hohen Unsicherheiten werden vom G-BA insgesamt nicht als derart gravierend eingeschätzt, als dass die Angabe einer orientierenden Fallzahlschätzung nicht möglich wäre. Auf Grundlage dieser Schätzung geht der G-BA weiterhin davon aus, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die vorliegende Fragestellung prinzipiell realisierbar ist.

Hierbei wurde keine Multiplikation der geschätzten Fallzahl mit einem Varianzinflationsfaktor (VIF) entsprechend des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen des Beteiligungsverfahrens durchgeführt. Es ist vorab unklar, welchen Wert die c-Statistik annehmen wird und wie hoch in der Folge die Überlappung der Patientinnen und Patienten im Propensity-Score-Verfahren mit Gewichtung sein wird. Die Unsicherheit der erforderlichen Annahmen wird insgesamt als zu hoch bewertet, als dass diese a priori in die orientierende Fallzahlschätzung einfließen sollten.

Darüber hinaus wird unter Berücksichtigung der im Anwendungsgebiet zur Verfügung stehenden Patientenzahl und der vom Komparator umfassten zahlreichen, auch neueren Therapieoptionen das Erreichen einer hinreichenden Fallzahl innerhalb eines angemessenen Rekrutierungszeitraums trotz der bestehenden Unsicherheiten für umsetzbar erachtet.

Im Beteiligungsverfahren wurde hervorgebracht, dass aufgrund der hohen Anzahl der Bestandteile der patientenindividuellen Therapie des Komparators ein Rekrutierungsverhältnis von 1:1 als nicht realistisch erachtet wird. Sofern vor dem Hintergrund des bestimmten Komparators von einem anderen Rekrutierungsverhältnis zwischen Interventions- und Vergleichsarm auszugehen ist, kann seitens des

² Mateos MV, Weisel K, De Stefano V et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2022; 36(5): 1371-1376.

³ Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 2019; 33(9): 2266-2275.

⁴ Einsele H, Moreau P, Bahlis N et al. Comparative Efficacy of Talquetamab vs. Current Treatments in the LocoMMotion and MoMMent Studies in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther* 2024; 41(4): 1576-1593.

pharmazeutischen Unternehmers für die Fallzahlberechnung auch die Annahme einer anderweitigen Verteilung zwischen Interventions- und Kontrollarm getroffen werden (beispielsweise 1:2).

2.1.4 Auswertungen der Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung

Die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung haben der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung zu entsprechen. Die im Beschluss genannten Angaben sind bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu berücksichtigen (siehe auch Abschnitt 2.1.5).

Die Auswertung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen, d.h. unterschiedlichen Registern, sollte für jede Datenquelle separat erfolgen. Eine zusätzliche gepoolte Analyse ist nach Überprüfung der Eignung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen möglich. Angaben zur Überprüfung der Eignung für eine gepoolte Analyse sollten im statistischen Analyseplan entsprechend vorab dargelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die im Beschluss genannten Auswertungen (Zwischenanalysen und finale Auswertung) entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen, die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 VerfO des G-BA aufzubereiten. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die im Beschluss unter Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte und für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA der im Beschluss unter Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die orientierende Fallzahlschätzung ist aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Informationsbasis mit Unsicherheiten behaftet und stellt daher einen ersten Anhaltspunkt bezüglich der benötigten Größenordnung der Studienpopulation dar. Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Überprüfung im Studienverlauf vorgenommen wird, die ggf. zu einer Anpassung der Fallzahl führen kann. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG durchgeführt werden.

Zusätzlich zur Darstellung der Ergebnisse der gesamten Patientenpopulation als Hauptanalyse sollen Subgruppenanalysen dargelegt werden für Patientinnen und Patienten mit drei Vortherapien und mit mindestens vier Vortherapien.

2.1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Diesbezüglich sind die im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die darzulegenden Informationen zu berücksichtigen.

2.2 Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

Unter Berücksichtigung des für die Entwurfserstellung benötigten Zeitrahmens soll der pharmazeutische Unternehmer die finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan zur Abstimmung bis spätestens zum 18. Dezember 2024 an den G-BA übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Um Rückfragen bei der Erstellung der finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan klären zu können, hat der pharmazeutische Unternehmer vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 15. August 2024 beim G-BA einzureichen.

Nach § 35a Abs. 3b S. 10 SGB V sind die gewonnenen Daten und die Verpflichtung zur Datenerhebung in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle 18 Monate vom G-BA zu überprüfen.

Bezüglich der Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung) sind dem G-BA von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers Angaben zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten und zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl in Abständen von 18 Monaten vorzulegen.

Gegenstand der kontinuierlichen Überprüfung der gewonnenen Daten ist insbesondere, ob die Datenerhebung durchgeführt wird oder nicht oder nicht mehr durchgeführt werden kann.

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA zwei Zwischenanalysen zu den Zeitpunkten 18 Monate und 36 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzulegen. Im Rahmen der ersten Zwischenanalyse ist auch eine Überprüfung der Fallzahlschätzung seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorzunehmen. Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung der Zwischenanalysen vor.

2.3 Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen spätestens bis zum 30. September 2030 vorzulegen.

2.4 Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerFO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerFO de

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL) gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil. Zudem wurde zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, an der Beratung beteiligt.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Oktober 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 19. Oktober 2023 hinsichtlich der Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses beauftragt.

Das Konzept des IQWiG wurde dem G-BA am 27. März 2024 in der Version 1.0 übermittelt. Am 2. April 2024 wurde die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V eingeleitet. Die Frist zur Abgabe der schriftlichen Beteiligung war der 29. April 2024.

Am 21. Mai 2024 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version des Konzeptes zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung übermittelt. Diese Version 1.1 vom 21. Mai 2024 ersetzt Version 1.0 des Konzeptes vom 27. März 2024. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst. In der Version 1.1 wurde eine Referenz zu einer Studie des indirekten Vergleichs korrigiert.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 27. Mai 2024 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausches wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Juli 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Juli 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	6. Juli 2023 3. August 2023 7. September 2023 5. Oktober 2023	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Oktober 2023	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG AbD	13. Mai 2024	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2024	Durchführung des Fachaustausches
AG AbD	6. Juni 2024 17. Juni 2024 4. Juli 2024	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Juli 2024	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

Berlin, den 18. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Talquetamab (Multiples Myelom, mindestens 3 Vortherapien);

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Vom 18. Juli 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Juli 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. Juli 2024 (BAnz AT 13.09.2024 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Talquetamab gemäß dem Beschluss vom 7. März 2024 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Talquetamab

Beschluss vom: 18. Juli 2024

In Kraft getreten am: 18. Juli 2024

BAnz AT 27.09.2024 B4

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Talquetamab:

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. August 2023):

Talvey wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Anwendungsgebiet für die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen (Beschluss vom 18. Juli 2024):

siehe Anwendungsgebiet gemäß Zulassung

1. Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

Unter Verweis auf die Begründung zur Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Talquetamab zum Zwecke der Nutzenbewertung, die dem verfahrenseinleitenden Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom 19. Oktober 2023 zugrunde liegt, ergeben sich folgende Anforderungen:

1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Population	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
Intervention	<ul style="list-style-type: none">▪ Talquetamab Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Talvey sind zu berücksichtigen.
Comparator	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none">- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind)
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen mit mindestens vier Vortherapien)
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen mit mindestens vier Vortherapien, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen mit mindestens vier Vortherapien, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen mit mindestens vier Vortherapien, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen mit mindestens vier Vortherapien, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Daratumumab Monotherapie (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen mit mindestens vier Vortherapien, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)
- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen mit mindestens vier Vortherapien, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen mit mindestens vier Vortherapien, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)
- Ciltacabtagen autoleucel (nur für Personen, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind)
- Idecabtagen vicleucel
- Teclistamab Monotherapie
- Elranatamab Monotherapie

	<p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien</p> <p>Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen</p>
Outcome	<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientenberichtete Symptomatik, gemessen mit einem validierten Instrument <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument</p> <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), operationalisiert als unerwünschte Ereignisse, die zur Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern oder die zum Tod führen; Gesamtrate ▪ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate)

1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und der methodischen Limitationen bei nicht-randomisierten Vergleichen wird für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung folgende Anforderung an das Studiendesign und an die Datenquelle gestellt.

1.2.1 Anforderung an das Studiendesign

- Nicht-randomisierter, prospektiver Vergleich von Talquetamab mit dem aufgeführten Komparator vorzugsweise als vergleichende Registerstudie oder, sofern eine vergleichende Registerstudie nicht umsetzbar ist, als vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung).
- Gegebenenfalls endpunktspezifische Einbindung retrospektiver Daten. Sofern zeitlich nicht parallel erhobene Daten innerhalb einer Datenquelle genutzt werden, muss geprüft werden, ob diese den genannten Anforderungen an die Datenqualität in Abschnitt 1.2.2 entsprechen.
- Für den Studieneinschluss und Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten soll der Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Sinne eines Intention-to-treat-Prinzips gewählt werden.

1.2.2 Anforderung an die Datenquelle

- Nutzung von Registern oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform als

Datenquelle, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens folgende Qualitätskriterien erfüllen:¹

- Detaillierte Registerbeschreibung bzw. Beschreibung der Datenplattform (Protokoll)
- Exakte Definition bzw. Operationalisierung von Expositionen (Art und Dauer der medikamentösen Therapie und anderer Begleittherapien), klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern
- Verwendung von Standard-Klassifikationen und -Terminologien
- Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebögen, Skalen, Tests)
- Schulungen zu Datenerhebungen und -erfassung
- Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes
- Verwendung exakter Datumsangaben zur Patientin bzw. zum Patienten, zur Erkrankung, zu wichtigen Untersuchungen und zu Behandlungen / Interventionen
- Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten
- Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen
- Vorgaben, um Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt und Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte zu gewährleisten
- Source data verification für 100 % der Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für den primären Endpunkt und für mindestens 10 % zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für alle weiteren Endpunkte über den Zeitraum seit Beginn der Datensammlung
- Bei Nutzung eines Registers: Gewährleistung wissenschaftlicher Unabhängigkeit und Transparenz
- Nutzung eines Registers oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform, in dem eine Behandlung des multiplen Myeloms gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt beziehungsweise der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist

1.2.3 Primäre Datenquelle und Einbindung weiterer Datenquellen

¹ IQWiG A23-100: AbD-Konzept – Talquetamab (multiples Myelom), Version 1.1

- MYRIAM-Register, sofern die in Abschnitt 1.2.2 genannten Qualitätskriterien erfüllt sind
- Eine Einbindung weiterer Register ist unter Berücksichtigung sämtlicher in Abschnitt 1.2.2 benannten Anforderungen an die Datenquelle ebenfalls möglich

1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung, dass davon ausgegangen werden kann, dass nach 24 Monaten ein deutlicher Effekt auf das Gesamtüberleben zu erkennen ist, sollte folgende Beobachtungsdauer bei der Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten umgesetzt werden:

- 24 Monate

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung werden im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunktes Gesamtüberleben folgende Fallzahlen angenommen:

- Annahme einer Verteilung von 1:1 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, geschätzter Ereignisanteil = 35 % unter der Intervention und geschätzter Ereignisanteil = 70 % unter der Vergleichstherapie; jeweils zu Monat 24, Hazard Ratio = 0,36
 - 536 Patientinnen und Patienten
- Annahme einer Verteilung von 1:1 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, geschätzter Ereignisanteil = 45 % unter der Intervention und geschätzter Ereignisanteil = 80 % unter der Vergleichstherapie; jeweils zu Monat 24, Hazard Ratio = 0,37
 - 570 Patientinnen und Patienten

Anhand dieser orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis von geschätzten oder theoretisch festgesetzten Effektannahmen ergeben sich exemplarische Fallzahlen in einer Größenordnung, bei der davon ausgegangen werden kann, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die vorliegende Fragestellung prinzipiell realisierbar ist.

Die finale Fallzahlplanung ist Bestandteil der zu erstellenden Studienunterlagen (statistischer Analyseplan, Studienprotokoll; siehe Abschnitt 1.5). Sofern vor dem Hintergrund des bestimmten Komparators von einem anderen Rekrutierungsverhältnis zwischen Interventions- und Vergleichsarm auszugehen ist, kann seitens des pharmazeutischen Unternehmers für die Fallzahlberechnung auch die Annahme einer anderweitigen Verteilung zwischen Interventions- und Kontrollarm getroffen werden (beispielsweise 1:2).

1.4 Auswertungen der Daten zum Zweck der Nutzenbewertung

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA folgende Auswertungen vorzulegen:

- Zwischenanalysen

Es sollen Auswertungen zu zwei Zwischenanalysen vorgelegt werden. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die in Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte.

Die Zwischenanalysen sind entsprechend den Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Dabei ist zu jeder Zwischenanalyse auch eine Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit vorzunehmen.

Zur 1. Zwischenanalyse:

Auf Basis dieser Zwischenanalyse soll anhand der dann möglichen, genaueren Effektannahmen eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden. Diese kann zu diesem Zeitpunkt gegebenenfalls auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG¹ durchgeführt werden.

Die Zwischenanalysen sind anhand des Moduls 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen aufzubereiten.

- Finale Auswertungen zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung

Die finalen Auswertungen sind entsprechend den Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA gilt der in Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA aufzubereiten.

1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen.

Bezüglich der Auswertung der Daten sind im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan insbesondere folgende Informationen vorab darzulegen:

- Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden und Modellen sowie Nennung der Verfahren und der Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung
- Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten
- Angaben zum Umgang mit unplausiblen Daten und Ausreißern
- Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen
- Angaben zur Identifizierung sowie zur adäquaten, präspezifizierten Adjustierung für Confounder
- Angaben zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren
- Angaben zu Zwischenanalysen unter Berücksichtigung der Anforderungen in Abschnitt 1.4 und den Vorgaben in Abschnitt 2.3
- Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit

- Angaben zu Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit drei Vortherapien und mit mindestens vier Vortherapien

2. Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

2.1 Vorlage eines Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans zur Abstimmung mit dem G-BA

Die vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan sind dem G-BA zur Abstimmung bis spätestens zum 18. Dezember 2024 zu übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von zwölf Wochen schriftlich das Ergebnis.

Vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V in Verbindung mit § 8 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere die Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 15. August 2024 beim G-BA einzureichen.

Stellt der G-BA im Rahmen der ersten Einreichung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans fest, dass die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unzureichend umgesetzt sind, erhält der pharmazeutische Unternehmer einmalig die Möglichkeit, die Studienunterlagen zu überarbeiten. Der G-BA fasst hierzu einen Feststellungsbeschluss im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen, welcher den notwendigen Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen darlegt. Die Frist zur Einreichung des überarbeiteten statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls beträgt 4 Wochen, sofern im Feststellungsbeschluss nichts Anderweitiges festgelegt wird.

Der G-BA kann zu dem Ergebnis kommen, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung anhand des eingereichten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans unter der Auflage durchgeführt werden kann, dass weitere für die Umsetzung der Anforderungen aus diesem Beschluss als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen vorgenommen werden müssen.

2.2 Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung)

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA 6 Monate, 18 Monate, 36 Monate und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung insbesondere Angaben

- zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten,
- zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten und
- zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl

vorzulegen.

2.3 Vorlage von Zwischenanalysen

Zu folgenden Zeitpunkten nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sind Zwischenanalysen durchzuführen und entsprechende Auswertungen unter Berücksichtigung der in Abschnitt 1.4 genannten Anforderungen dem G-BA vorzulegen:

- 18 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung
- 36 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung der Zwischenanalysen vor.

3. Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten spätestens bis zum 30. September 2030 vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerFO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerFO des G-BA zu erfolgen.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Juli 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 18. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecke

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 27.09.2024 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation

1. Verfahrenseinleitung zur Forderung
2. Konzept des IQWiG
3. Bewertung und Evidenz zur Vergleichstherapie

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):

Talquetamab (rezidiertes und refraktäres multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien)

Vom 19. Oktober 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Es wird ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Talquetamab in der Behandlung von:

„Erwachsenen mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“

eingeleitet.

- II. Der Unterausschuss Arzneimittel wird mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach I. beauftragt.
- III. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach I. beauftragt.
- IV. Dieser Beschluss tritt am Tag der Beschlussfassung des G-BA in Kraft.

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

Berlin, den 19. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer
anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von
Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch
Fünftes Buch (SGB V):
Talquetamab (rezidiertes und refraktäres multiples
Myelom, mind. 3 Vortherapien)

Vom 19. Oktober 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	4
4.	Verfahrensablauf	4

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 9 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb angemessener Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss leitet der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs.3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Talquetamab (Talvey®) ein.

Das Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen gliedert sich nach 5. Kapitel § 51 Nummer 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in

- a) die Beurteilung der Erforderlichkeit nach § 54,
- b) den verfahrenseinleitenden Beschluss nach § 55,
- c) die Vorbereitung eines Konzepts für die Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach § 56 unter Beteiligung sachverständiger Stellen nach § 57,
- d) die Auswertung der Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 57 Absatz 5,
- e) den Beschluss des Plenums über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 58 vom pharmazeutischen Unternehmer

Die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen setzt nach 5. Kapitel § 54 Absatz 1 Satz 1 der VerfO voraus, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung eines Arzneimittels als erforderlich angesehen wird. Die Beurteilung der Erforderlichkeit

erfolgt auf der Grundlage von Informationen zu diesem Arzneimittel, in der Regel insbesondere aus dem Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), einer Recherche in Studienregistern nach laufenden oder abgeschlossenen Studien zu der betreffenden Indikation, einem Nutzenbewertungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a SGB V sowie weiteren Informationen zu klinischen Studien. Des Weiteren kann das IQWiG zur Vorbereitung der Entscheidung über die Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung mit der Durchführung einer systematischen Recherche nach Indikationsregistern sowie mit der Einschätzung der Patientenzahlen im zu beratenden Anwendungsgebiet beauftragt werden.

Der Wirkstoff Talquetamab (Talvey®) hat am 21. August 2023 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004) für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms nach mind. drei Vortherapien von der europäischen Kommission (EC) erhalten. Zudem wurde der Wirkstoff als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Das zugelassene Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation lautet: „TALVEY wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 15. September 2023.

Die Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung erfolgte auf Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Talquetamab sowie der weiteren laufenden oder geplanten Studien.

Die Zulassung von Talquetamab basiert auf den Daten der pivotalen offenen, einarmigen Studie MonumentAL-1 (NCT03399799) bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, bei denen die Behandlung mit allen verfügbaren etablierten Therapien fortgeschritten ist oder die diese nicht vertragen haben. Als supportive Evidenz wurde für die Zulassung ein indirekter Vergleich der Studie MonumentAL-1 mit Daten aus Beobachtungsstudien (u.a. LocoMMotion) durchgeführt. Entsprechend den Ausführungen im European Public Assessment Report (EPAR) wurde die regulatorische Relevanz des vorgelegten indirekten Vergleichs als begrenzt angesehen.¹

Im Rahmen der Beurteilung der Erforderlichkeit wurde eine Studienrecherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern zum Wirkstoff Talquetamab für das zugelassene Indikationsgebiet des multiplen Myeloms durchgeführt sowie auch eine Anfrage an den pharmazeutischen Unternehmer nach weiteren geplanten Studien gestellt.

¹ Talvey: EPAR- Public Assessment Report, 21.09.2023

Im Rahmen der Studienrecherche wurden verschiedene weitere laufende Studien identifiziert. Für die vorliegend bewertungsrelevante Patientenpopulation und Intervention sind jedoch nur einarmige Studien laufend. Die identifizierten vergleichenden Studien untersuchen alle eine Kombinationstherapie aus Talquetamab mit verschiedenen für das multiple Myelom bereits zugelassenen Wirkstoffen und lassen somit für die vorliegende Patientenpopulation und Intervention (Talquetamab als Monotherapie) keine Verbesserung der Evidenzlage erwarten. Auch aus den vom pharmazeutischen Unternehmer übermittelten Informationen zu geplanten Studien lässt sich nicht erschließen, dass vergleichende Evidenz zu der Monotherapie mit Talquetamab gegenüber derzeit bestehenden Therapiealternativen zu erwarten ist.

In der Gesamtschau liegen anhand der zulassungsbegründenden Studien keine direkt vergleichenden Daten gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom und mindestens drei Vortherapien vor. Auch aus den derzeit laufenden und geplanten Studien ist nicht mit direkt vergleichenden Daten zur Monotherapie mit Talquetamab gegenüber derzeit bestehenden Therapiealternativen für die Behandlung Erwachsener mit multiplen Myelom und mindestens drei Vortherapien zu rechnen. Auf Basis der derzeitigen Studienplanung kann somit keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden.

Daher hält der G-BA es für erforderlich, durch die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu prüfen, inwieweit die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens des vorliegenden Arzneimittels durch die Erhebung von Daten aus der Versorgung verbessert werden kann.

Der G-BA kann selbst ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung erstellen oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung beauftragen. Die Vorbereitung eines Konzepts soll grundsätzlich einen Zeitraum von 6 Monaten nicht überschreiten. Im vorliegenden Fall wird das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Oktober 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	6. Juli 2023 3. August 2023 7. September 2023 5. Oktober 2023	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Oktober 2023	Beschlussfassung

Berlin, den 19. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:

Wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):

Talquetamab (rezidiertes und refraktäres multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien)

Vom 19. Oktober 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung vom 19. Oktober 2023 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und –umfang

Zur Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V soll ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Talquetamab zur Behandlung von

„Erwachsenen mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“

erstellt werden.

Das Konzept soll insbesondere Anforderungen enthalten an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertung nach § 50 Absatz 2 durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u.a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Talquetamab als Monotherapie gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation erlauben

Für den Vergleich einer Behandlung mit Talquetamab gegenüber bestehenden Therapiealternativen wird die vom Unterausschuss Arzneimittel konsentierete zweckmäßige Vergleichstherapie dem IQWiG mitgeteilt.

Bei der Erstellung des Konzepts sollen laufende und geplante Datenerhebungen zu dem Arzneimittel berücksichtigt werden, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben.

In diesem Zusammenhang soll als Teil des Auftrages eine Recherche zu laufenden oder geplanten Datenerhebungen von versorgungsnahen Daten sowie zu vorhandenen Indikationsregistern durchgeführt bzw. aktualisiert werden. Zudem soll zu den so ermittelten Datenerhebungen und Indikationsregistern eine Einschätzung der Qualität der Datenerfassung und -auswertung auf Basis der verfügbaren Information vorgenommen werden.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- Beschluss und Tragende Gründe zur Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V und Beauftragung des IQWiG für den Wirkstoff Talquetamab vom 19. Oktober 2023
- Studienrecherche für den Wirkstoff Talquetamab vom 28. Juni 2023
- Schriftliche Ausarbeitung des IQWiG über eine systematische Recherche nach Indikationsregistern im Indikationsgebiet: Multiples Myelom bei Erwachsenen (Stand: 25.04.2023)

IV. Abgabetermin

Für die Übermittlung der schriftlichen Ausarbeitung des Konzepts an den G-BA ist als spätester Zeitpunkt der 29. März 2024 vorgesehen.

Talquetamab (multiples Myelom)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar chart with 18 segments. The first 15 segments are light blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The text 'ABD-KONZEPT' is centered in white on the dark blue segment.

ABD-KONZEPT

Projekt: A23-100

Version: 1.1

Stand: 21.05.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1757

DOI: 10.60584/A23-100_V1.1

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Talquetamab (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

19.10.2023

Interne Projektnummer

A23-100

DOI-URL

https://dx.doi.org/10.60584/A23-100_V1.1

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

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Talquetamab (multiples Myelom); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://dx.doi.org/10.60584/A23-100_V1.1.

Schlagwörter

Multiples Myelom, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

Multiple Myeloma, Registries, Benefit Assessment, Concept

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zum AbD-Konzept. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung des AbD-Konzepts eingebunden. Für die Inhalte des AbD-Konzepts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen des vorliegenden AbD-Konzepts gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

Am AbD-Konzept beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
Kurzfassung	x
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung des Berichts	2
3 Projektverlauf.....	5
4 Methoden	6
5 Ergebnisse	8
5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Talquetamab	8
5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	8
5.3 Verfügbare Datenquellen	11
5.3.1 Informationsbeschaffung	11
5.3.1.1 Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen zu Talquetamab	11
5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen	13
5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen	15
5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung	16
5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern.....	16
5.4.2 Charakterisierung der Register.....	17
5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V	19
5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register	19
5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register	19
5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V.....	28
5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	28
5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	28
5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	29
5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	31
5.5.3 Auswertung der Daten	35

6	Fazit	39
7	Literatur	42
Anhang A	Dokumentation der Informationsbeschaffung	48
Anhang B	Suchstrategien	50
Anhang C	Rückmeldung zum MYRIAM-Register	53
Anhang D	Rückmeldung zum GMMG Follow-up-Register	74
Anhang E	Rückmeldung zum OSHO-Myelomregister	92
Anhang F	Rückmeldung zu den Klinischen Krebsregistern.....	110
Anhang G	Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register	131
G.1	MYRIAM-Register	131
G.2	GMMG Follow-up-Register	133
G.3	OSHO-Myelomregister.....	135
G.4	Klinische Krebsregister	137
Anhang H	Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Ereignisraten unter Intervention und Vergleichstherapie für einen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten	139
Anhang I	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	140

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	xx
Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	10
Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Talquetamab als Monotherapie	12
Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern	17
Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	39
Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	48
Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das MYRIAM-Register.....	131
Tabelle 8: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GMMG Follow-up-Register.....	133
Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das OSHO-Myelomregister.....	135
Tabelle 10: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Klinischen Krebsregister	137
Tabelle 11: Stichprobengröße bei einem Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1. Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$, Power mindestens 80 %, verschobene Nullhypothese HR = 0,5, 24-monatige Beobachtungszeit	139

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Stichprobengröße bei einem Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1 34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
BPI-SF	Brief Pain Inventory – short form
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster-of-Differentiation
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
eCRF	Electronic Case Report Form
EMA	European Medicines Agency
EnCEPP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
EPAR	European Public Assessment Report (europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30
EORTC QLQ-MY20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GMMG	German-Speaking Myeloma Multicenter Group
GPRC5D	G protein-coupled receptor (G-Protein-gekoppelter Rezeptor) C5D
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Trials Registry Platform Search Portal
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iOMEDICO	International Organisation of Medical Oncology
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium
ISS	Internationales Staging-System
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
OSHO	Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie
pU	pharmazeutischer Unternehmer

Abkürzung	Bedeutung
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PRO	Patient-Reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
RCT	Ranomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RMP	Risk Management Plan
RR	relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOP	Standard Operating Procedure
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 19.10.2023 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Talquetamab beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Talquetamab als Monotherapie in der Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellung (Population, Intervention, Comparison, Outcome [PICO]-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Talquetamab als Monotherapie gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation erlauben

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:
 - Bortezomib Monotherapie
 - Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
 - Bortezomib + Dexamethason

- Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason
 - Carfilzomib + Dexamethason
 - Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
 - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
 - Daratumumab Monotherapie
 - Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
 - Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
 - Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason
 - Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason
 - Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
 - Lenalidomid + Dexamethason
 - Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason
 - Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason
 - Pomalidomid + Dexamethason
 - Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
 - Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison
 - Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
 - Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
 - Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
 - Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
 - Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
 - Best supportive Care
- unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.

- Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird.
- Als Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
- Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.
- Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für Talquetamab zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Talquetamab
- Recherche nach Indikationsregistern
 - Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:
 - Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
 - In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patienten aus Deutschland dokumentiert.
- Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD
- Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD
 - Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43)
 - Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

Ergebnisse

Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen

Sowohl die European Medicines Agency (EMA) als auch die Food and Drug Administration (FDA) beauftragen die Einreichung von verschiedenen Daten der pivotalen Studie MonumentAL-1. Die FDA beauftragt zudem 2 weitere Studien. Darüber hinaus wurde eine laufende Studie im Rahmen der Recherche in Studienregistern identifiziert.

Bei der Studie MonumentAL-1 handelt es sich um eine laufende 1-armige Phase-1/2-Studie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom zur Dosisescalation, Dosisfindung sowie Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Talquetamab als Monotherapie. Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom und mindestens 3 vorherigen Therapien, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper. Ein Teil der Patientinnen und Patienten muss zudem eine T-Zell-Redirektionstherapie erhalten haben, für den anderen Teil der Patientinnen und Patienten ist diese Vortherapie nicht erlaubt. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrage. Das Studienende wird für 04/2026 erwartet. Da die Studie MonumentAL-1 nicht vergleichend angelegt ist, ist sie nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Die FDA beauftragt die Durchführung einer randomisierten Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Talquetamab bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom. Dabei sollen die Patientinnen und Patienten zu einer Talquetamab-basierten Behandlung oder einer Standardtherapie für das multiple Myelom randomisiert werden. Der primäre Endpunkt soll das progressionsfreie Überleben sein und sekundäre Endpunkte sollen das Gesamtüberleben und die Gesamtansprechrage umfassen. In die Studie soll eine ausreichende Anzahl von Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Abstammung sowie von älteren Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, um eine Bewertung von Talquetamab in einer Studienpopulation zu ermöglichen, die repräsentativ für amerikanische Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom ist. Die Frist zur Einreichung des finalen Studienberichts ist 12/2026. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung liegen keine weitergehenden Informationen zu der geplanten Studie vor. Daher ist unklar, ob die Studie Talquetamab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie untersucht.

Die FDA beauftragt die Durchführung einer Studie zur weiteren Charakterisierung des Risikos der schwerwiegenden oralen Toxizität, bei Patientinnen und Patienten, die Talquetamab gemäß Zulassung erhalten. In die Studie soll eine ausreichende Anzahl von schwarzen / afroamerikanischen Patientinnen und Patienten aufgenommen werden, um das Risiko der schwerwiegenden oralen Toxizität von Talquetamab bei diesen Patientinnen und Patienten bewerten zu können. Die Frist zur Einreichung des finalen Studienberichts ist

09/2027. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung war das Protokoll zu der geplanten Studie noch nicht öffentlich zugänglich. Allerdings scheint die Studie nicht vergleichend angelegt zu sein und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Bei der Studie NCT06066346 handelt es sich um eine laufende 1-armige Studie, in der die Behandlung mit Talquetamab als Monotherapie untersucht wird bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom mit vorheriger CAR-T-Zell-Therapie. Geplant ist, 17 Patientinnen und Patienten einzuschließen, die zuvor mindestens einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor, einen Anti-CD38-Antikörper sowie 1 bis 3 Monate vor Rekrutierung eine CAR-T-Zelltherapie mit Idecabtagen vicleucel erhalten haben. Primärer Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrage. Das Studienende ist für 10/2026 geplant. Da die Studie nicht vergleichend angelegt ist und zudem nur Patientinnen und Patienten ohne Anzeichen einer Krankheitsprogression eingeschlossen werden, ist sie nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der interessierenden Patientenpopulation geeignet.

Bei der von der FDA beauftragten RCT einer Talquetamab-basierten Behandlung vs. Standardtherapie ist unklar, inwieweit diese für den notwendigen Vergleich von Talquetamab als Monotherapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist. In den anderen 3 Studien wird der Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht untersucht, sodass diese Studien nicht geeignet sind, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben und für sich allein keine geeignete Datenquelle für die AbD darstellen.

Indikationsregister

Durch die Suche wurden 4 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation Multiples Myelom eingeschlossen werden: Das MYRIAM-Register, das GMMG Follow-up-Register, das OSHO-Myelomregister und die Klinischen Krebsregister.

Das MYRIAM-Register wird von der International Organisation of Medical Oncology (iOMEDICO) betrieben zum Zwecke der Bewertung von Behandlung und Ergebnissen von Patienten mit behandlungsbedürftigem multiplem Myelom. Dabei werden unter anderem Patientencharakteristika, Komorbiditäten, die jeweilige Therapie sowie Endpunkte zur Wirksamkeit erfasst. Zudem werden zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik PRO-Instrumente eingesetzt. Aktuell ist das Register auf den Einschluss von Patientinnen und Patienten in der 1. bis 3. Therapielinie ausgelegt, eine Öffnung für Patientinnen und Patienten höherer Therapielinien ist gemäß Angaben der Registerbetreibenden möglich.

Das GMMG Follow-up-Register wird von der German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) aufgebaut zur strukturierten Erfassung und Langzeitnachverfolgung von

Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die an Studien mit Beteiligung der GMMG teilgenommen haben oder die sich in der Myelomambulanz des Universitätsklinikums Heidelberg vorstellen. Ziel ist, das wissenschaftliche Verständnis zu genetischen Prädispositionsfaktoren sowie molekularen Risikokonstellationen für Prognose und Therapieoptionen durch die Zusammenführung von Studiendaten und versorgungsnahen Daten zu erweitern. Aktuell werden 4 Studien zur Primärtherapie und 3 Studien zur Rezidivtherapie des multiplen Myeloms im Register erfasst.

Das Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie-(OSHO)-Myelomregister wird vom Universitätsklinikum Rostock betrieben, um die regionale Behandlungsrealität bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom in den Bundesländern Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Berlin, Sachsen, Sachsen-Anhalt sowie Thüringen zu erfassen. Dabei werden unter anderem demografische Daten, Therapieprotokolle und -sequenzen, die Therapieeinleitung bzw. -umstellung begründende Parameter, zytogenetische und molekulargenetische Risikoparameter und Endpunkte zur Wirksamkeit sowie schwere Nebenwirkungen erhoben.

Die Klinischen Krebsregister wurden auf Basis des Gesetzes zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [KFRG]) etabliert und sollen aufgrund der gesetzlichen Meldeverpflichtung grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer Krebserkrankung ohne Beschränkung auf bestimmte Therapiearten umfassen. Durch die länderspezifische Umsetzung bestehen jedoch Unterschiede in den Strukturen der Krebsregister, wodurch länderspezifische Unterschiede in den Melde- und Erhebungszeitpunkten bestehen. Die Klinischen Krebsregister sind in ihrer derzeitigen Form insbesondere aufgrund des eingeschränkten, nicht für das multiple Myelom spezifischen, gesetzlich festgelegten Basis-Datensatzes, sowie aufgrund der länderspezifischen Melde- und Erhebungszeitpunkte derzeit keine geeignete Primärdatenquelle für eine AbD zu Talquetamab. Diese Beurteilung kann sich aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten langfristig ändern.

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung erscheint derzeit das MYRIAM-Register als die am besten geeignete primäre Datenquelle, sofern noch notwendige Anpassungen (insbesondere die Öffnung für Patientinnen und Patienten ab der 4. Therapielinie sowie die Erweiterung des Datensatzes hinsichtlich der Dokumentation von UE-Endpunkten) umgesetzt werden. Im Gegensatz zu den anderen identifizierten Registern werden im MYRIAM-Register beispielsweise bereits PROs erhoben und zudem sind Anpassungen am Register flexibel und zeitnah möglich. Das OSHO-Myelomregister stellt ebenfalls eine potenziell geeignete Datenquelle dar, ebenso unter der Voraussetzung, dass für die AbD noch notwendige Erweiterungen umgesetzt werden. Für das GMMG Follow-up-

Register ist unklar, ob eine Erweiterung der Stichprobe um Patientinnen und Patienten ohne vorherige Teilnahme an einer GMMG-Studie angedacht bzw. realisierbar ist. Somit ist unklar, ob sich das Register als primäre Datenquelle für die AbD eignet. Sofern die Erweiterung möglich ist, stellt auch das GMMG Follow-up-Register eine potenziell geeignete Datenquelle dar, vorausgesetzt, die beschriebenen Erweiterungen werden umgesetzt.

Sowohl beim MYRIAM-Register als auch beim OSHO-Myelomregister und GMMG Follow-up-Register ist die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation aktuell zu gering, um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten.

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage.

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Das MYRIAM-Register erscheint derzeit als die am besten geeignete primäre Datenquelle, sofern die beschriebenen Erweiterungen umgesetzt werden. Unter der Annahme, dass das MYRIAM-Register nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, sollte – sofern die benötigte Patientenzahl im MYRIAM-Register nicht zeitnah erreicht werden kann – die Einbindung weiterer (internationaler) Register geprüft werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind. Zudem muss über geeignete Maßnahmen sichergestellt werden, dass keine Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten erfolgt.

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der Umfang der AbD ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO unten), der erwarteten Effektstärke und der empfohlenen Beobachtungsdauer.

In der vorliegenden Fragestellung ist das vorrangige Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie MonumentAL-1 zu Talquetamab in der Nutzenbewertung und der Studien von Mateos 2022 und Gandhi 2019, in denen Patientinnen und Patienten überwiegend Therapien erhielten, die seitens G-BA bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Auswahl benannt werden. Ist davon auszugehen, dass nach einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten ein deutlicher Effekt auf das Gesamtüberleben zu erkennen ist. Zur Beobachtung möglicher Effekte auf das Gesamtüberleben sollten die Patientinnen und Patienten daher bei der anwendungsbegleitenden Datenerhebung mindestens 24 Monate nachbeobachtet werden. Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, wird eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt Gesamtüberleben für einen Vergleich von Talquetamab gegenüber der Vergleichstherapie vorgenommen. Dazu werden die Annahmen für die Intervention aus den in der Nutzenbewertung zu Talquetamab vorgelegten Ergebnissen der pivotalen Studie MonumentAL-1 abgeleitet. Für die Vergleichstherapie werden orientierend die Publikationen von Mateos 2022 und Gandhi 2019 berücksichtigt.

In der Studie MonumentAL-1 lag der Anteil an verstorbenen Patientinnen und Patienten nach einer Therapie mit Talquetamab zu Monat 12 bei ca. 25 %. In der Studie waren sowohl Patientinnen und Patienten ohne als auch mit vorheriger T-Zell-Redirektionstherapie eingeschlossen. Aufgrund der mit Unsicherheiten behafteten Kaplan-Meier-Schätzung werden für Talquetamab Ereignisanteile von 20 %, 25 % und 30 % zu Monat 12 herangezogen. Bei einer geplanten Beobachtungsdauer von 24 Monaten ergeben sich, unter Annahme exponentialverteilter Lebensdauern, aus den beschriebenen Ereignisanteilen extrapolierte Ereignisanteile von 35 %, 45 % und 50 % zu Monat 24.

Aus Mateos 2022 ergibt sich ein Anteil an verstorbenen Patientinnen und Patienten zu Monat 10 von ca. 40 %. In Gandhi 2019 liegen die Anteile an verstorbenen Patientinnen und Patienten zu Monat 10 bei etwa 75 % (penta-refraktär), 50 % (tripel-refraktär) und 45 % (nicht tripel-refraktär). Daraus ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Anteil an verstorbenen Patientinnen und Patienten zu Monat 10 von ca. 55 %.

Aufgrund der mit Unsicherheiten behafteten Kaplan-Meier-Schätzung ergibt sich aus den Angaben beider Studien eine Spannweite der Ereignisanteile zu Monat 10 von 40 % bis 60 %. Bei einer geplanten Beobachtungsdauer von 24 Monaten ergeben sich, unter Annahme exponentialverteilter Lebensdauern, aus den beschriebenen Ereignisanteilen extrapolierte Ereignisanteile von 70 % bis 90 % zu Monat 24.

Eine Unsicherheit ergibt sich aus dem noch unklaren Stellenwert der Therapie mit Talquetamab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es wird daher im Folgenden von einem Rekrutierungsverhältnis von 1:1 ausgegangen.

Angenommen werden weiterhin übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 2,5 \%$, 1-seitiger Test) und die Power (mindestens 80%), sowie eine verschobene Nullhypothese (Hazard Ratio [HR] = 0,5). Zusätzlich wird eine Beobachtungsdauer von 24 Monaten angenommen. Die Schätzungen zum Umfang der AbD wurden mittels SAS (9.4), unter Verwendung von Chow 2007 durchgeführt. Das statistische Modell zur Schätzung der benötigten Fallzahlen beruht auf den Annahmen exponentialverteilter Lebensdauern und proportionaler Hazards.

In fast allen dargestellten Szenarien liegen die benötigten Stichprobengrößen unter 600 Patientinnen und Patienten, in der Mehrzahl sogar unter 300 Patientinnen und Patienten. Nur in 2 Szenarien ergeben sich deutlich höhere benötigte Fallzahlen. Bei Ereignisanteilen nach 24 Monaten von 45% unter der Intervention und 85% unter der Vergleichstherapie (HR = 0,32) werden beispielsweise 228 Patientinnen und Patienten benötigt, um einen Vorteil von Talquetamab zu zeigen. Bei gleichem Ereignisanteil unter der Vergleichstherapie und einem Ereignisanteil von 35% unter der Intervention (HR = 0,23) sind es hingegen nur 84 Patientinnen und Patienten.

Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Talquetamab ist eine jährliche Anzahl von 1210 bis 1310 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu erwarten. Aufgrund der Unsicherheit in den zugrunde liegenden Annahmen ist die Spanne der benötigten Patientenzahlen sehr groß. Bei einer Rekrutierungszeit von 2 Jahren ist die AbD jedoch für die dargestellten Schätzungen auf Basis der Anzahl der Patientinnen und Patienten im für die vorliegende Fragestellung relevanten Anwendungsgebiet realistisch durchführbar.

In den oben beschriebenen Szenarien werden teilweise weit unter 100 Patientinnen und Patienten benötigt. Dabei ist aber zu beachten, dass sich aus der Notwendigkeit einer Adjustierung für Confounder in der Auswertung einer AbD die Anforderung eines ausreichenden Stichprobenumfangs ergibt. In der Regel kann bei weniger als 100 Patientinnen und Patienten keine adäquate Confounderkontrolle durchgeführt werden. Für die Durchführung der AbD sind somit ungeachtet einiger Szenarien der orientierenden Fallzahlschätzung mindestens 100 Patientinnen und Patienten notwendig, wobei sich die Fallzahl abhängig von der Anzahl relevanter Confounder entsprechend erhöhen kann.

In keinem der beurteilten Register ist die Anzahl der interessierenden Patientinnen und Patienten derzeit ausreichend. Je nach Szenario, müssen die Patientenzahlen deutlich erhöht werden. Dabei sollte zunächst eine Erhöhung der Patientenzahlen im MYRIAM-Register angestrebt werden. Sofern die benötigte Patientenzahl nicht zeitnah erreicht werden kann, ist die Erweiterung um Daten weiterer Register zu prüfen.

Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben. Zur Planung der Auswertung für

solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Talquetamab gehört ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP), in dem insbesondere die statistischen Methoden und Modelle, der Umgang mit fehlenden Daten und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen beschrieben werden.

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es insbesondere notwendig alle wichtigen Confounder vorab zu identifizieren, zu erheben und im Modell zu berücksichtigen. Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode im vorliegenden Fall als die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten. Da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können, kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden.

Für die Einbindung weiterer Register sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich. Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die zuvor beschriebenen Grundsätze gleichermaßen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist die mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Insbesondere ist die Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität erforderlich.

Fazit

Das Konzept zur AbD für Talquetamab hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrsseitige Tabelle)

P(opulation)	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom ^a , die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
I(ntervention)	Talquetamab
C(omparison)	<p>Eine patientenindividuelle Therapie^b unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib Monotherapie ▪ Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin ▪ Bortezomib + Dexamethason ▪ Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Carfilzomib + Dexamethason ▪ Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason ▪ Daratumumab Monotherapie ▪ Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Lenalidomid + Dexamethason ▪ Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason ▪ Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason ▪ Pomalidomid + Dexamethason ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison ▪ Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Best Supportive Care^c <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p>
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads)

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrseitige Tabelle)

- | |
|---|
| <p>a. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>c. Als Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> |
|---|

CD: Cluster of Differentiation; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Talquetamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das MYRIAM-Register kann potenziell als primäre Datenquelle für die AbD dienen, sofern die bestehenden Limitationen behoben werden. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (Erfassung jeglicher UEs) sowie der Erhebungsstruktur (verpflichtende Erhebung der relevanten Daten) erforderlich. Alternativ stellt das OSHO-Myelomregister ebenfalls eine potenziell geeignete Datenquellen dar, sofern die jeweils beschriebenen Erweiterungen umgesetzt werden. Für das GMMG Follow-up-Register ist unklar, ob sich das Register als primäre Datenquelle für die AbD eignet.
- Die AbD zu Talquetamab sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 24 Monate
 - Die Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße sind mit Unsicherheiten behaftet. Für die Durchführbarkeit der AbD wird die Patientenzahl auf 100 bis 2392 geschätzt. In fast allen dargestellten Szenarien liegen die benötigten Stichprobengrößen unter 600 Patientinnen und Patienten, in der Mehrzahl sogar unter 300 Patientinnen und Patienten.
 - Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Talquetamab ist eine jährliche Anzahl von circa 1210 bis 1310 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu erwarten. Eine deutliche Erweiterung des MYIRAM-Registers um Daten weiterer

Patientinnen und Patienten und ggf. anderer Register (z. B. OSHO-Myelomregister) muss geprüft werden.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit ein ausreichend großer Effekt beobachtet werden kann. Auf Basis der vorliegenden Daten können die Effektgrößen nicht sicher abgeschätzt werden. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

1 Hintergrund

Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Talquetamab

Anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbDs) können gemäß § 35a Abs. 3b SGB V vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern [1]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [2]. Dem entsprechend kann der G-BA zum einen indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern (§ 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V). Zum anderen ist im Falle der Forderung einer AbD auch für Orphan Drugs ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Mit Beschluss vom 19.10.2023 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Talquetamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-Cluster-of-Differentiation-38(CD38)-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, eingeleitet [3]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

Zu Talquetamab liegt ein Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO (Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden) vom 15.12.2023 vor [4].

Das vorliegende AbD-Konzept 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 das AbD-Konzept 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 des vorliegenden AbD-Konzepts gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Talquetamab als Monotherapie in der Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellung (Population, Intervention, Comparison, Outcome [PICO]-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Talquetamab als Monotherapie gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation erlauben

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:
 - Bortezomib Monotherapie
 - Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
 - Bortezomib + Dexamethason
 - Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason
 - Carfilzomib + Dexamethason
 - Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
 - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason

- Daratumumab Monotherapie
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason
- Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison
- Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Best supportive Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.
- Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird.
- Als Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

- Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.
- Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

3 Projektverlauf

Der G-BA hat am 19.10.2023 das IQWiG mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Talquetamab beauftragt.

Die Erarbeitung des AbD-Konzepts wurde auf Basis einer internen Projektskizze vorgenommen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 21.05.2024 ersetzt die Version 1.0 vom 27.03.2024. Folgende Änderung ist in der Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 enthalten:

- In Abschnitt 5.1 wurde das Zitat einer Studie des indirekten Vergleichs korrigiert, den der pU als unterstützende Evidenz für die Zulassung durchgeführt hat.

Die Änderung hat keine Auswirkung auf das Fazit des AbD-Konzepts.

4 Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Talquetamab zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

Fokussierte Informationsbeschaffung

Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Talquetamab

In folgenden Quellen wurde nach laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Talquetamab gesucht:

- Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA)
- Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und Clinical Trials Information System, International Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)

In der folgenden Quelle wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Talquetamab gesucht:

- Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und ICTRP
- Website des G-BA zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs nach § 35a SGB V

Recherche nach Indikationsregistern

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

- fokussierte Informationsbeschaffung nach Indikationsregistern
 - bibliografische Datenbank
 - MEDLINE
 - Studienregister
 - ClinicalTrials.gov
 - Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS)
- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
 - Verzeichnis der medizinischen Register in Deutschland
 - Orphanet
 - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)
 - International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC)

- weitere indikationsspezifische Portale
- Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern, um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären
- gezielte Websuche

Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:

- Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patientinnen und Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
- In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patientinnen und Patienten aus Deutschland dokumentiert.

Zu den potenziell geeigneten Indikationsregistern wurden von den Registerbetreibenden weitere Informationen per Fragebogen abgefragt.

Informationsbewertung

Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD

- Abgleich und Darstellung der Charakteristika der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen mit der Fragestellung der AbD; Beschreibung der Teile der Fragestellung, die von diesen Datenerhebungen adressiert werden und der Teile, für die aus diesen Erhebungen keine Information zu erwarten ist

Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD

- Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43 [2])
- Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

Konzeptentwicklung

Basierend auf der Eignungsprüfung der Indikationsregister und unter Berücksichtigung der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen werden Art, Dauer und Umfang sowie die Datenauswertung der AbD konzeptionell beschrieben. Dem Konzept werden die im Rapid Report A19-43 beschriebenen inhaltlichen und methodischen Anforderungen an eine versorgungsnaher Datenerhebung zugrunde gelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Talquetamab

Die Zulassung von Talquetamab basiert auf den Daten der 1-armigen Studie MonumentAL-1 bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, deren bisherige Therapie mindestens einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper umfasst.

Als unterstützende Evidenz hat der pU für die Zulassung einen indirekten Vergleich der Studie MonumentAL-1 mit Daten aus den Beobachtungsstudien Mateos 2022 [5] bzw. MoMMent [6] durchgeführt. Die regulatorische Relevanz des indirekten Vergleichs wurde gemäß Ausführungen im European Public Assessment Report (EPAR) [7] als begrenzt erachtet.

Neben der Studie MonumentAL-1 wurden im Rahmen einer durch den G-BA durchgeführten Studienrecherche weitere Studien identifiziert. Gemäß G-BA werden in diesen Studien Kombinationstherapien aus Talquetamab mit verschiedenen für das multiple Myelom bereits zugelassenen Wirkstoffen untersucht. Somit lassen diese für das vorliegende Anwendungsgebiet (Talquetamab als Monotherapie) keine Verbesserung der Evidenzlage erwarten. Der G-BA gibt zudem an, dass sich auch aus den vom pharmazeutischen Unternehmer an den G-BA übermittelten Informationen zu geplanten Studien nicht erschließen lasse, dass vergleichende Evidenz zu der Monotherapie mit Talquetamab gegenüber derzeit bestehenden Therapiealternativen zu erwarten ist.

Insgesamt liegen für die Behandlung mit Talquetamab von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom nach mindestens 3 Vortherapien keine direkt vergleichenden Daten gegenüber bestehenden Therapiealternativen aus den zulassungsbegründenden Studien vor. Auch aus den derzeit laufenden und geplanten Studien sind keine direkt vergleichenden Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwarten. Basierend auf der derzeitigen Studienplanung ist daher keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten.

5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem bestehenden Informationsbedarf ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der AbD adressiert werden soll:

- Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Talquetamab als Monotherapie gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation

Talquetamab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen

Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

In der vorliegenden Indikation handelt es sich um eine maligne Erkrankung, die durch monoklonale Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark charakterisiert ist [8-10]. Dies kann zu einer umfassenden Zerstörung des Skeletts mit osteolytischen Läsionen, Osteopenie sowie pathologischen Frakturen führen. Bei der Diagnose eines multiplen Myeloms liegen häufig klinische Symptome, wie Knochenschmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Infektneigung oder Hyperkalzämie, vor.

Trotz diverser Therapiemöglichkeiten des multiplen Myeloms ist die Krankheit in der Regel nicht heilbar, sodass ein Rezidiv nahezu unvermeidbar ist [8]. Das primäre Therapieziel bei der Behandlung des multiplen Myeloms ist daher die Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die Therapie des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms ist patientenindividuell und richtet sich neben der jeweiligen Zulassung auch nach der Wirksamkeit und der Verträglichkeit der vorangegangenen Therapien [9]. Als Monotherapie oder in Kombination sind unter anderem immunmodulatorische Wirkstoffe, Proteasominhibitoren, Anti-CD38-Antikörper, andere monoklonale Antikörper, T-Zell-Redirektionstherapien (bispezifische Antikörper und chimärer-Antigenrezeptor[CAR]-T-Zell-Therapie) sowie klassische Zytostatika für die Behandlung des multiplen Myeloms zugelassen.

Talquetamab ist ein bispezifischer Antikörper, der eine verstärkte T-Zell-vermittelte Zytotoxizität durch Rekrutierung von CD3-exprimierenden T-Zellen zu G-Protein-gekoppelter Rezeptor-C5D(GPRC5D)-exprimierenden Zellen fördert [11]. Da GPRC5D auf Plasmazellen exprimiert wird mit minimaler bis gar keiner Expression auf B-Zellen und B-Zell-Vorläufern, soll Talquetamab besonders auf Zellen des multiplen Myeloms abzielen.

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einerseits und der zuvor beschriebenen klinischen Aspekte der Erkrankung andererseits ergibt sich das in der folgenden Tabelle beschriebene PICO-Schema.

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehreseitige Tabelle)

P(opulation)	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom ^a , die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
I(ntervention)	Talquetamab
C(omparison)	<p>Eine patientenindividuelle Therapie^b unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib Monotherapie ▪ Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin ▪ Bortezomib + Dexamethason ▪ Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Carfilzomib + Dexamethason ▪ Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason ▪ Daratumumab Monotherapie ▪ Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Lenalidomid + Dexamethason ▪ Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason ▪ Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason ▪ Pomalidomid + Dexamethason ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison ▪ Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Best Supportive Care^c <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p>
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads)

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehreseitige Tabelle)

- a. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.
- b. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.
- c. Als Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

CD: Cluster of Differentiation; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome

5.3 Verfügbare Datenquellen

Ob die Durchführung einer AbD sinnvoll ist, ist unter anderem davon abhängig, welche der bestehenden Informationslücken zur Quantifizierung des Zusatznutzens ggf. durch bereits abgeschlossene sowie laufende oder geplante Datenerhebungen geschlossen werden können. Bei der Planung einer AbD ist zudem relevant, ob diese Datenerhebung durch Änderung oder Erweiterung einer laufenden oder geplanten Datenerhebung erfolgen kann. Dabei sind gemäß § 35a SGB V insbesondere die Datenerhebungen von Bedeutung, die sich aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Darüber hinaus ist relevant, ob für die AbD bereits geeignete Indikationsregister für die Datenerhebung zur Verfügung stehen, denn dies kann die Zeit bis zum Beginn der AbD deutlich verkürzen.

Im Folgenden wird daher zunächst das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen beschrieben und analysiert (Abschnitte 5.3.1 bis 5.3.3). Im Anschluss werden Indikationsregister beschrieben und deren Eignung für die AbD beurteilt (Abschnitt 5.4).

5.3.1 Informationsbeschaffung

5.3.1.1 Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen zu Talquetamab

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 18.12.2023). Für die EMA wurden der European Public Assessment Report (EPAR) [7] und der Risk Management Plan (RMP) [12] von Talquetamab berücksichtigt. Die Auflagen der FDA wurden aus dem Approval Letter [13] von Talquetamab sowie den Angaben zu Postmarket Requirements and Commitments [14] extrahiert.

Zur Identifizierung von sowohl laufenden und geplanten als auch abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte eine Suche in Studienregistern (letzte Suche am 19.12.2023, Suchstrategien in Anhang B).

Abgeschlossene Datenerhebungen wurden zudem auf der Webseite des G-BA recherchiert (Recherche am 18.12.2023).

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 4 Datenerhebungen im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Talquetamab als Monotherapie

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Zulassungs- unterlagen der EMA / FDA	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	G-BA- Unterlagen	Publikation und sonstige Dokumente
Laufende und geplante Datenerhebungen				
MonumenTAL-1	ja [7,12,13]	ja [15,16] / nein	ja [17]	ja [18]
PMR 4473-1: RCT zur Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Talquetamab-basierter Therapie im Vergleich zur Standardtherapie	ja [13]	nein / nein	nein	nein
PMR 4473-2: Studie zur weiteren Charakterisierung des Risikos schwerwiegender oraler Toxizität, einschließlich schwerer Stomatitis, Mukositis und Gewichtsverlust, und möglicher Gegenmaßnahmen	ja [13]	nein / nein	nein	nein
NCT06066346: Behandlung mit Talquetamab bei Patientinnen und Patienten mit vorheriger CAR-T-Zell-Therapie	nein	ja [19] / nein	nein	nein
EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Bei den identifizierten Datenerhebungen handelt es sich ausschließlich um laufende und geplante bzw. geforderte Datenerhebungen.

Die Unterlagen der EMA beschreiben die folgende Datenerhebung zu Talquetamab als Monotherapie bei Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom:

- Einreichung eines aktualisierten Berichts zur Sicherheit zur Studie MonumenTAL-1 bis zum 3. Quartal 2024

In den Unterlagen der FDA werden folgende Datenerhebungen beauftragt:

- PMR 4473-1: Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) zur Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Talquetamab im Vergleich zur Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom. Die Frist zur Einreichung des finalen Studienberichts ist 12/2026.
- PMR 4473-2: Durchführung einer Studie zur weiteren Charakterisierung des Risikos schwerwiegender oraler Toxizität, einschließlich schwerer Stomatitis, Mukositis und Gewichtsverlust, und möglicher Gegenmaßnahmen. Die Frist zur Einreichung des finalen Studienberichts ist 09/2027.
- PMC 4473-3: Einreichung der finalen Studienergebnisse der Studie MonumentAL-1 zu Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 vorherigen Therapielinien, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor, einen Anti-CD38-Antikörper sowie eine T-Zell-Redirektionstherapie. Die Frist zur Einreichung des finalen Studienberichts ist 03/2025.

Im Rahmen der Recherche in Studienregistern wurde zudem eine laufende Studie (NCT06066346) identifiziert, in der die Behandlung mit Talquetamab bei Patientinnen und Patienten mit vorheriger CAR-T-Zell-Therapie untersucht wird.

5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

Laufende und geplante Datenerhebungen

MonumentAL-1

Sowohl die EMA als auch die FDA beauftragen die Einreichung von verschiedenen Daten der pivotalen Studie MonumentAL-1.

Bei der Studie handelt es sich um eine laufende 1-armige Phase-1/2-Studie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom zur Dosiseskulation (Phase 1, Part 1), Dosisfindung (Phase 1, Part 2) sowie Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit (Phase 2, Part 3) von Talquetamab als Monotherapie.

Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten mit dokumentierter initialer Diagnose gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG). Zudem müssen die Patientinnen und Patienten mindestens 3 vorherige Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper. Ein Teil der Patientinnen und Patienten muss zudem eine T-Zell-Redirektionstherapie erhalten haben, für den anderen Teil der Patientinnen und Patienten ist diese Vortherapie nicht erlaubt. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen sind Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis von Talquetamab eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Talquetamab erfolgt jeweils mit einem der beiden zugelassenen Dosisregime

[11]. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrates. Das Studienende wird für 04/2026 erwartet.

Da die Studie nicht vergleichend angelegt ist, ist sie nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

PMR 4473-1: RCT von Talquetamab-basierter Therapie im Vergleich zur Standardtherapie

Die FDA beauftragt die Durchführung einer randomisierten Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Talquetamab bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom. Dabei sollen die Patientinnen und Patienten zu einer Talquetamab-basierten Behandlung oder einer Standardtherapie für das multiple Myelom randomisiert werden. Der primäre Endpunkt soll das progressionsfreie Überleben sein und sekundäre Endpunkte sollen das Gesamtüberleben und die Gesamtansprechrates umfassen. In die Studie soll eine ausreichende Anzahl von Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Abstammung sowie von älteren Patientinnen und Patienten (65-74 Jahre und 75 Jahre und älter) eingeschlossen werden, um eine Bewertung von Talquetamab in einer Studienpopulation zu ermöglichen, die repräsentativ für amerikanische Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom ist. Die Frist zur Einreichung des finalen Studienberichts ist 12/2026.

Auf Basis der verfügbaren Informationen wurde die Studie noch nicht gestartet. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung liegen keine weitergehenden Informationen zu der geplanten Studie vor. Daher ist unklar, ob die Studie Talquetamab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der interessierenden Patientenpopulation untersucht.

PMR 4473-2: Studie zur weiteren Charakterisierung des Risikos schwerwiegender oraler Toxizität

Die FDA beauftragt die Durchführung einer Studie zur weiteren Charakterisierung des Risikos der schwerwiegenden oralen Toxizität, einschließlich schwerer Stomatitis, Mukositis und Gewichtsverlust, sowie möglicher Gegenmaßnahmen bei Patientinnen und Patienten, die Talquetamab gemäß Zulassung erhalten. Dabei sollen Inzidenzraten, die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen und Ergebnisse, einschließlich von patientenberichteten Endpunkten (PROs) ausgewertet werden. Zudem sollen Assoziationen und zeitliche Abhängigkeiten zwischen der Häufigkeit und dem Schweregrad von Nebenwirkungen der oralen Toxizität und anderen potenziellen Risikofaktoren wie Alter, Abstammung und Komorbiditäten untersucht werden. In die Studie soll eine ausreichende Anzahl von schwarzen / afroamerikanischen Patientinnen und Patienten aufgenommen werden, um das Risiko der schwerwiegenden oralen Toxizität von Talquetamab bei diesen Patientinnen und Patienten bewerten zu können. Die Frist zur Einreichung des finalen Studienberichts ist 09/2027.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung war das Protokoll zu der geplanten Studie noch nicht öffentlich zugänglich. Allerdings scheint die Studie nicht vergleichend angelegt zu sein und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

NCT06066346

Bei der Studie (NCT06066346) handelt es sich um eine laufende 1-armige Studie, in der die Behandlung mit Talquetamab als Monotherapie untersucht wird bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom mit vorheriger CAR-T-Zell-Therapie. Geplant ist, 17 Patientinnen und Patienten einzuschließen, die zuvor mindestens einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor, einen Anti-CD38-Antikörper sowie 1 bis 3 Monate vor Rekrutierung eine CAR-T-Zelltherapie mit Idecabtagen vicleucel erhalten haben. Zudem sollen die Patientinnen und Patienten keine Anzeichen einer Krankheitsprogression basierend auf den IMWG-Kriterien zeigen. Talquetamab soll bis zur Krankheitsprogression verabreicht werden. Primärer Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrate. Das Studienende ist für 10/2026 geplant.

Da die Studie nicht vergleichend angelegt ist und zudem nur Patientinnen und Patienten ohne Anzeichen einer Krankheitsprogression eingeschlossen werden, ist sie nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der interessierenden Patientenpopulation geeignet.

Abgeschlossene Datenerhebungen

Durch die Recherche wurden keine abgeschlossenen Datenerhebungen im für die AbD relevanten Anwendungsgebiet identifiziert.

5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen

Zusammenfassend werden als laufende und geplante Datenerhebungen in den Auflagen der EMA und FDA 3 Studien benannt. Durch die Suche in Studienregistern wurde 1 weitere laufende Studie identifiziert.

Bei der von der FDA beauftragten RCT (PMR 4473-1) ist unklar, inwieweit diese für den notwendigen Vergleich von Talquetamab als Monotherapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist. In den anderen 3 Studien wird der Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht untersucht, sodass diese Studien nicht geeignet sind, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben und für sich allein keine geeignete Datenquelle für die AbD darstellen.

5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Die im Rapid Report A19-43 des IQWiG dargestellte Analyse der Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V hat ergeben, dass neben der studienindividuellen Datenerhebung insbesondere Register eine geeignete Datenquelle für eine AbD darstellen können [2]. Voraussetzung hierfür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der zugehörigen Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der AbD dar.

Nachfolgend wird zunächst das Ergebnis der Suche nach potenziell geeigneten Registern für die AbD beschrieben (Abschnitt 5.4.1). Die so identifizierten Register werden in Abschnitt 5.4.2 charakterisiert. Die Prüfung der identifizierten Register hinsichtlich ihrer Eignung für eine AbD zu Talquetamab zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3b SGB V ist in Abschnitt 5.4.3 beschrieben.

5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

Durch die Suche (letzte Recherche am 04.04.2023) wurden 4 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation multiples Myelom eingeschlossen werden (siehe Tabelle 4). Die identifizierten Indikationsregister wurden dahin gehend geprüft, ob sie sich gemäß Einschlusskriterien als primäre Datenquelle für die AbD eignen. Die Dokumentation der Informationsbeschaffung findet sich in Anhang A und Anhang B.

Über die identifizierten Register hinaus wurden das Heidelberger Myelomregister [20] sowie die Translationale klinische Tumordatenbank am Universitätsklinikum Würzburg [21] identifiziert. Diese beiden Register schließen jeweils nur die Daten eines Zentrums ein. Da für die vorliegende Fragestellung bereits 4 Register identifiziert wurden, die die Daten mehrerer Zentren einschließen, werden das Heidelberger Myelomregister und die Translationale klinische Tumordatenbank am Universitätsklinikum Würzburg im Folgenden nicht weiter charakterisiert. Neben diesen Indikationsregistern erfüllten auch das Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [22] und das Deutsche Register für Stammzelltransplantation [23] die Einschlusskriterien. Bei beiden Registern handelt es sich um Prozedurenregister, die weder Daten zur Intervention noch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten. Somit eignen sich die beiden Register nicht als primäre Datenquelle der AbD und werden daher im Folgenden nicht weiter charakterisiert.

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

Identifizierte Indikationsregister	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Quellen
MYRIAM	nein	ja [24]	ja [25-27]
GMMG Follow-up-Register	nein	nein	ja [28]
OSHO-Myelomregister	nein	ja [29]	ja [30]
Klinische Krebsregister	nein	nein	ja [31-33]
GMMG: German Speaking Myeloma Multicenter Group; MYRIAM: Myeloma Registry Platform; OSHO: Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie			

5.4.2 Charakterisierung der Register

MYRIAM-Register

Das MYRIAM-Register wird von der International Organisation of Medical Oncology (iOMEDICO) betrieben zum Zwecke der Bewertung von Behandlung und Ergebnissen von Patienten mit behandlungsbedürftigem multiplem Myelom. Dabei werden unter anderem Patientencharakteristika, Komorbiditäten, die jeweilige Therapie sowie Endpunkte zur Wirksamkeit erfasst. Zudem werden zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik PRO-Instrumente eingesetzt. Aktuell ist das Register auf den Einschluss von Patientinnen und Patienten in der 1. bis 3. Therapielinie ausgelegt, eine Öffnung für Patientinnen und Patienten höherer Therapielinien ist gemäß Angaben der Registerbetreibenden möglich. Finanziert wird das Register mit Unterstützung durch befristete Grants von pUs.

Für die Konzepterstellung lag das Registerprotokoll vor. Gemäß Angabe der Registerbetreibenden gibt es darüber hinaus einen Datenplan, ein Kodierhandbuch und Standard Operating Procedures (SOPs).

GMMG Follow-up-Register

Das GMMG Follow-up-Register wird von der German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) aufgebaut zur strukturierten Erfassung und Langzeitnachverfolgung von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die an Studien mit Beteiligung der GMMG teilgenommen haben oder die sich in der Myelomambulanz des Universitätsklinikums Heidelberg vorstellen. Ziel ist, das wissenschaftliche Verständnis zu genetischen Prädispositionsfaktoren sowie molekularen Risikokonstellationen für Prognose und Therapieoptionen durch die Zusammenführung von Studiendaten und versorgungsnahen Daten zu erweitern. Aktuell werden 4 Studien zur Primärtherapie und 3 Studien zur Rezidivtherapie des multiplen Myeloms im Register erfasst. Finanziert wird das Register durch die Dietmar-Hopp-Stiftung. Die Registerbetreibenden geben zur Frage der gesicherten

mittelfristigen Finanzierung ja und nein an, sodass die Sicherstellung der mittelfristigen Finanzierung unklar erscheint.

Gemäß Angabe der Registerbetreibenden gibt es ein Registerprotokoll und einen Datenplan. Für die Konzepterstellung lag nur eine Synopse des Registerprotokolls vor.

OSHO-Myelomregister

Das Myelomregister der Ostdeutschen Studiengruppe Hämatologie und Onkologie (OSHO) wird vom Universitätsklinikum Rostock betrieben, um die regionale Behandlungsrealität bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom in den Bundesländern Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Berlin, Sachsen, Sachsen-Anhalt sowie Thüringen zu erfassen. Dabei werden unter anderem demografische Daten, Therapieprotokolle und -sequenzen, die Therapieeinleitung bzw. -umstellung begründende Parameter, zytogenetische und molekulargenetische Risikoparameter und Endpunkte zur Wirksamkeit sowie schwere Nebenwirkungen erhoben. Finanziert wird das Register durch das Universitätsklinikum Rostock, Janssen-Cilag GmbH und die Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e. V.

Für die Konzepterstellung lag das Registerprotokoll vor. Gemäß Angabe der Registerbetreibenden gibt es darüber hinaus ein Kodierhandbuch und SOPs.

Klinische Krebsregister

Durch das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [KFRG]) wurden alle Bundesländer dazu verpflichtet, die klinische Krebsregistrierung landesgesetzlich zu verankern und einzurichten [34]. Die klinischen Krebsregister sollen daher grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer Krebserkrankung umfassen. Durch die länderspezifische Umsetzung bestehen jedoch Unterschiede in den Strukturen der Krebsregister: Teilweise wurden die bestehenden epidemiologischen Krebsregister zu einem klinischen Krebsregister erweitert, es erfolgte ein Zusammenschluss bereits bestehender einrichtungsbezogener klinischer Krebsregister zu einem gemeinsamen klinischen Krebsregister oder es wurden komplett neue Strukturen geschaffen. Für die Harmonisierung der Daten und eine strukturierte Zusammenarbeit der Landeskrebsregister wurde ein Expertengremium (Plattform § 65c) gegründet [31]. In den Registern sollen Daten zum Auftreten, der Behandlung und den Verlauf von Krebserkrankungen in der ambulanten und stationären Versorgung erfasst werden.

5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register

Kontaktaufnahme und Videomeeting mit Registerbetreibenden

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine AbD wurden zunächst die öffentlich verfügbaren Informationen gesichtet. Daraufhin fanden mit den Registerbetreibenden des MYRIAM-Registers, des GMMG Follow-up-Registers sowie des OSHO-Myelomregisters Videomeetings statt, in dem erste Punkte, z. B. zum Umfang der Dokumentation der aktuell erfassten Patientenpopulation abgefragt wurden.

Da die Klinischen Krebsregister bereits bei der AbD-Konzepterstellung zu Brexucabtagen Autoleucel beim rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom [35] kontaktiert wurden und mit den Abläufen der Konzepterstellung vertraut sind, wurde auf ein Videomeeting mit den Verantwortlichen der Klinischen Krebsregister verzichtet.

Fragebogen zu potenziell geeigneten Registern

Die Registerbetreibenden des MYRIAM-Registers, GMMG Follow-up-Registers, OSHO-Myelomregisters sowie der Klinischen Krebsregister wurden mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten. Der Fragebogen bestand aus insgesamt 3 Teilen. Abgefragt wurden Angaben zu allgemeinen Dateninhalten und Prozessen, zur Qualitätssicherung sowie spezifische Punkte für die Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung.

Der ausgefüllte Fragebogen des MYRIAM-Registers ist in Anhang C, der des GMMG Follow-up-Registers in Anhang D, der des OSHO-Myelomregisters in Anhang E und der der Klinischen Krebsregister in Anhang F aufgeführt.

Durch die Registerbetreibenden des MYRIAM-Registers wurde neben dem Fragebogen auch das Registerprotokoll übermittelt. Die Registerbetreibenden des OSHO-Myelomregisters haben neben dem Fragebogen auch das Registerprotokoll, eine Präsentation sowie ein Poster übermittelt.

5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [2]. Diese Qualitätskriterien wurden der Eignungsprüfung der potenziell geeigneten Indikationsregister zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde geprüft, ob der in den Registern erhobene Datenbestand in Umfang, Inhalt und Qualität ausreichend für die geplante AbD zu Talquetamab ist. In Anhang G bis G.4 ist jeweils eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien für die einzelnen Register dargestellt.

MYRIAM-Register

Das MYRIAM-Register ist als Indikationsregister auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V zu Talquetamab geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden.

Im Register werden bereits unter anderem umfangreiche Daten zu den verabreichten Therapien für das multiple Myelom, Komorbiditäten und teilweise auch Supportivtherapien erfasst. Zudem wird bei Ende jeder Therapielinie der Grund für das Ende erfasst. Die Abgrenzung der für die AbD relevanten Patientengruppe ist daher möglich. Die Registerbetreibenden geben an, dass der Datensatz des Registers flexibel innerhalb von 3 bis 6 Monaten ergänzt werden kann. Positiv hervorzuheben ist, dass neben dem Überleben auch PROs zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Endpunkte erhoben werden.

Die Daten können kontinuierlich im Electronic Case Report Form (eCRF) erfasst werden. Es werden alle Informationen zur Erstdiagnose bei Einschluss in das Register erfasst und die Charakteristika zur Population, Erkrankung und Therapie werden zu Beginn jeder neuen Therapielinie erfasst. Bei unveränderter Therapie und unverändertem Krankheitsverlauf bestätigen die Zentren dies alle 6 Monate. Daten zu PROs werden mittels European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30), EORTC QLQ- Multiple Myeloma 20 (MY20) und Brief Pain Inventory – short form (BPI-SF) beim Einschluss in das Register zum Beginn einer systemischen Therapie sowie alle 3 Monate für die ersten 2 Jahre und danach alle 6 Monate für bis zu 5 Jahre erfasst. Die eingesetzten PRO-Instrumente sowie die dafür vorgesehenen Erhebungszeitpunkte erscheinen adäquat, um die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben. Für die AbD sollte die PRO-Erhebung mit Start der Beobachtung beginnen, gefolgt von den oben aufgeführten Erhebungszeitpunkten.

Im Register werden als potenzielle Confounder Patienten- und Krankheitscharakteristika, wie beispielsweise Geschlecht, Alter, Versicherungsstatus, Komorbiditäten, Krankheitsstadium bei Diagnose, Laborparameter pro Therapielinie, Art der Vortherapien, Dauer der Vortherapien, Zeitpunkt seit Erstdiagnose bzw. seit Therapiebeginn etc. erfasst. Die Registerbetreibenden geben an, dass diese Charakteristika systematisch identifiziert wurden (siehe Anhang C). Zudem geben die Registerbetreibenden an, dass bei Bedarf noch nicht erfasste Confounder kurzfristig im eCRF ergänzt und sowohl prospektiv als auch retrospektiv erhoben werden können. Für die AbD ist sicherzustellen, dass alle für die vorliegende Fragestellung relevanten Confounder vorab identifiziert und spätestens mit Start der AbD im Register erhoben werden. Zu den allgemeinen Anforderungen an die Adjustierung für Confounder siehe Abschnitt 5.5.3.

Den teilnehmenden Zentren werden diverse Schulungen zur Datenerfassung im MYRIAM-Register angeboten. Zudem werden einzelne Zentren gezielt angesprochen, sofern im

zentralen Datenmanagement Schulungsbedarf festgestellt wird (z. B. viele unplausible Dateneingaben). Weiterhin besteht die Möglichkeit einer telefonischen Besprechung mit der zuständigen Projektleitung des Registerbetreibenden.

Gemäß Angaben der Registerbetreibenden besteht im MYRIAM-Register die Möglichkeit von Record Linkage, sofern eine Aktualisierung des Erfassungssystems sowie die Erfassung eines eindeutigen Identifiers wie bspw. der Krankenkassen-Nummer erfolgt. In jüngeren Projekten wurde die Krankenkassen-Nummer bereits erfasst, Erfahrungen beim Linkage zweier Datenbanken liegen aktuell jedoch nicht vor.

Im Hinblick auf eine AbD zu Talquetamab besteht noch Anpassungsbedarf, der vor der Nutzung des Registers als primäre Datenquelle für die AbD umgesetzt werden sollte. Die für die AbD erforderlichen Anpassungen werden nachfolgend beschrieben.

Vollzähligkeit

Die Anzahl der im Register dokumentierten Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Fragestellung wird von den Registerbetreibenden auf derzeit circa 60 geschätzt. Derzeit werden Patientinnen und Patienten ab der 1. bis 3. Therapielinie in das Register eingeschlossen. Gemäß Angabe der Registerbetreibenden sind derzeit insgesamt 2153 Patientinnen und Patienten im Register dokumentiert, die in 185 deutschen Zentren (etwa 1/3 Kliniken und etwa 2/3 niedergelassene Praxen und medizinische Versorgungszentren) behandelt werden. Die Registerbetreibenden gehen davon aus, dass die aktuelle Stichprobe repräsentativ für die Patientinnen und Patienten in Deutschland sind. Begründet wird dies unter anderem damit, dass ein Vergleich verschiedener Patientencharakteristika mit denen aus anderen publizierten Datenquellen keine Hinweise auf eine Selektion der Patientinnen und Patienten zeigen. Bei der interessierenden Patientenpopulation gehen die Registerbetreibenden davon aus, dass diese – sobald eine größere Fallzahl erreicht wird – ebenfalls repräsentativ ist.

Für die AbD muss sichergestellt sein, dass die Stichprobe repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation ist. Für die Durchführbarkeit der AbD wird die Patientenzahl auf 100 bis 2392 geschätzt (siehe Abschnitt 5.5.2). Um eine ausreichende Rekrutierung zu gewährleisten, ist daher je nach Szenario eine deutliche Erhöhung der Patientenzahl notwendig.

Gemäß Aussage der Registerbetreibenden sei eine Öffnung für Patientinnen und Patienten in fortgeschrittenen Therapielinien und für weitere Zentren zwar möglich. Sofern die benötigte Patientenzahl allerdings nicht zeitnah erreicht werden kann, ist die Erweiterung um Daten weiterer Register zu prüfen (siehe Abschnitt 5.5.1.2).

Erhebung unerwünschter Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UEs) werden derzeit nur für einzelne Medikamente im MYRIAM-Register erhoben. Dabei orientiert sich das Erfassungsformular am Meldebogen des BfArM für Nebenwirkungen. Die Registerbetreibenden geben an, dass die Ereignisse durch die teilnehmenden Zentren als Freitext dokumentiert und bei Bedarf durch den Registerbetreibenden mit dem System des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) kodiert werden.

Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Talquetamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die strukturierte und verpflichtende Erhebung jeglicher UEs jedoch erforderlich. Gemäß Angaben der Registerbetreibenden können im eCRF alle UEs der interessierenden Patientenpopulation erfasst werden, sofern der Dokumentationsaufwand für die teilnehmenden Zentren finanziert ist.

Für die AbD ist es erforderlich, dass das MYRIAM-Register um die standardisierte Erhebung von UEs (siehe PICO-Schema) zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird.

Sicherstellung der Richtigkeit der Daten

Im Hinblick auf die Sicherstellung der Richtigkeit der Daten werden im MYRIAM-Register automatisierte Vollständigkeits- und Plausibilitätsprüfungen der eCRFs durchgeführt (Query-System). Zusätzlich erfolgen regelmäßige interne und externe Audits. Weiterhin werden stichprobenartige Überprüfungen wichtiger Daten von klinischen Monitoren in den Studienzentren (Source Data Verification) durchgeführt. Angaben dazu, in welchem Umfang diese erfolgen, liegen nicht vor. Zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze sinnvoll [2].

GMMG Follow-up-Register

Das GMMG Follow-up-Register als Indikationsregister ist auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V zu Talquetamab geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden.

Im Register werden bereits unter anderem Daten zu den im Therapieverlauf des multiplen Myeloms verabreichten Therapien erfasst. Sofern Krankheitsprogression der Grund für den Therapiewechsel ist, ist dies im Register erfasst. Die Abgrenzung der für die AbD relevanten Patientengruppe ist daher möglich. Gemäß Aussage der Registerbetreibenden ist eine Erweiterung des Datensatzes grundsätzlich möglich. Die Dateneingabe erfolgt mit der Studiensoftware Marvin. Dazu wird eine eCRF-Schulung über ein Online-Trainingsmodul durchgeführt. Nur bei nachgewiesener Schulung wird ein Zugang zum System eingerichtet. Zudem steht den Studienzentren ein allgemeines Handbuch für den Umgang mit dem eCRF sowie Folien zum eCRF-Training und eine registerspezifische Ausfüllanleitung zur Verfügung.

Darüber hinaus werden freiwillige Sammelschulungen für alle Zentren angeboten zur Erläuterung der registerspezifischen Dokumentation sowie zur Klärung ausstehender Fragen.

Zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten gibt es für das GMMG Follow-up-Register einen Medical Review Plan, in dem die Tätigkeiten im Rahmen des Medical Reviews definiert sind. Die Registerbetreibenden geben an, dass eine Source Data Verification erfolgt, die eCRFs zu 100 % und die Patienteneinwilligung geprüft werden. Bei Diskrepanzen wird bei der Datenkorrektur assistiert. Zudem werden auf Anfrage die Aktualität des Personal- und Delegations-Logs geprüft und mit den dokumentierten Schulungen abgeglichen.

Im Hinblick auf eine AbD zu Talquetamab besteht noch Anpassungsbedarf, der vor der Nutzung des Registers als primäre Datenquelle für die AbD umgesetzt werden sollte. Die für die AbD erforderlichen Anpassungen werden nachfolgend beschrieben.

Vollzähligkeit

Aktuell sind insgesamt 438 Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom im GMMG Follow-up-Register dokumentiert. Es ist unklar, in welcher Therapielinie sich die Patientinnen und Patienten jeweils befinden und welche Arzneimittel bei den vorherigen Therapielinien eingesetzt wurden. Nach Angabe der Registerbetreibenden ist bisher nur 1 Patientin oder Patient der interessierenden Patientenpopulation mit einer Talquetamab-Therapie im Register dokumentiert, Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Die Registerbetreibenden geben zwar an, dass die Stichprobe für die interessierende Patientenpopulation repräsentativ sei. Eine Begründung dazu liegt jedoch nicht vor. Es ist unklar, inwieweit die Stichprobe repräsentativ ist, da die Zielpopulation bislang lediglich Patientinnen und Patienten umfasst, die an verschiedenen GMMG-Studien teilgenommen haben.

Es ist unklar, ob eine Erweiterung der Stichprobe im Register um Patientinnen und Patienten ohne vorherige Teilnahme an einer GMMG-Studie angedacht bzw. realisierbar ist. Somit ist unklar, ob sich das GMMG Follow-up-Register als primäre Datenquelle für die AbD eignet.

Sofern die Erweiterung möglich ist, muss sichergestellt sein, dass die Stichprobe repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation ist. Zudem ist eine deutliche Erhöhung der Patientenzahl notwendig, um eine ausreichende Rekrutierung (geschätzte benötigte Patientenzahl je nach Szenario 100 bis 2392; siehe Abschnitt 5.5.2) zu gewährleisten. Sofern die benötigte Patientenzahl nicht zeitnah erreicht werden kann, ist die Erweiterung um Daten weiterer Register zu prüfen (siehe Abschnitt 5.5.1.2).

Einheitliche Erhebungs- und Meldezeitpunkte

Die Erhebung im Register erfolgt bis zur ersten Krankheitsprogression halbjährlich. Danach erfolgt jährlich eine Follow-up-Dokumentation.

Für die Durchführung der AbD und zur Generierung aussagekräftiger Daten über den Verlauf der Erkrankung unter Therapie ist es notwendig, die Erhebungs- und Meldezeitpunkte zu vereinheitlichen. Erhebungen sollten mehrfach im Jahr, idealerweise gekoppelt an Visiten und damit in standardisierten Intervallen, erfolgen. Daher sollten weitere Erhebungszeitpunkte, insbesondere nach der ersten Krankheitsprogression, eingeführt werden. Die bereits bestehenden Erhebungszeitpunkte sollten um Erhebungen zu anderen relevanten Endpunkten beispielsweise UEs und patientenberichteten Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomen erweitert werden (siehe unten).

Erhebung patientenberichteter Endpunkte (Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Patientenberichtete Endpunkte (Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden derzeit nicht im GMMG Follow-up-Register erhoben. Die Registerbetreibenden geben jedoch an, dass die Erhebung ab 2025 geplant ist ohne die Angabe, welche Skalen / Erhebungsinstrumente dafür eingesetzt werden sollen. Für die AbD sollte das Register um die im Studienprotokoll der Registerstudie zu spezifizierenden PRO Instrumente erweitert werden, verbunden mit der Etablierung fester Erhebungszeitpunkte für diese und andere relevante Endpunkte.

Erhebung von UEs

UEs werden derzeit nicht systematisch im GMMG Follow-up-Register erhoben. Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Talquetamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die strukturierte und verpflichtende Erhebung von UEs jedoch erforderlich.

Für die AbD ist es daher erforderlich, dass das GMMG Follow-up-Register um die standardisierte Erhebung von UEs (siehe PICO-Schema) zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird. Idealerweise sollten die UEs mittels MedDRA kodiert werden.

Erhebung von Confoundern

Im GMMG Follow-up-Register werden als potenzielle Confounder laut Auskunft der Registerbetreibenden die Krankheitsdauer, die Krankheitsschwere, das Alter, die Komorbidität und das Internationales-Staging-System(ISS)-Stadium erfasst. Diese Confounder wurden nicht systematisch identifiziert.

Für die Durchführung eines nicht randomisierten Vergleichs ist es erforderlich, vorab die wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen. Eine vollständige Erhebung der relevanten Confounder ist daher in der geplanten Registerstudie zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.5.3).

Es ist daher erforderlich, vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des statistischen Analyseplans (SAP) der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung eines Expertenpanels zu klären, welche Confounder für den Vergleich von Talquetamab und der Vergleichstherapie in der für die AbD relevanten Fragestellung von Bedeutung sind und daher im Datensatz ergänzt werden müssen [2,36].

OSHO-Myelomregister

Das OSHO-Myelomregister ist als Indikationsregister auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V zu Talquetamab geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden.

Im Register werden bereits unter anderem Daten zur Diagnose, den im Therapieverlauf des multiplen Myeloms verabreichten Therapien und das jeweilige Ansprechen auf die Therapie erfasst. Somit ist die Abgrenzung der für die AbD relevante Patientengruppe möglich. Gemäß Aussage der Registerbetreibenden ist eine Erweiterung des Datensatzes grundsätzlich möglich.

Im Register erfolgt die Datenerhebung bei Beginn eines neuen Therapieelements, mindestens jedoch alle 6 Monate. Dabei wird der Beginn des Therapiezyklus exakt dokumentiert.

Die im OSHO-Myelomregister eingegebenen Daten werden durch das Studienleitzentrum auf Vollständigkeit, Plausibilität und Konsistenz überprüft. Zudem geben die Registerbetreibenden an, dass regelmäßig Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung durch die Dokumentarinnen und Dokumentare durchgeführt werden.

Im Hinblick auf eine AbD zu Talquetamab besteht noch Anpassungsbedarf, der vor der Nutzung des Registers als primäre Datenquelle für die AbD umgesetzt werden sollte. Die für die AbD erforderlichen Anpassungen werden nachfolgend beschrieben.

Vollzähligkeit

Aktuell sind insgesamt 985 Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom im Register dokumentiert, davon 113 mit mindestens 3 vorherigen Therapien. Obwohl die Therapielinien nach Angabe der Registerbetreibenden noch nicht ausgewertet wurden, gehen die Registerbetreibenden davon aus, dass die Mehrheit der erfassten Patientinnen und Patienten mit Vortherapien entsprechend der vorliegenden Fragestellung behandelt wurden. Die Registerbetreibenden geben zwar an, dass die Stichprobe für die interessierende Patientenpopulation repräsentativ sei, eine Begründung dazu liegt jedoch nicht vor. Es ist unklar, inwieweit die Stichprobe repräsentativ ist, da die Zielpopulation gemäß Registerprotokoll Patientinnen und Patienten umfasst, die im Hauptwirkungsbereich der OSHO diagnostiziert werden. Zudem ist nicht bekannt, wie viele Zentren welcher Versorgungsebenen am Register teilnehmen.

Für die AbD muss sichergestellt sein, dass die Stichprobe repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation ist. Zudem ist eine deutliche Erhöhung der Patientenzahl notwendig, um eine ausreichende Rekrutierung (geschätzte benötigte Patientenzahl je nach Szenario 100 bis 2392; siehe Abschnitt 5.5.2) zu gewährleisten. Sofern die benötigte Patientenzahl nicht zeitnah erreicht werden kann, ist die Erweiterung um Daten weiterer Register zu prüfen (siehe Abschnitt 5.5.1.2).

Erhebung patientenberichteter Endpunkte (Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Patientenberichtete Endpunkte (Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden derzeit nicht im OSHO-Myelomregister erhoben. Die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind jedoch für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von großer Bedeutung.

Für die AbD sollte das Register um die im Studienprotokoll der Registerstudie zu spezifizierenden PRO Instrumente erweitert werden, verbunden mit der Etablierung fester Erhebungszeitpunkte. Alternativ können die patientenberichteten Endpunkte außerhalb des Registers erhoben werden, sofern eine eindeutige Zuordnung der Daten zu den Patientinnen und Patienten gewährleistet wird und diese nach einem standardisierten Vorgehen erfolgt.

Erhebung von UEs

UEs werden derzeit nur teilweise systematisch im OSHO-Myelomregister erhoben. Es erfolgt eine Erhebung von UEs nach Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad III/IV. Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Talquetamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die strukturierte und verpflichtende Erhebung jeglicher UEs jedoch erforderlich.

Für die AbD ist es daher erforderlich, dass das OSHO-Myelomregister um die standardisierte Erhebung von UEs (siehe PICO-Schema) zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird. Idealerweise sollten die UEs mittels MedDRA kodiert werden.

Erhebung von Confoundern

Gemäß Angaben der Registerbetreibenden werden als potenzielle Confounder neben weiteren Daten Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Alter, Komorbidität, Zytogenetik, ISS-Stadium und Revised-ISS-Stadium erfasst. Diese Confounder wurden nicht systematisch identifiziert.

Wie oben bei der Beurteilung der Eignung des GMMG Follow-up-Registers beschrieben ist es für die Durchführung eines nicht randomisierten Vergleichs erforderlich, vorab die wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener

Form im Modell zu berücksichtigen. Eine vollständige Erhebung der relevanten Confounder ist daher in der geplanten Registerstudie zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.5.3).

Sicherstellung der Richtigkeit der Daten

Im Hinblick auf die Datenqualität werden die im OSHO-Myelomregister eingegebenen Daten durch das Studienleitzentrum auf Vollständigkeit, Plausibilität und Konsistenz überprüft.

Grundsätzlich stellt eine Standardisierung der Datenerhebung und Schulung der Dateneingebenden eine sinnvolle Kombination dar und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer hohen Datenqualität [2]. Die Registerbetreibenden geben an, dass regelmäßig Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung durch die Dokumentarinnen und Dokumentare durchgeführt werden.

Die Registerbetreibenden geben an, anlassbezogen eine Source Data Verification durchzuführen, weitere Angaben dazu liegen allerdings nicht vor. Wie beim MYRIAM-Register bereits beschrieben wäre zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze sinnvoll [2]. Die Überprüfung kann sich mit Blick auf die AbD auf die für die AbD relevanten Datenfelder beschränken. Eine solche Überprüfung sollte idealerweise vor Beginn der prospektiven Datenerhebung stattfinden, z. B. parallel zur Entwicklung des Protokolls und des SAP für die Registerstudie, da dann etwaige systematische Fehler vorab identifiziert und behoben werden können. Sollte dies nicht möglich sein, wäre eine Überprüfung parallel zur Datenerhebung sinnvoll, da damit die Qualität der später resultierenden Daten abgeschätzt werden kann.

Klinische Krebsregister Deutschland

Der Verbund der Klinischen Krebsregister umfasst prinzipiell alle Krebspatientinnen und -patienten in Deutschland und damit auch solche mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom ohne Beschränkung auf bestimmte Therapiearten. Die Eignung der Klinischen Krebsregister wurde bereits im Konzept einer AbD zu Brexucabtagen Autoleucel beim Mantelzelllymphom geprüft [35]. In dem Konzept wurde beschrieben, dass sich die Klinischen Krebsregister aufgrund des nicht ausreichenden Umfangs des gesetzlich festgelegten Basisdatensatzes als primäre Datenquelle nicht eignen. Der Basisdatensatz wurde seit der letzten Prüfung nicht angepasst, weshalb sich die Klinischen Krebsregister auch derzeit noch nicht als primäre Datenquelle zur Durchführung einer AbD zu Talquetamab eignen. Da teilweise noch eine heterogene Meldeaktivität auf Basis der Landeskrebsregister besteht liegen nicht immer Angaben zu Rezidiven oder zur Refraktärität vor (siehe Anhang F). Entsprechend lässt sich die interessierende Patientenpopulation voraussichtlich nicht vollständig abgrenzen. Darüber hinaus gibt es aufgrund der länderspezifischen Vorgaben keine einheitlichen Melde- bzw. Erhebungszeitpunkte. Dies erschwert die Zusammenführung

der Daten aus den jeweiligen Landesregistern, ist für die vorliegende seltene Erkrankung jedoch erforderlich, da sonst keine ausreichend große Fallzahl erreicht werden kann.

Darüber hinaus fehlen wesentliche Informationen zu potenziellen Confoundern und deren Identifikation. Daten zu patientenberichteten Endpunkten werden in der Regel nicht erhoben. Nebenwirkungsdaten werden zwar im Datensatz erfasst, nach Auskunft der Registerbetreibenden jedoch nicht systematisch gemeldet. Zwar liegen zu einzelnen Krebsentitäten spezifische Zusatzmodule vor, z. B. zu Brust- und Darmkrebs [37], für das multiple Myelom und für Lymphome allgemein gibt es jedoch kein solches Modul.

Positiv hervorzuheben ist, dass aufgrund der gesetzlichen Meldepflicht langfristig davon auszugehen ist, dass die Klinischen Krebsregister annähernd Vollzähligkeit für die onkologischen Erkrankungen erreichen werden. Zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten werden bereits die Standardisierung der Erhebung, Plausibilitätsprüfungen sowie IT-gestützte Prüfungen durchgeführt. Dies stellt eine sinnvolle Kombination dar. Für die Durchführung einer AbD sollten die Maßnahmen um eine Source Data Verification ergänzt werden. Auch wenn der onkologische Basisdatensatz derzeit noch nicht umfassend genug zur Durchführung einer AbD zu Talquetamab ist, werden bereits wichtige Informationen zur Erkrankung und zur Behandlung dokumentiert. So werden zu den systemischen Therapien beispielsweise das Regime, der Start und das Ende mit Nennung des Grundes für das Therapieende dokumentiert. Darüber hinaus ist auch die Dokumentation der Therapieplanung oder Therapieempfehlung durch die Tumorkonferenzen möglich [33].

Zusammenfassend ist der Verbund der Klinischen Krebsregister insbesondere aufgrund des eingeschränkten, nicht für das multiple Myelom spezifischen, gesetzlich festgelegten Basis-Datensatzes, sowie aufgrund der länderspezifischen Melde- und Erhebungszeitpunkte derzeit noch keine geeignete Primärdatenquelle für eine AbD zu Talquetamab.

Diese Beurteilung kann sich aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten langfristig ändern [38]. Denn dort ist beschrieben, dass „bis zum 31. Dezember 2024 ein Konzept zur Schaffung einer Plattform, die eine bundesweite anlassbezogene Datenzusammenführung und Analyse der Krebsregisterdaten aus den Ländern sowie eine Verknüpfung von Krebsregisterdaten mit anderen Daten ermöglicht und die klinisch-wissenschaftliche Auswertung der Krebsregisterdaten fördert“ erstellt werden soll.

5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V

5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Der Nutzen und Schaden von Talquetamab soll mit dem einer patientenindividuellen Therapie verglichen

werden. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage [2].

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Letzteres könnte sich z. B. ergeben, wenn für die Vergleichsgruppe auf (unzureichende) retrospektive Daten zurückgegriffen wird, während für den Wirkstoff qualitativ hochwertige prospektive Daten herangezogen werden.

5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung erscheint derzeit das MYRIAM-Register als die am besten geeignete primäre Datenquelle (siehe Abschnitt 5.4.3), sofern die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen Erweiterungen umgesetzt werden. Im Gegensatz zu den anderen identifizierten Registern werden im MYRIAM-Register beispielsweise bereits PROs erhoben und zudem sind Anpassungen am Register flexibel und zeitnah möglich. Daher wird empfohlen die AbD primär im MYRIAM-Register durchzuführen. Das OSHO-Myelomregister stellt ebenfalls eine potenziell geeignete Datenquelle dar, ebenso unter der Voraussetzung, dass die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen Erweiterungen umgesetzt werden. Für das GMMG Follow-up-Register ist unklar, ob eine Erweiterung der Stichprobe um Patientinnen und Patienten ohne vorherige Teilnahme an einer GMMG-Studie angedacht bzw. realisierbar ist. Somit ist unklar, ob sich das Register als primäre Datenquelle für die AbD eignet. Sofern die Erweiterung möglich ist, stellt auch das GMMG Follow-up-Register eine potenziell geeignete Datenquelle dar, vorausgesetzt, die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen Erweiterungen werden umgesetzt.

Sowohl beim MYRIAM-Register als auch beim OSHO-Myelomregister und GMMG Follow-up-Register ist die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation aktuell zu gering, um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten.

Der Verbund der Klinischen Krebsregister könnte langfristig die primäre Datenquelle zur Durchführung einer AbD zu Talquetamab darstellen. Voraussetzung dafür ist insbesondere, dass die im Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten vorgesehene Plattform auch kurzfristige Datensatzanpassungen und -erweiterungen ermöglichen wird, sofern dies fragestellungsspezifisch erforderlich ist und die notwendigen Daten nicht durch Zusammenführung mit anderen Datenquellen in ausreichender Qualität (Vollständigkeit und Richtigkeit) erhalten werden können. Bei einer seltenen Erkrankung wie im vorliegenden Fall

dürfte sich diese Anpassung zudem nicht auf einzelne Landesregister, Zentren oder Versorgungsebenen beschränken, da für die AbD je nach Szenario nahezu eine Vollzähligkeit der Patientinnen und Patienten erreicht werden muss (siehe Abschnitt 5.5.2).

Einbindung weiterer Register

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden.

Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

Für die vorliegende Fragestellung wurden mehrere bestehende Register identifiziert, die sich als potenzielle Datenquelle für die AbD eignen. In keinem der Register ist die Anzahl der interessierenden Patientinnen und Patienten derzeit ausreichend.

Sofern die benötigte Patientenzahl in dem als primäre Datenquelle herangezogenen Register nicht zeitnah erreicht werden kann, ist die Erweiterung um Daten der anderen Register zu prüfen. Dabei muss über geeignete Maßnahmen sichergestellt werden, dass keine Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten erfolgt.

Datenerhebung und Datenauswertung

Ausgangspunkt für die Datenerhebung und Datenauswertung sollten auch für Register, die als zusätzliche Datenquellen herangezogen werden, das finalisierte Protokoll und der finalisierte SAP für die Registerstudie zum Zwecke der AbD sein.

Dies umfasst insbesondere

- die im Register erhobenen Daten (Basisdaten, Endpunkte, Confounder) einschließlich der Erhebungszeitpunkte,
- die allgemeinen und spezifischen Qualitätskriterien für Register einschließlich Schulung, Plausibilisierung und Queries zur Erreichung einer hohen Datenqualität,
- etwaige Einschlusskriterien für die rekrutierenden Zentren sowie
- die Möglichkeit einer zeitnahen und den Vorgaben des SAP folgenden Auswertung der Daten.

Um die Einbindung internationaler Register zu erleichtern, kann auf die Übermittlung von Individualdaten aus diesen Registern verzichtet werden. Stattdessen können die Auswertungen aus unterschiedlichen Registern metaanalytisch zusammengefasst werden [39]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die AbD durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragestellung(en) der AbD (Vergleich von Talquetamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Talquetamab) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung erscheint es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Maelstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog für prospektive Daten anzuwenden [40].

5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Unter der Annahme, dass das MYRIAM-Register nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, werden nachfolgend allgemeine Aspekte beschrieben, die bei einer Planung einer AbD für Talquetamab beachtet werden sollten.

Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Die Dauer der AbD umfasst 2 Aspekte. Zum einen geht es um die Dauer der Beobachtung der einzelnen Patientinnen und Patienten, die sicherstellen soll, dass relevante Merkmale in der vorliegenden Indikation und Anwendungssituation beurteilt werden können. Dies umfasst z. B. eine verlängerte Überlebenszeit sowie die Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität während und nach der jeweiligen Therapie. Zum anderen geht es um die generelle Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die notwendig ist, um genügend Patientinnen und Patienten (die notwendige Fallzahl) bzw. Ereignisse (die notwendige Ereigniszahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln.

Die Anforderung an die patientenbezogene Beobachtungsdauer hängt von der jeweiligen Fragestellung ab, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll. In der vorliegenden Fragestellung ist das vorrangige Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie MonumentAL-1 zu Talquetamab in der Nutzenbewertung [17] ist davon auszugehen, dass 77,0 % (ohne vorherige T-Zell-Redirektionstherapie) bzw. 59,6 % (mit vorheriger T-Zell-Redirektionstherapie) der Patientinnen und Patienten nach 12 Monaten noch leben. Die mediane Beobachtungszeit betrug, je nach Kohorte, 12,7 Monate bzw. 18,8 Monate. Die mediane Überlebenszeit wurde

im aktuell vorliegenden Datenschnitt für keine der Kohorten erreicht. Für die Vergleichstherapien weisen die Patientinnen und Patienten, die zuvor überwiegend bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, in den Studien von Mateos 2022 [5] und Gandhi 2019 [41] mediane Überlebenszeiten von 12,4 Monaten bzw. 8,6 Monaten auf. Es ist davon auszugehen, dass nach einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten ein deutlicher Effekt auf das Gesamtüberleben zu erkennen ist. Zur Beobachtung möglicher Effekte auf das Gesamtüberleben sollten die Patientinnen und Patienten daher bei der anwendungsbegleitenden Datenerhebung mindestens 24 Monate nachbeobachtet werden.

Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Da für die AbD die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko [RR] von 5 bis 10 [42]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 z. B. bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

Annahmen für die Schätzungen zum Umfang der AbD

Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, wird eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt Gesamtüberleben für einen Vergleich von Talquetamab gegenüber der Vergleichstherapie vorgenommen. Dazu werden die Annahmen für die Intervention aus den in der Nutzenbewertung zu Talquetamab vorgelegten Ergebnissen der pivotalen Studie MonumenTAL-1 abgeleitet. Für die Vergleichstherapie werden orientierend die Publikationen von Mateos 2022 [5] und Gandhi 2019 [41] berücksichtigt, da die Patientinnen und Patienten überwiegend Therapien erhielten, die seitens G-BA bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Auswahl benannt wurden.

Intervention

In der Studie MonumenTAL-1 lag der Anteil an verstorbenen Patientinnen und Patienten nach einer Therapie mit Talquetamab zu Monat 12 bei ca. 25 %. In der Studie waren sowohl Patientinnen und Patienten ohne als auch mit vorheriger T-Zell-Redirektionstherapie

eingeschlossen. Aufgrund der mit Unsicherheiten behafteten Kaplan-Meier-Schätzung werden für Talquetamab Ereignisanteile von 20 %, 25 % und 30 % zu Monat 12 herangezogen. Bei einer geplanten Beobachtungsdauer von 24 Monaten ergeben sich, unter Annahme exponentialverteilter Lebensdauern, aus den beschriebenen Ereignisanteilen extrapolierte Ereignisanteile von 35 %, 45 % und 50 % zu Monat 24.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Studie Mateos 2022 wurden Patientinnen und Patienten beobachtet, die zum überwiegenden Teil mindestens 3 vorherige Therapielinien (darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper) erhalten hatten oder deren Erkrankung refraktär bei Therapie mit einem Proteasom-inhibitor und einem immunmodulatorischen Wirkstoff waren.

In der Studie von Gandhi 2019 wurden Patientinnen und Patienten beobachtet, deren Erkrankung refraktär auf die Behandlung mit einem Anti-CD38-Antikörper waren. Es werden unter anderem Ergebnisse zu 3 Teilpopulationen dargestellt: nicht tripel-refraktär, tripel- und quad-refraktär und penta-refraktär. Da > 90 % aller Patientinnen und Patienten als vorherige Therapie mindestens einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper erhalten haben, werden die Ergebnisse der 3 Populationen für die orientierende Fallzahlschätzung berücksichtigt.

Aus Mateos 2022 ergibt sich ein Anteil an verstorbenen Patientinnen und Patienten zu Monat 10 von ca. 40 %. In Gandhi 2019 liegen die Anteile an verstorbenen Patientinnen und Patienten zu Monat 10 bei etwa 75 % (penta-refraktär), 50 % (tripel-refraktär) und 45 % (nicht tripel-refraktär). Daraus ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Anteil an verstorbenen Patientinnen und Patienten zu Monat 10 von ca. 55 %.

Aufgrund der mit Unsicherheiten behafteten Kaplan-Meier-Schätzung ergibt sich aus den Angaben beider Studien eine Spannweite der Ereignisanteile zu Monat 10 von 40 % bis 60 %. Bei einer geplanten Beobachtungsdauer von 24 Monaten ergeben sich, unter Annahme exponentialverteilter Lebensdauern, aus den beschriebenen Ereignisanteilen extrapolierte Ereignisanteile von 70 % bis 90 % zu Monat 24.

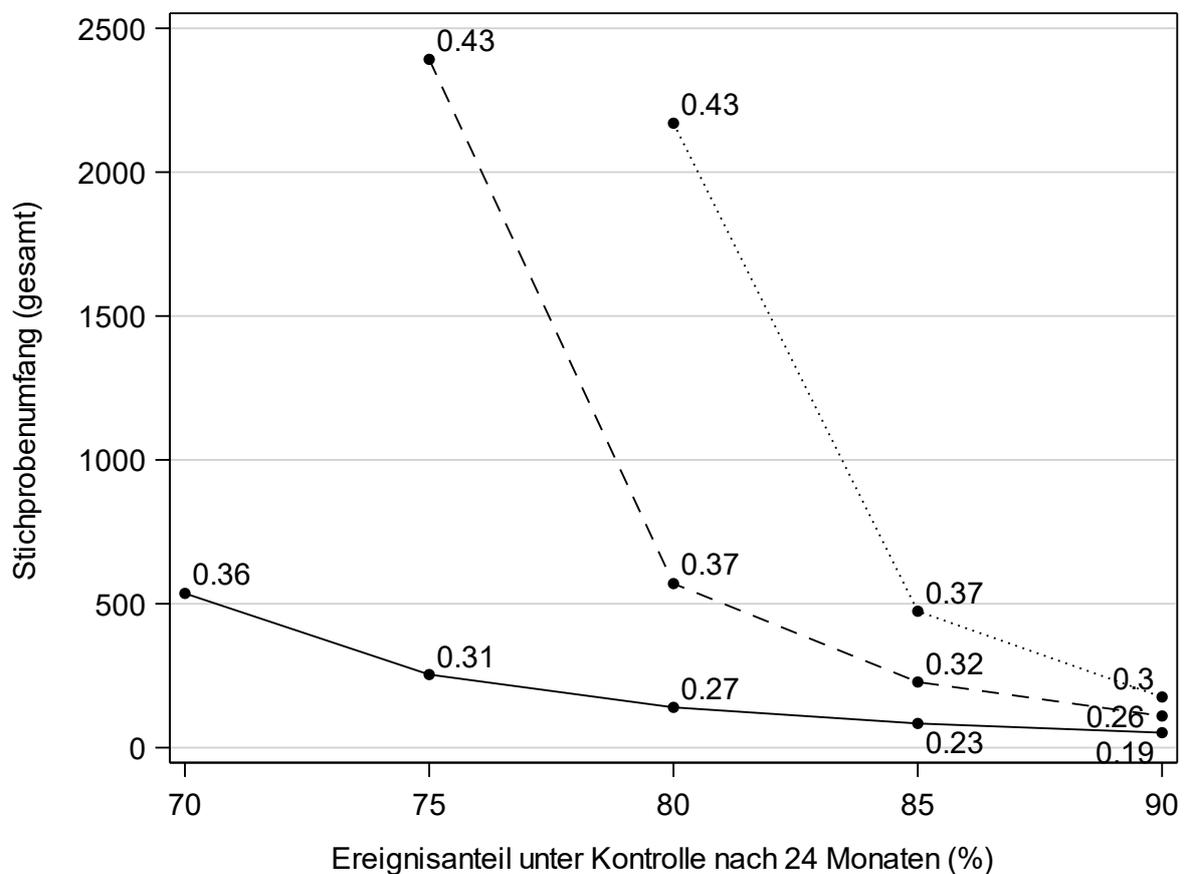
Eine Unsicherheit ergibt sich aus dem noch unklaren Stellenwert der Therapie mit Talquetamab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es wird daher im Folgenden von einem Rekrutierungsverhältnis von 1:1 ausgegangen.

Schätzungen zum Umfang der AbD

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Schätzungen für die oben genannten verschiedenen Szenarien bei einer 1:1-Verteilung zwischen der Intervention und der Vergleichstherapie beschrieben.

Angenommen werden weiterhin übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 2,5\%$, 1-seitiger Test) und die Power (mindestens 80%), sowie eine verschobene Nullhypothese (Hazard Ratio [HR] = $0,5$). Zusätzlich wird eine Beobachtungsdauer von 24 Monaten angenommen. Die Schätzungen zum Umfang der AbD wurden mittels SAS (9.4), unter Verwendung von Chow 2007 [43] durchgeführt. Das statistische Modell zur Schätzung der benötigten Fallzahlen beruht auf den Annahmen exponentialverteilter Lebensdauern und proportionaler Hazards.

Die folgende Abbildung 1 zeigt die für den Nachweis eines Vorteils von Talquetamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie benötigten Stichprobengrößen (siehe auch Anhang H).



Geschätzte Ereignisanteile unter der Intervention nach 24 Monaten von 35 % (durchgezogene Linie), 45 % (gestrichelte Linie) und 50 % (gepunktete Linie). Signifikanzniveau $\alpha = 2,5\%$, Power mindestens 80% , verschobene Nullhypothese HR = $0,5$, 24-monatige Beobachtungszeit. Zahlen an den Datenpunkten entsprechen dem sich jeweils ergebenden HR

Abbildung 1: Stichprobengröße bei einem Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1

In fast allen dargestellten Szenarien liegen die benötigten Stichprobengrößen unter 600 Patientinnen und Patienten, in der Mehrzahl sogar unter 300 Patientinnen und Patienten. Nur in 2 Szenarien ergeben sich deutlich höhere benötigte Fallzahlen. Bei Ereignisanteilen nach 24 Monaten von 45 % unter der Intervention und 85 % unter der Vergleichstherapie (HR = $0,32$)

werden beispielsweise 228 Patientinnen und Patienten benötigt, um einen Vorteil von Talquetamab zu zeigen. Bei gleichem Ereignisanteil unter der Vergleichstherapie und einem Ereignisanteil von 35 % unter der Intervention (HR = 0,23) sind es hingegen nur 84 Patientinnen und Patienten.

Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Talquetamab ist eine jährliche Anzahl von 1210 bis 1310 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu erwarten [4]. Aufgrund der Unsicherheit in den zugrunde liegenden Annahmen ist die Spanne der benötigten Patientenzahlen sehr groß. Bei einer Rekrutierungszeit von 2 Jahren ist die AbD jedoch für die im Anhang H dargestellten Schätzungen auf Basis der Anzahl der Patientinnen und Patienten im für die vorliegende Fragestellung relevanten Anwendungsgebiet realistisch durchführbar.

In den oben beschriebenen Szenarien werden teilweise weit unter 100 Patientinnen und Patienten benötigt. Dabei ist aber zu beachten, dass sich aus der Notwendigkeit einer Adjustierung für Confounder in der Auswertung einer AbD die Anforderung eines ausreichenden Stichprobenumfangs ergibt [2]. In der Regel kann bei weniger als 100 Patientinnen und Patienten keine adäquate Confounderkontrolle durchgeführt werden. Für die Durchführung der AbD sind somit ungeachtet einiger Szenarien der orientierenden Fallzahlschätzung mindestens 100 Patientinnen und Patienten notwendig, wobei sich die Fallzahl abhängig von der Anzahl relevanter Confounder entsprechend erhöhen kann.

In keinem der in Abschnitt 5.4.3 beurteilten Register ist die Anzahl der interessierenden Patientinnen und Patienten derzeit ausreichend. Je nach Szenario müssen die Patientenzahlen deutlich erhöht werden. Dabei sollte zunächst eine Erhöhung der Patientenzahlen im MYRIAM-Register angestrebt werden. Sofern die benötigte Patientenzahl nicht zeitnah erreicht werden kann, ist die Erweiterung um Daten weiterer Register zu prüfen (siehe Abschnitt 5.5.1.2).

5.5.3 Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 (Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben [2].

Erstellung eines SAP

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Talquetamab soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [44]. Dazu gehört ein detaillierter SAP, in dem insbesondere vorab festgelegt wird,

- welche statistischen Methoden und Modelle zur Anwendung kommen,
- welche Verfahren und Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung verwendet werden,
- in welchem Umfang und aus welchen Gründen fehlende Daten zu erwarten sind,
- welche Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten getroffen werden,
- welche Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten gewählt werden,
- wie mit unplausiblen Daten und Ausreißern umgegangen wird und
- mit welchen Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse überprüft wird.

Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es, unabhängig von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [45-47],

- vorab alle wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen,
- diese wichtigen Confounder in der Registerstudie vollständig zu erheben,
- die Registerstudie mit einem ausreichenden Stichprobenumfang zu planen, um auch alle wichtigen Confounder modellmäßig verarbeiten zu können,
- das kausale Modell exakt zu beschreiben, z. B. mithilfe kausaler Grafiken,
- die Annahmen des kausalen Modells darzustellen und
- fundiert, z. B. anhand wissenschaftlicher Literatur, zu begründen, warum diese Annahmen im konkreten Anwendungsfall zu rechtfertigen sind.

Falls einer oder mehrere dieser wichtigen Confounder im Datenbestand nicht enthalten sind, sollten diese ergänzt werden, da sonst die Auswertungsergebnisse potenziell nicht für eine Nutzenbewertung geeignet sind.

Die für die Fragestellungen der AbD relevanten Confounder sollten vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [2,36]. Ein entsprechendes Vorgehen ist in Pufulete 2022 beschrieben [36]. Die sich daraus für die potenziell geeigneten Indikationsregister ergebenden Konsequenzen sind in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben.

Der minimal benötigte Stichprobenumfang hängt, wie oben angegeben, auch von der Zahl der Confounder ab, für die im Modell adjustiert werden soll. Als Anhaltspunkt sind in der Literatur

für Regressionsanalysen bei stetigen Daten mindestens 10 Personen pro Confounder erforderlich [48], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [49]. Auf Basis des in Abschnitt 5.5.2 beschriebenen Umfangs der Datenerhebung ist zu erwarten, dass Fallzahl und Ereigniszahl für eine angemessene Confounderadjustierung ausreichend groß sein werden.

Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode aufgrund der in A19-43 beschriebenen Eigenschaften im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten [2].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Talquetamab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.
- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity Score Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von Patientinnen und Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des Propensity Scores) und die Methodik zur Adjustierung beeinflusst werden. Die sich ausreichend überlappende und ausreichend balancierte Patientenpopulation ist letztlich diejenige Population, für die die geschätzten Effekte unter Anwendung des Propensity Scores gelten. Daher ist diese Population genau zu beschreiben und es ist zu untersuchen, ob diese die für die ursprüngliche Fragestellung gewählte Population ausreichend abbildet.
- Welche Methode im vorliegenden Anwendungsfall die am besten geeignete ist, lässt sich vermutlich erst anhand der konkreten Datensituation entscheiden, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können [50]. Allerdings kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden. Dazu gehören z. B. das notwendige Mindestmaß der Überlappung und der Balanciertheit. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Propensity-Score-Methoden durchgeführt werden, sofern diese ebenfalls das notwendige Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit erfüllen.
- Es besteht die Möglichkeit, dass kein Propensity-Score-Verfahren gefunden werden kann, mit dem eine ausreichende Überlappung und eine ausreichende Balanciertheit der zu vergleichenden Gruppen erreicht werden kann. In einem solchen Fall ist der Versuch einer Effektschätzung mithilfe von Propensity Scores – oder auch anderen

Regressionsmodellen – nicht sinnvoll. Die Fragestellung muss dann überdacht werden. Ggf. muss dabei festgestellt werden, dass der Datensatz für die geplante Analyse (d. h. im vorliegenden Fall die [Teil-]Fragestellung der AbD) nicht geeignet ist [51].

Berücksichtigung „historischer“ Daten zur Vergleichstherapie

Wie in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben, ist aufgrund des bisherigen Dokumentationsumfangs in den potenziell geeigneten Indikationsregistern nicht davon auszugehen, dass „historische“ Daten in ausreichender Qualität vorliegen. Die AbD zu Talquetamab sollte daher ausschließlich mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern

Wie in Abschnitt 5.5.1.2 beschrieben, sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt für die Einbindung weiterer Register darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich.

Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die in diesem Abschnitt beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

6 Fazit

Das Konzept zur AbD für Talquetamab hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehreseitige Tabelle)

P(opulation)	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom ^a , die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
I(ntervention)	Talquetamab
C(omparison)	<p>Eine patientenindividuelle Therapie^b unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib Monotherapie ▪ Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin ▪ Bortezomib + Dexamethason ▪ Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Carfilzomib + Dexamethason ▪ Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason ▪ Daratumumab Monotherapie ▪ Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Lenalidomid + Dexamethason ▪ Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason ▪ Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason ▪ Pomalidomid + Dexamethason ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison ▪ Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Best Supportive Care^c <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p>

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehreseitige Tabelle)

O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads)
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>c. Als Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome</p>	

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Talquetamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das MYRIAM-Register kann potenziell als primäre Datenquelle für die AbD dienen, sofern die bestehenden Limitationen behoben werden. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (Erfassung jeglicher UEs) sowie der Erhebungsstruktur (verpflichtende Erhebung der relevanten Daten) erforderlich. Alternativ stellt das OSHO-Myelomregister ebenfalls eine potenziell geeignete Datenquellen dar, sofern die jeweils beschriebenen Erweiterungen umgesetzt werden. Für das GMMG Follow-up-Register ist unklar, ob sich das Register als primäre Datenquelle für die AbD eignet.
- Die AbD zu Talquetamab sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 24 Monate

- Die Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße sind mit Unsicherheiten behaftet. Für die Durchführbarkeit der AbD wird die Patientenzahl auf 100 bis 2392 geschätzt. In fast allen dargestellten Szenarien liegen die benötigten Stichprobengrößen unter 600 Patientinnen und Patienten, in der Mehrzahl sogar unter 300 Patientinnen und Patienten.
- Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Talquetamab ist eine jährliche Anzahl von circa 1210 bis 1310 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu erwarten. Eine Erweiterung des MYIRAM-Registers um Daten weiterer Patientinnen und Patienten oder ggf. anderer Register (z. B. GMMG Follow-up-Register oder OSHO-Myelomregister) sollte geprüft werden.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend präspezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [52]. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit ein ausreichend großer Effekt beobachtet werden kann. Auf Basis der vorliegenden Daten können die Effektgrößen nicht sicher abgeschätzt werden. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

7 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Talquetamab (rezidiertes und refraktäres multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) [online]. 2023 [Zugriff: 18.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6235/2023-10-19_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Talquetamab_2023-AbD-005.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünftes Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Talquetamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) [online]. 2024 [Zugriff: 08.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6497/2024-03-07_AM-RL-XII_Talquetamab_D-981.pdf.
5. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2022; 36(5): 1371-1376. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01531-2>.
6. Janssen Pharmaceutica, Belgium. A Study of Real-Life Current Standards of Care in Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (MoMMent) [online]. 2024 [Zugriff: 10.05.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05160584>.
7. European Medicines Agency. Talvey; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 18.01.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf.

8. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom [online]. 2022 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.
9. Wörmann B, Driessen C, Einsele H et al. Multiples Myelom; Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2018 [Zugriff: 18.01.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@pdf-latest?filename=multiples-myelom.pdf>.
10. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†). Ann Oncol 2021; 32(3): 309-322. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>.
11. Janssen. TALVEY Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. European Medicines Agency. Talquetamab; European Union Risk Management Plan [online]. 2023 [Zugriff: 18.01.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/talvey-epar-risk-management-plan_en.pdf.
13. Food and Drug Administration. BLA 761342; BLA ACCELERATED APPROVAL [online]. 2023 [Zugriff: 18.01.2024]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2023/761342Orig1s000ltr.pdf.
14. Food and Drug Administration. Postmarket Requirements and Commitments [online]. [Zugriff: 18.01.2024]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>.
15. Janssen Research Development. A Study of Talquetamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MonumenTAL-1) [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04634552>.
16. Janssen Research Development. Dose Escalation Study of Talquetamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MonumenTAL-1) [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03399799>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Talquetamab [online]. 2023 [Zugriff: 18.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7005/2023-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Talquetamab_D-981.pdf.

18. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387(24): 2232-2244. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204591>.
19. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Study of Talquetamab for People With Multiple Myeloma Who Have Received BCMA CAR T-Cell Therapy [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06066346>.
20. Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit; Anhnag M; Registerdatenbank [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/REG-GUT-2021-Anhang-M_Registerdatenbank_2021-10-29.xlsx.
21. Bittrich M, Rasche L, Kortüm M et al. Translationale klinische Tumordatenbank am Universitätsklinikum Würzburg [online]. [Zugriff: 15.03.2022]. URL: https://www.med.uni-wuerzburg.de/fileadmin/EXT00292/user_upload/x_DOWNLOADS/Allgem_CCC/TumordatenbankA520c.pdf.
22. European Society for Blood and Marrow Transplantation. The EBMT Patient Registry [online]. [Zugriff: 14.02.2022]. URL: <https://www.ebmt.org/ebmt-patient-registry>.
23. Zentrales Knochenmarkspenderregister Deutschland. DRST Deutsches Register für Stammzelltransplantation [online]. [Zugriff: 08.03.2022]. URL: <https://www.zkrd.de/glossarliste/drst-deutsches-register-fuer-stammzelltransplantation-german-registry-for-stem-cell-transplantation/>.
24. iOMEDICO. Myeloma Registry Platform (MYRIAM) [online]. 2022 [Zugriff: 05.04.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03308474>.
25. iOMEDICO. Clinical research platform for molecular testing, treatment and outcome of patients with Multiple Myeloma (Myeloma Registry Platform; MYRIAM) [online]. 2017 [Zugriff: 05.04.2023]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/awb/nis-0401-0500/0411-beoplan.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
26. Knauf W, Engelhardt M, Lipke J et al. Prospektive, Intersektorale klinische Registerplattform MYRIAM; Untersuchung von Behandlungsrealität, Wirksamkeit und Erkrankungsverlauf von Patienten mit Multiplem Myelom in Deutschland [online]. 2018 [Zugriff: 17.03.2022]. URL: https://iomedico.com/wp-content/uploads/2019/03/iOMEDICO_MYRIAM_DGHO2018.pdf.
27. Engelhardt M, Knauf W, Lipke J et al. Changes in treatment of patients with multiple myeloma in Germany - results from the MYRIAM registry. *Oncol Res Treat* 2020; 43(Suppl 4): 108. <https://doi.org/10.1159/000510995>.

28. German Speaking Myeloma Multicenter Group. Forschung und Wissenschaft [online]. [Zugriff: 05.04.2023]. URL: <https://gmmg.info/forschung-und-wissenschaft/>.
29. Universitätsklinikum Rostock. Working Party Multiples Myelom OSHO-Myelomregister [online]. 2021 [Zugriff: 05.04.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00021041>.
30. Universitätsklinikum Rostock. OSHO-Myelomregister [online]. [Zugriff: 05.04.2023]. URL: https://lymphome.de/studien/multiples-myelom-plasmozytom/detail?tx_lymphome_trials%5Baction%5D=show&tx_lymphome_trials%5Bcontroller%5D=Trials&tx_lymphome_trials%5Btrial%5D=413&cHash=67290c58276a5ad16dfefe71b1eaf364#.
31. Plattform § 65c [online]. [Zugriff: 19.01.2024]. URL: <https://plattform65c.de/>.
32. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Forschung mit Krebsregisterdaten [online]. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Krebsregistrierung/.
33. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung; aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [online]. 2021 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://www.basisdatensatz.de/download/Basisdatensatz12.7.pdf>.
34. Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz - KFRG) [online]. 2013 [Zugriff: 19.01.2024]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl113s0617.pdf.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Brexucabtagen autoleucel; Rapid Report [online]. 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-130_anwendungsbegleitende-datenerhebung-brexucabtagen-autoleucel_rapid-report_v1-0.pdf.
36. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.
37. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Einheitlicher onkologischer Basisdatensatz - Module [online]. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://basisdatensatz.de/module>.

38. Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten [online]. 2021 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl121s3890.pdf.
39. Scotti L, Rea F, Corrao G. One-stage and two-stage meta-analysis of individual participant data led to consistent summarized evidence: lessons learned from combining multiple databases. *J Clin Epidemiol* 2018; 95: 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.020>.
40. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. *Int J Epidemiol* 2017; 46(1): 103-105. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw075>.
41. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 2019; 33(9): 2266-2275. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0435-7>.
42. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
43. Chow SC, Wang H, Shao J. *Sample Size Calculations in Clinical Research; Second Edition*. New York: Chapman and Hall; 2007.
44. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med* 2007; 26(1): 20-36. <https://doi.org/10.1002/sim.2739>.
45. Berger ML, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. *Value Health* 2009; 12(8): 1044-1052. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.
46. Cox E, Martin BC, Van Staa T et al. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part II. *Value Health* 2009; 12(8): 1053-1061. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.

47. Johnson ML, Crown W, Martin BC et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part III. *Value Health* 2009; 12(8): 1062-1073. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x>.
48. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
49. Peduzzi P, Concato J, Kemper E et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(12): 1373-1379. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
50. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: l5657. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5657>.
51. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46(3): 399-424. <https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.
52. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2020.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung

Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung (mehrseitige Tabelle)

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
Übersichten von Registern		
Verzeichnis der medizinischen Register in Deutschland https://registersuche.bqs.de	04.04.2023	Suchbegriff: Myelom
Orphanet https://www.orpha.net/	04.04.2023	Suche unter Forschungsergebnisse und Register / Biobank: Suchbegriff: multiples Myelom
EnCEPP http://www.encepp.eu	04.04.2023	Type of resource: data source Suchbegriff: myeloma
IRDiRC https://irdirc.org/	04.04.2023	IRDiRC Regonized Resources: Browsen der Website Suchbegriff: myeloma
Weitere indikationsspezifische Portale		
DSMM https://lymphome.de/dsмм/	04.04.2023	Browsen der Website
GMMG-Studiengruppe https://gmmg.info/	04.04.2023	Browsen der Website
Ausgewählte Websites		
Google https://www.google.de/	04.04.2023	Suchbegriffe: myeloma AND registry; myelom AND register
Bibliografische Datenbanken		
MEDLINE	31.03.2023	Suchstrategie siehe Anhang B
Studienregister		
ClinicalTrials.gov	31.03.2023	Suchstrategie siehe Anhang B
Deutsches Register Klinischer Studien	31.03.2023	Suchstrategie siehe Anhang B

Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung (mehrseitige Tabelle)

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
Expertenbefragung		
GMMG Follow-up-Register	05.04.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären und Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten. Jedoch stand bis zur Finalisierung des vorliegenden Berichtes noch eine Antwort aus.
Studienzentrale des Universitätsklinikums Erlangen	13.04.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären und Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten.
DSMM	14.03.2022	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten.
Heidelberger Myelomregister	09.03.2022	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären und Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten.
OSHO-Myelomregister	09.03.2022	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären und Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten.
DSMM: Deutsche Studiengruppe multiples Myelom; EnCEPP: European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance; GMMG: German Speaking Myeloma Multicenter Group; IRDiRC: International Rare Diseases Research Consortium		

Anhang B Suchstrategien

Bibliografische Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to March 30, 2023

#	Searches
1	Multiple Myeloma/
2	myeloma*.ti,ab.
3	or/1-2
4	*Registries/
5	(registry or registries).ti,ab.
6	or/4-5
7	3 and 6
8	remove duplicates from 7
9	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
10	hi.fs. or case report.mp.
11	or/9-10
12	((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.
13	8 not (11 or 12)
14	Cochrane database of systematic reviews.jn.
15	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
16	meta analysis.pt.
17	or/14-16
18	7 and 17
19	13 or 18
20	19 and 20150101:3000.(dt).

Studienregister

Suche nach Indikationsregistern

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
AREA[PatientRegistry] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Yes" AND AREA[StudyType] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Observational" AND AREA[ConditionSearch] multiple myeloma

2. DRKS

Anbieter: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

- URL: <https://drks.de/search/de>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
register AND myelom
C90

Suche nach Studien zu Talquetamab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
talquetamab OR JNJ-64407564

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
talquetamab* OR JNJ-64407564 OR JNJ64407564 OR (JNJ 64407564)

3. Clinical Trials Information System

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms:)

Suchstrategie

talquetamab, JNJ-64407564, JNJ64407564, JNJ 64407564
--

4. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialssearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

talquetamab OR JNJ-64407564 OR JNJ64407564 OR JNJ 64407564
--

Anhang C Rückmeldung zum MYRIAM-Register

Im Folgenden ist der von den Registerbetreibenden ausgefüllte Fragebogen zum MYRIAM-Register dargestellt.

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für Talquetamab beauftragt worden. Der Auftrag bezieht sich, entsprechend der Zulassung, auf die Anwendung von Talquetamab als Monotherapie. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“.

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch als primäre Datenquelle für die AbD zu Talquetamab geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen autoleucel (Indikation Mantelzelllymphom) in der Zusammenfassenden Dokumentation unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/5540/>.

Möglichkeit zur Vereinfachung

Sofern sich die Antworten aus vorhandenen Dokumenten (z. B. Registerprotokoll, Datenplan, Kodiermanual, Publikationen) ergeben, bitten wir Sie, uns diese oder einen Link darauf zur Verfügung zu stellen und im Antwortfeld einfach mit einem Kürzel für das Dokument und einer Angabe von Abschnitt/Seitenzahl darauf zu verweisen. In unserem Bericht an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) können aus von Ihnen überlassenen, nicht veröffentlichten Dokumenten extrahierte Informationen enthalten sein, nicht aber die Dokumente oder Teile davon selbst.

Bitte kreuzen Sie nachfolgend die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein. Erläutern Sie Ihre Antworten gerne an der jeweiligen Stelle formlos, wenn das aus Ihrer Sicht für das Verständnis jeweils erforderlich ist.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lässt sich in Ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation, unabhängig von der tatsächlich verabreichten Therapie eindeutig abgrenzen?

nein ja

Falls nein, welche Informationen fehlen, und ist geplant, diese unabhängig von der tatsächlichen Therapie zu ergänzen (ggf. ab wann)?

2. Welche Definitionen werden in ihrem Patientenregister verwendet:

- a) für ein rezidiertes multiples Myelom?

Für die Dokumentation werden den Zentren keine Vorgaben gemacht, der Krankheitsverlauf wird mit allen Details dokumentiert.

Für Analysen werden die Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) verwendet: als rezidiert gilt ein Multiples Myelom wenn der Progress mehr als 6 Monate nach dem Ende der letzten Therapie auftritt.

- b) für ein refraktäres multiples Myelom?

Siehe Hinweise zum rezidierten Myelom. Nach dem IMWG-Kriterien gilt ein MM als refraktär, wenn der Progress unter Therapie oder früher als 6 Monate nach Ende der Therapie auftritt.

3. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Therapien mit Talquetamab dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

4. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation alternative Therapien zur Therapie mit Talquetamab dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

5. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf des multiplen Myeloms bereits erhalten haben?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird (z.B. Wirkstoff, Therapiebeginn, Dosis):

Erfasst werden alle verabreichten Medikamente zur Therapie des Multiplen Myeloms mit Datum der ersten und letzten Applikation, Dosis, Applikationstage pro Zyklus, Anzahl Zyklen, Zykluslänge.

6. Werden die Gründe für die gewählte Therapie und etwaige Therapiewechsel aufgeführt (z. B. Symptomatik, Nebenwirkungen der vorhergehenden Therapie)?

nein ja

Es werden Entscheidungsfaktoren für jede Therapie(linie) aus dem vordefinierten Katalog von möglichen Gründen abgefragt sowie der Grund für das Ende der jeweiligen Therapie(linie), z.B. Progression oder Toxizität. Daraus ist ableitbar, ob eine Therapie wegen Toxizität gewechselt wurde oder geplant beendet wurde und nach Progress eine neue Therapie begonnen. Der Fragekatalog für Entscheidungsfaktoren ist auf weitere/andere Faktoren anpassbar.

7. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch Therapien zu Begleiterkrankungen dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

Es werden aktuell alle Begleiterkrankungen bei Therapiebeginn sowie ausgewählte Supportivtherapien (Osteoprotektive Therapien, Thromboseprophylaxe, Infektprophylaxe, Immunglobuline) erfasst.

Prinzipiell könnten alle Begleitmedikationen für alle Begleiterkrankungen dokumentiert werden. Der eCRF-Baustein ist vorhanden. Das eCRF ist modular und flexibel ergänzbar.

8. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation molekulargenetische Befunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Es werden aktuell alle Befunde der Zytogenetik bei Therapiebeginn sowie im Verlauf erfasst. Erfasst wird der Name des Markers (z.B. del17p), ob eine Aberration nachweisbar ist sowie das Datum der Probenentnahme.

Prinzipiell könnten weitere Details erfasst werden.

9. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Es werden eine Reihe von Labordaten bei Therapiebeginn sowie zu Beginn jeder neuen Therapielinie erfasst. Erfasst wird pro Wert das Messergebnis entweder kategoriell oder als Absolutwert. Erfasst werden z.B. Albumin, Beta-2-Microglobulin, Hämoglobin, Calcium i.S., Kreatinin i.S., Neutrophile, Thrombozyten, LDH, ALT/GPT, Bilirubin, CRP, Gesamteiweiß i.S., IgG, IgA, Freie Leichtketten (kappa, lambda, Quotient), Bence-Jones protein, Kreatinin Clearance, Gesamtprotein im Spontan- / im 24h-Sammelurin
Prinzipiell könnten weitere Labordaten bzw. -details erfasst werden.

10. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Pathologiebefunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Erfasst wird (neben der bereits oben erwähnten Zytogenetik) der Infiltrationsgrad / Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark.
Prinzipiell könnten weitere Daten bzw. -details erfasst werden.

11. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Bildgebungsbefunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Erfasst wird, ob solitäre oder multiple Osteolysen, eine diffuse Osteoporose bzw. eine normale Knochenstruktur vorliegt sowie ob mehr als eine fokale Läsion im MRT identifiziert werden konnte.
Prinzipiell könnten weitere Daten bzw. -details erfasst werden.

12. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO (Patient Reported Outcomes) Daten zur Symptomatik?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

Daten zur Symptomatik werden mit dem EORTC QLQ-C30, dem Myelom-spezifischen Modul EORTC QLQ-MY20 sowie dem Brief Pain Inventory (BPI) – short form erfasst. Bei Einschluss ins Register (Beginn der 1., 2, oder 3. Therapielinie) sowie alle 3 Monate für die ersten 2 Jahre und im Anschluss alle 6 Monate für bis zu 5 Jahre.

13. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden mit dem EORTC QLQ-C30 erfasst. Bei Einschluss ins Register (Beginn der 1., 2, oder 3. Therapielinie) sowie alle 3 Monate für die ersten 2 Jahre und im Anschluss alle 6 Monate für bis zu 5 Jahre.

14. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird: Unerwünschte Ereignisse (UE) bzw. Nebenwirkungen werden für ausgewählte Medikamente erfasst. Prinzipiell könnten im eCRF alle unerwünschten Ereignisse z.B. der interessierenden Patientenpopulation erfasst werden, wenn der Dokumentationsaufwand für die Zentren finanziert ist.

Das UE-Erfassungsformular orientiert sich am BfArM-Meldebogen für Nebenwirkungen und den dort abgebildeten Inhalten (u.a. Eventname, Datum, CTC-Grad, Medikamente mit Start-, letzter Applikation vor Ereignis, letzter Dosis vor Ereignis, vermuteter Kausalzusammenhang, Schwerwiegend-Kriterien, Informationen zur Behandlung des Events etc).

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

15. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein ja

Die Ereignisse werden durch die Zentren als Freitext dokumentiert und bei Bedarf durch den Betreiber des Registers nach MedDRA-Terminologie kodiert.

16. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Daten zu klinischen Untersuchungen dokumentiert?

- nein
 ja
 noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Es wird erfasst, wann (exaktes Datum) eine Verlaufskontrolle (per Labor, klinischer Untersuchung oder Bildgebung), sowie wann eine Knochenmarksbiopsie (exaktes Datum) stattfand. Außerdem werden Gewicht und ECOG Performance Status zu Beginn jeder Therapielinie erfasst.

17. Erheben Sie im Datensatz des Registers die Erstdiagnose sowie das Datum dieser Diagnose?

- nein
 ja
 teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

18. Verwenden Sie im Datensatz des Registers exakte Datumsangaben zur Patientenversorgung, zur Erkrankung und zu Ereignissen, inkl. Beginn und Anpassung von Therapien?

- nein
 teilweise
 ja:
 - exakte Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)
 - exakte Datumsangaben zur Erkrankung (Diagnose, klinische relevante Ereignisse)
 - exakte Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen
 - exakte Datumsangaben zu Behandlungen (z. B. Start- /Stopdatum bei Arzneimitteln, Dosis sowie Dosisanpassungen)

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was genau jeweils dokumentiert wird:

Es werden erfasst:

Patientendaten: Geburtsjahr, Todesdatum Datum der Einwilligung, letzter Patientenkontakt falls Dokumentation vor dem Tod beendet wird – jeweils exaktes Datum

Erkrankungsdaten: Erstdiagnose, Progression der Erkrankung sowie bestes Ansprechen pro Therapielinie, Spezifische Ereignisse: Infektionen, Thrombembolische Ereignisse – jeweils exaktes Datum

Untersuchungsdaten: Knochenmarksbiopsien, Verlaufskontrolle(n) – jeweils exaktes Datum

Behandlungsdaten: pro Medikation erste und letzte Applikation, Radiotherapien Beginn und Enddatum, ausgewählte Supportivtherapien (s.o.), Operationen – jeweils exaktes Datum,

19. Enthält das Patientenregister detaillierte Informationen zu weiteren Arzneimitteltherapien (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)?

- nein
 ja
 teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Es werden Wirkstoff, exaktes Beginn- und Enddatum sowie Dosis von osteoprotektiven Therapien, Medikamenten zur Thromboseprophylaxe und zur Infektionsprophylaxe erfasst sowie die Häufigkeit von Immunglobuline-Gaben.

Weitere Begleitmedikationen inkl. Details können prinzipiell ergänzt werden.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

20. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patientinnen und Patienten?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, in welcher Form die Komorbiditäten dokumentiert werden (z.B. unbegrenzt / auf spezifische Komorbiditäten begrenzt, mittels ICD-10 Kodierung etc.)

Es werden die Komorbiditäten des Charlson-Comorbidity-Index sowie einige weitere häufige (Hypertonie) bzw. krankheits-spezifische (Niereninsuffizienz) explizit erfasst. Alle weiteren Begleiterkrankungen werden als Freitext dokumentiert.

21. Welche Daten erheben Sie zur Verlaufsdokumentation in der interessierenden Patientenpopulation (z. B. Befunde, Symptome, Rezidive, weitere Ereignisse, PRO/QoL-Daten)?

Nach Registrierung zu Beginn der Therapie werden im weiteren Krankheitsverlauf alle systemischen medikamentösen Therapien mit den o.g. Details erfasst (Details zu den Medikamenten sowie Charakteristika bei Therapiebeginn), der Erfolg der Therapien (Bestes Ansprechen), Datum der Rezidive, weitere Therapien (Strahlentherapien, Operationen, Supportivtherapien s.o., spezifische Ereignisse s.o.) sowie PRO/QoL (s.o.).

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

22. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Erhebungsanlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf die interessierende Patientenpopulation?

Die Dokumentation ist fortlaufend, das eCRF kann zu jeder Zeit aktualisiert werden. Zur interessierenden Patientenpopulation werden bei Registrierung alle Informationen zur Erstdiagnose und anschließend Patienten- und klinische Charakteristika zu Beginn jeder neuen Therapie(linie), sowie alle Details zur systemischen Therapie und die o.g. Details im Verlauf kontinuierlich (bei jeder Änderung) erfasst. Sollte sich nichts an Therapie und Krankheitsverlauf verändern, bestätigen die Zentren dies alle 6 Monate mit Datum und Angabe zur letzten Verlaufskontrolle/Patientenkontakt/Krankheitszustand.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

23. Sind die Zeitpunkte für die Datenerhebungen zur Mortalität, Morbidität, der Lebensqualität, Nebenwirkungen sowie zur Bestimmung der Laborwerte einheitlich?

nein ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

Ja und nein. Einige der Daten können über die Datumsangaben einem spezifischen Zeitpunkt zugeordnet werden. Aufgrund der longitudinalen Beobachtung und Datenerhebung können die Zeitpunkte unterschiedlich sein, z.B. wenn die Lebensqualitätsbefragung (fixe Zeitpunkte) zu einem anderen Zeitpunkt stattfand als die Verlaufskontrolle (Rezidivdatum). Es ist über die Datumsangaben jedoch möglich, denjenigen Fragebogen zur Morbidität und Lebensqualität zu identifizieren, der am dichtesten am Rezidivdatum lag.

Mortalität: Das Todesdatum wird einmalig erfasst, bei lebenden Patienten wird das Datum der letzten Verlaufskontrolle halbjährlich aktualisiert.

Morbidität: Das Datum der Krankheitsprogression/des Rezidivs kann fortlaufend dokumentiert werden, sobald es auftritt. Daten zu Symptomen werden über die o.g. PRO-Instrumente alle 3 Monate in den ersten 24 Monaten und anschließend halbjährlich erfasst.

Lebensqualität: Daten zur Lebensqualität werden über die o.g. PRO-Instrumente alle 3 Monate in den ersten 24 Monaten und anschließend halbjährlich erfasst.

Nebenwirkungen: sofern erfasst, werden sie kontinuierlich dokumentiert, d.h. die Ereignisse könnten dem Befragungszeitpunkt zu Symptomen und QoL über die PRO-Instrumente zugeordnet werden.

Laborwerte: Laborwerte werden zu Beginn jeder Therapielinie erfasst. Eine fortlaufende Erfassung von Laborwerten für die Therapielinie der interessierenden Patientenpopulation wäre implementierbar.

24. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten für die interessierende Patientenpopulation erhoben?

MYRIAM rekrutiert und beobachtet seit 2017 Patienten und Patientinnen mit Multiplem Myelom. Daten zur interessierenden Patientenpopulation werden somit seit Zulassung von Talquetamab (Mitte 2023) erfasst. Die Beobachtung aller Patienten ist andauernd, aktuell bis mindestens Ende 2028.

25. Welche Daten erheben Sie im Patientenregister als potenzielle Confounder (z. B. Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Alter, Komorbidität), um in Auswertungen z. B. zu Therapievergleichen Verzerrungseinflüsse adressieren zu können?

Es werden Patienten- und Krankheitscharakteristika erfasst (z.B. Geschlecht, Alter, Versicherungsstatus, Komorbiditäten, Krankheitsstadium bei Diagnose, Laborparameter pro

Therapielinie, Art der Vortherapien, Dauer der Vortherapien, Zeitpunkt seit Erstdiagnose bzw. seit Therapiebeginn etc.)

26. Wurden die Confounder systematisch identifiziert (z. B. analog des Vorgehens nach Pufulete et al. ¹)?

nein

ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

Die aktuell in MYRIAM erfassten Patienten- und Krankheitscharakteristika wurden aufgrund von Literaturrecherche (z.B. die in den zum Startzeitpunkt veröffentlichten Phase III Zulassungsstudien in der Indikation beschriebenen Charakteristika sowie publizierten prognostischen Faktoren, z.B. ISS Score) sowie dem beratenden Expertengremium (Steeringboard) bestimmt. Im Fokus standen Charakteristika, die zum einen als prädiktiv oder prognostisch relevant beschrieben waren, zum anderen zur Beschreibung des Kollektivs in anderen Registern bzw. Zulassungsstudien verwendet wurden.

MYRIAM ist als Register grundsätzlich so angelegt, dass für spezifische Registerstudien, z.B. einen Therapievergleich, bei Bedarf noch nicht erfasste Confounder kurzfristig im eCRF ergänzt, für die unter Beobachtung stehenden Patienten prospektiv sowie für die bereits erfassten Patienten retrospektiv zu erheben.

¹ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

27. Wer gibt Daten in das Register ein (Mehrfachantwort möglich)?

- Patientinnen und Patienten/Angehörige Ärztinnen und Ärzte/Therapeutinnen
und Therapeuten Dokumentarinnen/Dokumentare

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

In der Regel übernehmen ausgebildete Dokumentarinnen/Dokumentare die Datenerfassung, teilweise werden die Daten von Ärztinnen/Ärzten selbst eingegeben.

28. Existiert für Ihr Patientenregister eine detaillierte Beschreibung im Sinne eines Registerprotokolls?

- nein ja ja, als Anlage beigefügt / öffentlich
verfügbar unter folgender URL:
<https://www.pei.de/SharedDocs/awb/nis-0401-0500/0411.html>

29. Gibt es für die Expositionen, klinischen Ereignisse, Endpunkte und Confounder, zu denen Sie Daten in Ihrem Register erheben, exakte Definitionen und Operationalisierungen?

- nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

30. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan, ein Kodierhandbuch und eine SOP?

- nein ja, Datenplan ja, Kodierhandbuch
 ja, SOP

als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

31. Gibt es einen konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatz in Ihrem Register?

- nein ja

32. Werden für Ihr Patientenregister Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung durchgeführt?

- nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

Allen teilnehmenden Zentren wird bei Beginn der Teilnahme am Register ein Schulungs-Webinar zur Datenerfassung in diesem Projekt angeboten. Diese Schulungen können bei Wechsel des Zentrenpersonals wiederholt werden.

Zusätzlich werden zu spezifischen Aspekten der Datenerfassung (z.B. Dokumentation von Laborwerten oder zur Zytogenetik) regelmäßige virtuelle Schulungen angeboten.

Über eine Telefonhotline können Fragen zur Dokumentation an allen Werktagen mit der verantwortlichen Projektleitung des Registerbetreibers besprochen werden.

Außerdem wird gezielt auf Zentren zugegangen, sofern im Rahmen des zentralen Datamanagements Schulungsbedarf zur Datenerfassung erkannt wird (Zentren mit vielen missings bzw. vielen unplausiblen Dateneinträgen).

33. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme der Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom in das Register?

- nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Kriterien, ggf. unter Verweis auf ein Dokument/eine Quelle:

Einschlusskriterien:

- Schriftliche Einwilligungserklärung
- Patienten mit bestätigtem Multiplem Myelom
- Start der 1., 2. oder 3. Therapielinie innerhalb von 8 Wochen nach bzw. 4 Wochen vor Einwilligung
- Bei Teilnahme am PRO-Projekt muss die Einwilligung vor oder am Tag des Therapiebeginns erfolgen

Ausschlusskriterien:

- (noch) keine systemische Therapie (watch and wait)
- Bei Einschluss Teilnahme an einer klinischen Prüfung (Behandlung außerhalb der klinischen Routine)

34. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch?

- nein teilweise

- ja

- Source Data Verification

- Registermonitoring durch externe Audits
- Registermonitoring durch interne Audits

Bei ja bzw. teilweise: Beschreiben Sie kurz das Vorgehen (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

- Im eCRF sind automatisierte Vollständigkeits- und Plausibilitätschecks implementiert, die dem dokumentierenden Zentrum in Echtzeit Rückmeldung zur Datenqualität geben
- zentrales Datamanagement: alle Daten werden kontinuierlich auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft und bei Korrekturbedarf über Queries an die Zentren zurückgemeldet
- Besuche im Zentrum durch on-site Monitore: Überprüfung aller Einwilligungserklärungen, Source Data Verification von Stichproben an Patienten und Daten
- Interne Selbstinspektionen (Audits): Überprüfung der Prozessabläufe, ihrer Durchführung, Dokumentation und der Ergebnisqualität durch das interne Qualitätsmanagement
- Externe Audits: Überprüfung der Prozessabläufe, ihrer Durchführung, Dokumentation und der Ergebnisqualität durch das Qualitätsmanagement der finanziell unterstützenden Pharmaunternehmen

35. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, zu welchen Ergebnissen kamen diese Überprüfungen zuletzt?

Das Projekt wird entsprechend der festgelegten Pläne (z.B. Projektplan, Analyseplan, Monitoringplan) durchgeführt. Die Vollständigkeit der Daten ist hoch (Anteil missing data gering), Plausibilität der Daten sehr gut (Anteil offener Queries gering). Die Echtheit aller registrierten Patientinnen und Patienten (=Vorliegen von Einwilligungserklärungen) wurde bestätigt. Die Korrektheit der dokumentierten Daten (source data verification) wurde bestätigt.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

36. Werden in Ihrem Patientenregister alle Datentransaktionen und deren Attribuierbarkeit systematisch dokumentiert (Audit Trail)?

- nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Im eCRF ist ein Audit Trail implementiert, so dass alle Datentransaktionen nachvollziehbar sind.

37. Existiert für Ihr Register ein Qualitätsmanagementsystem (gegebenenfalls mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)?

ja nein

38. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert (Documentation Trail)?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Die zum Projekt gehörenden Pläne (z.B. Projektplan, Analyseplan, Monitoringplan) werden bei Änderungen von Prozessen oder Definitionen aktualisiert.

39. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Design, Durchführung und Analysen erfolgen durch den Registerbetreiber unter Beratung des akademischen Steeringboards. Der Projektplan ist veröffentlicht.

Der Registerbetreiber ist ein privates Forschungsinstitut, das keine finanziellen Interessen im Bereich Multiples Myelom verfolgt. Finanziert wird das Projekt mit Unterstützung durch befristete Grants aus der pharmazeutischen Industrie. Die Industrie hat vertraglich vereinbart keinen Einfluss auf das Design des Registers, die Datenerhebungen oder die grundsätzliche Entscheidung zu Analysen und Publikationen.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

40. Ist die Finanzierung Ihres Patientenregisters mittelfristig (4-6 Jahre) gesichert?

nein ja unklar

41. Existiert für ihr Register ein Leitungsgremium (steering committee)?

ja nein

42. Gibt es die Möglichkeit, dass Dritte (z. B. pharmazeutische Unternehmen eines im Indikationsgebiet eingesetzten Arzneimittels) vergleichende Studien in Ihrem Register durchführen können?

nein ja unter folgenden Voraussetzungen:

Falls ja, in welcher Form können Dritten (z. B. pharmazeutischen Unternehmen) Daten aus dem Register bereitgestellt werden?

- in Form von Individualdatensätzen
 in Form von Auswertungen aktueller Daten
 Sonstiges (bitte kurz erläutern): Individualdatensätze werden aus Vertraulichkeitsgründen nicht nach extern gegeben. Für vergleichende Studien im Rahmen von regulatorischen Zwecken wie anwendungsbegleitende Datenerhebungen oder Nutzenbewertungen wurde ein Prozess entwickelt, der die Nutzung anonymisierter Individualdatensätze zu diesem Zweck erlaubt.

43. Wie schnell können in der jetzigen Struktur Ihres Patientenregisters benötigte
 a) Auswertungen aktueller Daten bzw. b) anonymisierte Individualdatensätze zur Auswertung durch Dritte verfügbar gemacht werden?

- a) Innerhalb von ca. 0-3 Monaten, je nach Umfang der Analyse tagesaktuell
 b) Innerhalb von ca. 1-2 Monaten

44. Hat Ihr Patientenregister die technische und organisatorische Flexibilität, dass Datensatzerweiterungen durch z. B. weitere Erhebungszeitpunkte und/oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke in kürzerer Frist realisierbar sind?

- nein ja ja, unter bestimmten Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

und mit folgender Frist: 3-6 Monate

45. Besteht in ihrem Register die Möglichkeit von Record Linkage, d. h. zur Verknüpfung mit anderen Datenquellen?

- nein ja unter folgenden Voraussetzungen:

Aktualisierung des Erfassungssystems und Erfassung eines eindeutigen Identifiers, z.B. Krankenkassen-Nummer

Falls ja:

a) Für welche Datenfelder ist Record Linkage sinnvoll bzw. notwendig?

Für den Zweck von vergleichenden Therapiestudien sollten alle notwendigen Daten im Register verfügbar sein und kein Record Linkage notwendig sein.

b) Gibt es Projekte (abgeschlossen oder in Planung), in denen Record Linkage angewendet wurde?

nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Falls ja:

Welche Art der Verknüpfung wurde angewendet und wie sind die bisherigen Erfahrungen?

In jüngeren Projekten wird (bei Zustimmung der Patientinnen und Patienten) die Krankenkassen-Nummer erfasst, um Record Linkage zu ermöglichen. Es liegen noch keine Erfahrungen in der praktischen Umsetzung (Linkage von zwei Datenbanken) vor.

46. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen Loss-to-Follow-up bzw. den Drop-out?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Der Anteil Patienten, deren Beobachtungen wegen Lost-to-Follow-Up vorzeitig abgeschlossen wurde, liegt bei weniger als 15%.

47. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Sofern die Daten in der Krankenakte notiert sind, d.h. z.B. entsprechende Laborparameter auch getestet wurden, sind sie im Register auch dokumentiert.

Beispiele: der Anteil missing data bei Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht), Komorbiditäten, Systemtherapie (Medikation, Beginn- /Enddatum) liegt aktuell unter 3%, inklusive Patientinnen und Patienten, die erst vor kurzem im System angelegt wurden und deren Dokumentation noch vervollständigt wird.

Parameter, die vom Arzt/von der Ärztin für das Register notiert werden müssen, da sie nicht routinemäßig in der Krankenakte notiert werden, sind ebenfalls sehr vollständig dokumentiert. Beispiele: der ECOG Performance Status bei Therapiebeginn ist derzeit für 88% der Patientinnen und Patienten dokumentiert.

48. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Das unter Punkt 34 beschriebene System zur Prüfung der Daten sorgt für eine hohe Plausibilität. Neben dem zentralen Datamanagement wird die Plausibilität auch im Rahmen der jährlichen Zwischenauswertungen evaluiert. Der Anteil unplausibler Daten (Queries gestellt, noch nicht vom Zentrum gelöst) ist sehr gering.

49. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Die Aktivitäten des zentralen Datenmanagements (Anzahl gestellter Queries, Aktivität der Zentren beim Beantworten der Queries) sind über die Jahre vergleichbar.

Es werden jährliche Zwischenauswertungen der zentralen Daten (demographische und klinische Charakteristika, Behandlung, Outcome) durchgeführt und es wurden keine Veränderungen in der Daten- bzw. Ergebnisqualität im Jahresverlauf beobachtet.

50. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss um Repräsentativität zu erreichen?

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

- Teilnahme von derzeit 185 Zentren aller behandelnder Sektoren (niedergelassene Hämatologen, kommunale Kliniken, Universitätskliniken) aus ganz Deutschland
- Wenige Einschlusskriterien
- Prospektive Dokumentation
- Aufforderung an die Zentren, alle geeigneten Patientinnen und Patienten auf die Teilnahme anzusprechen
- Indirekt: Abgleich der Patientencharakteristika mit anderen publizierten Datenquellen zur Identifikation von potentieller Selektion (z.B. Alter, Geschlechterverteilung, Stadium bei Diagnose)

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

51. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfachregistrierungen von Patientinnen und Patienten in Ihrem Register eingerichtet?

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

- Registriert werden Patientinnen und Patienten durch das Zentrum, das die Systemtherapie beginnt
- Innerhalb des Zentrums wird durch das Projektmanagement des Registerbetreibers nachgefragt, falls Patientinnen oder Patienten mit identischem Geburtsjahr, Geschlecht und Einwilligungsdatum registriert werden.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

52. Bestehen in ihrem Patientenregister Filtermöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten: Jedes Zentrum hat eine Identifikationsnummer, so dass alle Variablen nach Zentrum betrachtet (gefiltert) werden können. Darüber hinaus werden im Projekt- und Datenmanagement vorspezifische Reports zur Datenqualität nach Zentrum benutzt (z.B. spezifische Queries pro Zentrum).

53. Wurden auf Basis Ihres Registers bereits Registerstudien zur Untersuchung von Interventionseffekten (vergleichende Registerstudien) durchgeführt?

nein ja, nicht randomisiert ja, randomisiert (registerbasierte RCT)

Falls ja, führen Sie bitte die zugehörigen Publikationen auf (inkl. Verweis auf Studienprotokolle / statistische Analysepläne, sofern diese veröffentlicht wurden).

54. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z.B. mittels Target Trial Emulation²?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das konkrete Vorgehen (ggf. unter Verweis auf zugehörige Studienprotokolle):

Kann bei Bedarf implementiert werden. Da das Datum der ersten Applikation jeder Medikation dokumentiert wird und somit der Beginn jeder Therapielinie bekannt ist, bietet sich das Datum des Beginns der jeweiligen Therapie an.

² Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764.

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

55. Anzahl dokumentierter Patientinnen und Patienten:

- a) Wie viele Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom sind insgesamt dokumentiert?

Stand 26.01.2024 sind 2153 Patientinnen und Patienten dokumentiert, die Rekrutierung ist andauernd.

- b) Wie viele Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (interessierende Patientenpopulation), sind dokumentiert?

Stand 30.09.2023 – ca. 60 Patientinnen und Patienten

- c) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit Talquetamab erhalten haben, sind dokumentiert?

Talquetamab ist erst seit September 2023 in Deutschland verfügbar
Stand 26.01.2024 – 1 Patienten

- d) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine andere Therapie erhalten haben, sind dokumentiert?

Talquetamab ist erst seit September 2023 in Deutschland verfügbar
Stand 26.01.2024 – ca. 15 Patientinnen und Patienten

56. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung und geben Sie möglichst den Anteil der Zentren in den verschiedenen Versorgungsebenen an, die an dem Register teilnehmen:

Es nehmen aktuell 185 Zentren (ca. 1/3 Kliniken und ca. 2/3 niedergelassene Praxen und MVZ) am Projekt teil. Weitere Zentren könnten jederzeit am Projekt teilnehmen.

Die absolute Anzahl Kliniken und Praxen, die Patienten und Patientinnen mit Multiplem Myelom systemtherapeutisch in Deutschland behandeln, ist unseres Wissens nicht

publiziert. Von den laut Berufsverband Niedergelassener Hämatologen und Onkologen ca. 400 Praxen in Deutschland nimmt somit ca. 30% am Register teil.

57. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

nein ja

Grundlage für die Dokumentation sind Krankenakte und Arztbriefe. Aus dieser ist das Beginndatum der jeweiligen Therapie(linie) dokumentierbar. Ein Datum, an dem sich ein Arzt/eine Ärztin für eine Therapie entscheidet – die dann wenig später beginnt – wird unseres Wissens selten in der Krankenakte festgehalten. Wir würden das Datum des Beginns der Therapie(linie) als Surrogat vorschlagen. Alternativ könnte das Datum des Tumorboards, sofern der Fall dort besprochen wurde, als Surrogat erfasst werden.

58. Liegt für die Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, für die eine Therapieentscheidung für eine bestimmte Therapie (z. B. Therapie mit Talquetamab oder anderen Therapien) getroffen wurde, die aber diese Therapie nicht erhalten haben (z. B. aufgrund von Versterben) eine vollständige Dokumentation einschließlich Datum der Therapieentscheidung vor?

nein ja

Ja. Zum Datum der Therapieentscheidung s. Frage 57.

59. Wie schätzen Sie die Vollzähligkeit der interessierenden Patientenpopulation im Register ein?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Grundsätzlich: Es nimmt aktuell eine Stichprobe der Behandlerinnen und Behandler in Deutschland am Register teil (s. Frage 56) und rekrutiert eine Stichprobe der Patientinnen und Patienten am Zentrum (s. Frage 33+50). Es werden insgesamt ca. 5% der Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr rekrutiert.

Prinzipiell kann die Vollzähligkeit durch Teilnahme weiterer Zentren erhöht werden.

60. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation?

nein ja unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Grundsätzlich gehen wir davon aus, dass die Ergebnisse zur Systemtherapie des Multiplen Myeloms aus dem Register repräsentativ für die Behandlungsrealität in Deutschland sind, aufgrund der unter Punkt 50 und 56 erläuterten Maßnahmen und aktuellen Daten.

Ein Vergleich zentraler Charakteristika (z.B. Alter, Geschlecht) mit anderen publizierten Datenquellen zeigt keine Hinweise auf eine Selektion der Patientinnen und Patienten.

Die interessierende Patientenpopulation ist aktuell noch sehr klein, da nur wenige Patientinnen und Patienten mit MM eine 4. Therapielinie erreichen und Talquetamab erst seit September 2023 in Deutschland verfügbar ist. Sobald die interessierende Patientenpopulation im Register eine größere Fallzahl erreicht hat, gehen wir davon aus, dass die Ergebnisse repräsentativ für die Patientinnen und Patienten sowie deren Behandlung in Deutschland sind.

Anhang D Rückmeldung zum GMMG Follow-up-Register

Im Folgenden ist der von den Registerbetreibenden ausgefüllte Fragebogen zum GMMG Follow-up-Register dargestellt.

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für Talquetamab beauftragt worden. Der Auftrag bezieht sich, entsprechend der Zulassung, auf die Anwendung von Talquetamab als Monotherapie. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“.

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch als primäre Datenquelle für die AbD zu Talquetamab geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen autoleucel (Indikation Mantelzelllymphom) in der Zusammenfassenden Dokumentation unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/5540/>.

Möglichkeit zur Vereinfachung

Sofern sich die Antworten aus vorhandenen Dokumenten (z. B. Registerprotokoll, Datenplan, Kodiermanual, Publikationen) ergeben, bitten wir Sie, uns diese oder einen Link darauf zur Verfügung zu stellen und im Antwortfeld einfach mit einem Kürzel für das Dokument und einer Angabe von Abschnitt/Seitenzahl darauf zu verweisen. In unserem Bericht an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) können aus von Ihnen überlassenen, nicht veröffentlichten Dokumenten extrahierte Informationen enthalten sein, nicht aber die Dokumente oder Teile davon selbst.

Bitte kreuzen Sie nachfolgend die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein. Erläutern Sie Ihre Antworten gerne an der jeweiligen Stelle formlos, wenn das aus Ihrer Sicht für das Verständnis jeweils erforderlich ist.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lässt sich in Ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation, unabhängig von der tatsächlich verabreichten Therapie eindeutig abgrenzen?

nein ja

Falls nein, welche Informationen fehlen, und ist geplant, diese unabhängig von der tatsächlichen Therapie zu ergänzen (ggf. ab wann)?

2. Welche Definitionen werden in ihrem Patientenregister verwendet:

- a) für ein rezidiertes multiples Myelom?

- IMWG Kriterien 2014

Rajkumar, S. Vincent, et al. "International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma." *The lancet oncology* 15.12 (2014): e538-e548.

- b) für ein refraktäres multiples Myelom?

3. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Therapien mit Talquetamab dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 2025

4. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation alternative Therapien zur Therapie mit Talquetamab dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 2025

5. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf des multiplen Myeloms bereits erhalten haben?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird (z.B. Wirkstoff, Therapiebeginn, Dosis):

- Relevante zusätzliche myelombezogene Behandlungen werden dokumentiert
- Therapiebeginn, Medikamentenname, Dosis und Ende, dazugehörige „Best Response“

6. Werden die Gründe für die gewählte Therapie und etwaige Therapiewechsel aufgeführt (z. B. Symptomatik, Nebenwirkungen der vorhergehenden Therapie)?

- Ja, den Grund eines Therapiewechsel wird durch einen dokumentierten Progress ersichtlich.
- AE und SAEs werden nicht dokumentiert

nein ja

7. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch Therapien zu Begleiterkrankungen dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

8. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation molekulargenetische Befunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

- Zeitpunkt, Diagnose, FiSH, GWAS, Single Cell Data

9. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

- Laboratory chemistry, HB, Calcium, Creatinine, Myelomparameter
- 24 Std Urin, Urine fixation; Urine immunochemistry: Creatinine Clearance, total Protein
- Bis zum ersten Progress, im Anschluss fakultativ

10. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Pathologiebefunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

- Knochenmark, Biopsie oder Aspirate

11. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Bildgebungsbefunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

- CT, MRT PET- CT, Röntgen

12. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO (Patient Reported Outcomes) Daten zur Symptomatik?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 2025

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

13. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 2025

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

- Finanzielle Voraussetzungen?
- In der GMMG -HD8 HD 7, DSMMXIX Studien sind PRO Daten Standard

14. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

- Im Studienverlauf: ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

GMMG- HD6 Datenbank, Publikationen siehe

- Mai, Elias K., et al. "Elotuzumab, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone, and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GMMG-HD6): results from a randomised, phase 3 trial." *The Lancet Haematology* 11.2 (2024): e101-e113.

15. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

- nein ja

16. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Daten zu klinischen Untersuchungen dokumentiert?

- nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Labor- Chemie, Urin; 24 Std Urin, Creatinine, Myelomparameter, CT, MRT PET- CT, Röntgen

17. Erheben Sie im Datensatz des Registers die Erstdiagnose sowie das Datum dieser Diagnose?

- nein ja teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

- Datenauszug aus vorangegangener Studie

18. Verwenden Sie im Datensatz des Registers exakte Datumsangaben zur Patientenversorgung, zur Erkrankung und zu Ereignissen, inkl. Beginn und Anpassung von Therapien?

- nein
 teilweise
 ja:

- exakte Datumsangaben zum Patienten (**z. B. Geburt, Tod**, Schwangerschaft)
- exakte Datumsangaben zur Erkrankung (Diagnose, klinische relevante Ereignisse)
- exakte Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen
- exakte Datumsangaben zu Behandlungen (**z. B. Start- /Stopdatum** bei Arzneimitteln, Dosis sowie Dosisanpassungen)

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was genau jeweils dokumentiert wird:

- Myelomspezifische Therapie, bösartige Zweiterkrankungen

19. Enthält das Patientenregister detaillierte Informationen zu weiteren Arzneimitteltherapien (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)?

- nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

20. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patientinnen und Patienten?

- nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, in welcher Form die Komorbiditäten dokumentiert werden (z.B. unbegrenzt / auf spezifische Komorbiditäten begrenzt, mittels ICD-10 Kodierung etc.)

- Nur maligne Zweiterkrankungen

21. Welche Daten erheben Sie zur Verlaufsdokumentation in der interessierenden Patientenpopulation (z. B. Befunde, Symptome, Rezidive, weitere Ereignisse, PRO/QoL-Daten)?

- Laborwerte, Urinprobe, Rezidive, Response, CT, MRT PET- CT, Röntgen, Knochenmark Biopsie oder Aspirat, Therapie,
- Ansprechraten (Remissionsraten und -dauer)
- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: eCRF Datenbankeingabe direkt von den Zentren

22. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Erhebungsanlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf die interessierende Patientenpopulation?

- Bis zu erstem Progression habjährlich, im Anschluss jährliche Follow up Dokumentation

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

- Registerprotokoll

23. Sind die Zeitpunkte für die Datenerhebungen zur Mortalität, Morbidität, der Lebensqualität, Nebenwirkungen sowie zur Bestimmung der Laborwerte einheitlich?

nein ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

24. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten für die interessierende Patientenpopulation erhoben?

- Unbegrenzt

25. Welche Daten erheben Sie im Patientenregister als potenzielle Confounder (z. B. Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Alter, Komorbidität), um in Auswertungen z. B. zu Therapievergleichen Verzerrungseinflüsse adressieren zu können?

- Krankheitsdauer, Krankheitsschwere, Alter, Komorbidität
ISS Stadium (GMMG- Daten sind in die Klassifikationen eingegangen)

26. Wurden die Confounder systematisch identifiziert (z. B. analog des Vorgehens nach Pufulete et al. ¹)?

nein ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

¹ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

27. Wer gibt Daten in das Register ein (Mehrfachantwort möglich)?

- Patientinnen und Patienten / Angehörige Ärztinnen und Ärzte/Therapeutinnen
und Therapeuten Dokumentarinnen/Dokumentare

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

- Studienzentren die an der vorangegangenen Studie teilgenommen haben
- Siehe Protokoll

28. Existiert für Ihr Patientenregister eine detaillierte Beschreibung im Sinne eines Registerprotokolls?

- nein ja ja, als Anlage beigefügt /
öffentlich verfügbar unter folgender URL:
https://www.drks.de/ui_data_web/DrksUI.html
DRKS00026970

29. Gibt es für die Expositionen, klinischen Ereignisse, Endpunkte und Confounder, zu denen Sie Daten in Ihrem Register erheben, exakte Definitionen und Operationalisierungen?

- nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: s.o.

30. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan, ein Kodierhandbuch und eine SOP?

- nein ja, Datenplan ja, Kodierhandbuch
 ja, SOP

als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

_nein_____

31. Gibt es einen konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatz in Ihrem Register?

- nein ja

32. Werden für Ihr Patientenregister Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung durchgeführt?

- nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

- Die eCRF Schulung für Marvin erfolgt über ein Online-Trainingsmodul. Die Zentren erhalten hierfür im Anschluss ein Schulungszertifikat, welches im Investigator Site File abgelegt wird.
- Erst nach nachgewiesener Schulung kann vom Support des KKS ein Zugang zum System eingeräumt werden.
Auf der Startseite steht ein allgemeines Handbuch für den Umgang mit eCRF sowie Folien zum eCRF Training und eine registerspezifische Ausfüllanleitung für die Studienzentren zur Verfügung.
- Zusätzlich wurden 2 Sammelschulungen für alle Zentren angeboten. Diese waren nicht verpflichtend. Hier wurden anhand eines Beispielpatienten die registerspezifische Dokumentation erklärt und es besteht die Möglichkeit, ausstehende Fragen zu klären.

33. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme der Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom in das Register?

- nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Kriterien, ggf. unter Verweis auf ein Dokument/eine Quelle:

Bestätigte Diagnose eines unbehandelten Multiplen Myeloms, das eine systemische Therapie erfordert

34. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch?

- nein teilweise
- ja
- Source Data Verification
 - Registermonitoring durch externe Audits
 - Registermonitoring durch interne Audits

Bei ja bzw. teilweise: Beschreiben Sie kurz das Vorgehen (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

- Prüfung und Sicherstellung der Daten durch den Medical Review Plan
- Das Medical Review Plan beschreibt die zusätzlichen registerspezifischen Tätigkeiten des Medical Reviews (zentrales Monitoring), sowie administrative und organisatorische Abläufe, die nicht im Registerprotokoll berücksichtigt oder im Medical Review Plan spezifischer definiert sind.
- eCRF Checks zu 100 %
- Prüfung der Patienten-Einwilligung für das Myelom Register
- Studienassistent bei der Datenkorrektur (Bearbeiten von Discrepancies)
- Prüfung des ISF wird nicht gemacht. Eine Vorlage für das ISF Inhaltverzeichnis wird jedem Zentrum zugesendet, mit entsprechendem Hinweis, welche Dokumente abgelegt werden sollen.
- Prüfung der Aktualität des Personal- und Delegations Logs auf Anfrage
- Abgleich mit den dokumentierten Trainings im Trainingslog
- Prüfung der Aktualität der Subject Identification List

35. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, zu welchen Ergebnissen kamen diese Überprüfungen zuletzt?

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

36. Werden in Ihrem Patientenregister alle Datentransaktionen und deren Attribuierbarkeit systematisch dokumentiert (Audit Trail)?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

- Audit Trail

37. Existiert für Ihr Register ein Qualitätsmanagementsystem (gegebenenfalls mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)?

ja nein

38. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert (Documentation Trail)?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

- eCRF Spezifikation

39. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

- Finanzierung nicht durch die Industrie
- Besprechung der Aktivitäten durch GMMG e.V. Steering Committee

40. Ist die Finanzierung Ihres Patientenregisters mittelfristig (4-6 Jahre) gesichert?

nein ja unklar

41. Existiert für ihr Register ein Leitungsgremium (steering committee)?

ja nein

42. Gibt es die Möglichkeit, dass Dritte (z. B. pharmazeutische Unternehmen eines im Indikationsgebiet eingesetzten Arzneimittels) vergleichende Studien in Ihrem Register durchführen können?

Langfristige (>19 Jahre) Visionen

nein ja unter folgenden Voraussetzungen:

- Nach Prüfung eines „Data Transfer Agreement“ mit dem Universitätsklinikum Heidelberg

Falls ja, in welcher Form können Dritten (z. B. pharmazeutischen Unternehmen) Daten aus dem Register bereitgestellt werden?

- in Form von Individualdatensätzen
- in Form von Auswertungen aktueller Daten
- Sonstiges (bitte kurz erläutern):

43. Wie schnell können in der jetzigen Struktur Ihres Patientenregisters benötigte
a) Auswertungen aktueller Daten bzw. b) anonymisierte Individualdatensätze zur Auswertung durch Dritte verfügbar gemacht werden?

- a) Innerhalb von ca. _____ 6 _____ Monaten
- b) Innerhalb von ca. _____ 6 _____ Monaten

44. Hat Ihr Patientenregister die technische und organisatorische Flexibilität, dass Datensatzerweiterungen durch z. B. weitere Erhebungszeitpunkte und/oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke in kürzerer Frist realisierbar sind?

- nein
- ja
- ja, unter bestimmten Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

und mit folgender Frist: _____ Monate

45. Besteht in ihrem Register die Möglichkeit von Record Linkage, d. h. zur Verknüpfung mit anderen Datenquellen?

- nein
- ja
- unter folgenden Voraussetzungen:

Falls ja:

- a) Für welche Datenfelder ist Record Linkage sinnvoll bzw. notwendig?

b) Gibt es Projekte (abgeschlossen oder in Planung), in denen Record Linkage angewendet wurde?

nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Falls ja:

Welche Art der Verknüpfung wurde angewendet und wie sind die bisherigen Erfahrungen?

46. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen Loss-to-Follow-up bzw. den Drop-out?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

- Patienten wurden bisher zu 98% im eCRF angelegt
- Lost to follow Up bisher nur 3 %

47. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

- wenig fehlende Daten

48. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

- Monitoring und Plausibilitätskontrollen

49. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

- Wenige Datenlücken

50. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss um Repräsentativität zu erreichen?

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

- Definierten Patientenstamm z.B. HD 6 Population

51. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfachregistrierungen von Patientinnen und Patienten in Ihrem Register eingerichtet?

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

- Bisher nur GMMG Patienten aus Studien

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

52. Bestehen in ihrem Patientenregister Filtermöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten:

- Angelegte Reports, wie z.B survival status, course of FUs, course of Therapy, Overview response parameter etc.
- es kann nach Zentren, nach Patienten gefiltert werden

53. Wurden auf Basis Ihres Registers bereits Registerstudien zur Untersuchung von Interventionseffekten (vergleichende Registerstudien) durchgeführt?

- nein ja, nicht randomisiert ja, randomisiert (registerbasierte RCT)

Falls ja, führen Sie bitte die zugehörigen Publikationen auf (inkl. Verweis auf Studienprotokolle / statistische Analysepläne, sofern diese veröffentlicht wurden).
Ja, bei DRKS ist das Register registriert

Aber eine erste Auswertung wurde gemacht: OS, Classification of Death und FU Time

54. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z.B. mittels Target Trial Emulation²?

- nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das konkrete Vorgehen (ggf. unter Verweis auf zugehörige Studienprotokolle):

² Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764.

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

55. Anzahl dokumentierter Patientinnen und Patienten:

- a) Wie viele Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom sind insgesamt dokumentiert?
- 438 Patienten, 1704 Follow ups
- b) Wie viele Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (interessierende Patientenpopulation), sind dokumentiert?
- c) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit Talquetamab erhalten haben, sind dokumentiert?
- 1 Patient
- d) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine andere Therapie erhalten haben, sind dokumentiert?

56. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

- sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung und geben Sie möglichst den Anteil der Zentren in den verschiedenen Versorgungsebenen an, die an dem Register teilnehmen:

57. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

- nein ja

58. Liegt für die Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, für die eine Therapieentscheidung für eine bestimmte Therapie (z. B. Therapie mit Talquetamab

oder anderen Therapien) getroffen wurde, die aber diese Therapie nicht erhalten haben (z. B. aufgrund von Versterben) eine vollständige Dokumentation einschließlich Datum der Therapieentscheidung vor?

nein ja

59. Wie schätzen Sie die Vollzähligkeit der interessierenden Patientenpopulation im Register ein?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

60. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation?

nein ja unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Anhang E Rückmeldung zum OSHO-Myelomregister

Im Folgenden ist der von den Registerbetreibenden ausgefüllte Fragebogen zum OSHO-Myelomregister dargestellt.

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für Talquetamab beauftragt worden. Der Auftrag bezieht sich, entsprechend der Zulassung, auf die Anwendung von Talquetamab als Monotherapie. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“.

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch als primäre Datenquelle für die AbD zu Talquetamab geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen autoleucel (Indikation Mantelzelllymphom) in der Zusammenfassenden Dokumentation unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/5540/>.

Möglichkeit zur Vereinfachung

Sofern sich die Antworten aus vorhandenen Dokumenten (z. B. Registerprotokoll, Datenplan, Kodiermanual, Publikationen) ergeben, bitten wir Sie, uns diese oder einen Link darauf zur Verfügung zu stellen und im Antwortfeld einfach mit einem Kürzel für das Dokument und einer Angabe von Abschnitt/Seitenzahl darauf zu verweisen. In unserem Bericht an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) können aus von Ihnen überlassenen, nicht veröffentlichten Dokumenten extrahierte Informationen enthalten sein, nicht aber die Dokumente oder Teile davon selbst.

Bitte kreuzen Sie nachfolgend die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein. Erläutern Sie Ihre Antworten gerne an der jeweiligen Stelle formlos, wenn das aus Ihrer Sicht für das Verständnis jeweils erforderlich ist.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lässt sich in Ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation, unabhängig von der tatsächlich verabreichten Therapie eindeutig abgrenzen?

nein ja

Falls nein, welche Informationen fehlen, und ist geplant, diese unabhängig von der tatsächlichen Therapie zu ergänzen (ggf. ab wann)?

2. Welche Definitionen werden in ihrem Patientenregister verwendet:

a) für ein rezidiertes multiples Myelom?

b) für ein refraktäres multiples Myelom?

Es werden die tatsächlich applizierten Therapielinien prospektiv und retrospektiv erfasst mit genauen Startzeiten und den Verläufen der Serumparameter, jede Definition ist aus dem Datensatz zu extrahieren.

3. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Therapien mit Talquetamab dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

Jede Therapie wird dokumentiert, aktuell ist die Anzahl der Pats, die Talquetamab erhalten haben, klein.

4. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation alternative Therapien zur Therapie mit Talquetamab dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

Es sind Patienten mit Viertlinientherapien dokumentiert, die zuvor Imid, PI und CD38 Antikörper erhalten haben und jetzt eine PD zeigen. Bei insgesamt 113 Patienten hatten wir am 1.12.2023 eine Viertlinie oder höhere Therapielinie prospektiv erfaßt. Viele dieser Patienten weisen aktuell noch ein kurzes Follow-up auf.

5. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf des multiplen Myeloms bereits erhalten haben?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird (z.B. Wirkstoff, Therapiebeginn, Dosis):
Ja, alles oben erwähnte, plus Indikation des Startes der Therapielinie plus Therapieergebnis (vulgo Ansprechen). Dies erfolgt auch retrospektiv für die Patienten, die erst mit einer fortgeschrittenen Therapielinie ins Register aufgenommen werden können.

6. Werden die Gründe für die gewählte Therapie und etwaige Therapiewechsel aufgeführt (z. B. Symptomatik, Nebenwirkungen der vorhergehenden Therapie)?

nein ja

Das wird systematisch für jede neue Therapielinie erhoben.
Hier ist die Datendichte aber teils beschränkt, ist ja ein Register.

7. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch Therapien zu Begleiterkrankungen dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Begleiterkrankungen werden erfasst, aber nicht, wie diese Begleiterkrankungen therapiert werden.

8. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation molekulargenetische Befunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Alle FISH-Aberration, die beim MM etabliert sind, werden abgefragt.

9. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Siehe Registerprotokoll.

10. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Pathologiebefunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Nur Anzahl der Plasmazellen im KM mittels Histologie und Zytologie.

11. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Bildgebungsbefunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:
Art und Ergebnis der Bildgebung

12. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO (Patient Reported Outcomes) Daten zur Symptomatik?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

13. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

14. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

- nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

CTCAE Grad III/IV, Datendichte wahrscheinlich nicht erschöpfend, ist ja ein Register.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

15. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

- nein ja

Das wird versucht.

16. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Daten zu klinischen Untersuchungen dokumentiert?

- nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

ECOG, Gewicht, Neuropathie, RR, HF

17. Erheben Sie im Datensatz des Registers die Erstdiagnose sowie das Datum dieser Diagnose?

- nein ja teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

18. Verwenden Sie im Datensatz des Registers exakte Datumsangaben zur Patientenversorgung, zur Erkrankung und zu Ereignissen, inkl. Beginn und Anpassung von Therapien?

- nein
 teilweise
 ja:
 exakte Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)

- exakte Datumsangaben zur Erkrankung (Diagnose, klinische relevante Ereignisse)
- exakte Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen
- exakte Datumsangaben zu Behandlungen (z. B. Start- /Stopdatum bei Arzneimitteln, Dosis sowie Dosisanpassungen)

Geburtsdaten werden nur als Jahr abgebildet.

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was genau jeweils dokumentiert wird:

19. Enthält das Patientenregister detaillierte Informationen zu weiteren Arzneimitteltherapien (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)?

- nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Name, Dosis, Anzahl der Applikationen pro Zyklus, Applikationsweg (po, sc, iv.), Zykluslänge, Startdaten der Zyklen

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

20. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patientinnen und Patienten?

- nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, in welcher Form die Komorbiditäten dokumentiert werden (z.B. unbegrenzt / auf spezifische Komorbiditäten begrenzt, mittels ICD-10 Kodierung etc.)

Nur ausgewählte Komorbiditäten werden systematisch erfasst: Hypertonie, Nierenerkrankungen, Polyneuropathie, Herzinsuffizienz, Chronische Virusinfekte, Zweitmalignome

21. Welche Daten erheben Sie zur Verlaufsdokumentation in der interessierenden Patientenpopulation (z. B. Befunde, Symptome, Rezidive, weitere Ereignisse, PRO/QoL-Daten)?

s.o.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

22. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Erhebungsanlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf die interessierende Patientenpopulation?

Start eines Neuen Therapieelements, mindestens jedoch alle 6 Monate. Jeder Start eines Therapiezyklus wird exakt dokumentiert.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

23. Sind die Zeitpunkte für die Datenerhebungen zur Mortalität, Morbidität, der Lebensqualität, Nebenwirkungen sowie zur Bestimmung der Laborwerte einheitlich?

nein ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

Alles wird einem Therapieelement, mindestens jedoch einem 6-Monats-Intervall zugeordnet.

24. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten für die interessierende Patientenpopulation erhoben?

Eingeschlossene Pats werden bis LTFU oder Tod oder Zurückziehen der Einwilligung beobachtet.

25. Welche Daten erheben Sie im Patientenregister als potenzielle Confounder (z. B. Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Alter, Komorbidität), um in Auswertungen z. B. zu Therapievergleichen Verzerrungseinflüsse adressieren zu können?

Ja, alles was Sie erwähnen wird prospektiv erfasst: Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Alter, Komorbidität, Zyogenetik, ISS, R-ISS, etc pp.

26. Wurden die Confounder systematisch identifiziert (z. B. analog des Vorgehens nach Pufulete et al. ¹)?

nein

ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

¹ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

27. Wer gibt Daten in das Register ein (Mehrfachantwort möglich)?

- Patientinnen und Patienten/Angehörige Ärztinnen und Ärzte/Therapeutinnen
und Therapeuten Dokumentarinnen/Dokumentare

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

28. Existiert für Ihr Patientenregister eine detaillierte Beschreibung im Sinne eines Registerprotokolls?

- nein ja ja, als Anlage beigefügt / öffentlich
verfügbar unter folgender URL:

29. Gibt es für die Expositionen, klinischen Ereignisse, Endpunkte und Confounder, zu denen Sie Daten in Ihrem Register erheben, exakte Definitionen und Operationalisierungen?

- nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

30. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan, ein Kodierhandbuch und eine SOP?

- nein ja, Datenplan ja, Kodierhandbuch
 ja, SOP

als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

31. Gibt es einen konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatz in Ihrem Register?

- nein ja

32. Werden für Ihr Patientenregister Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung durchgeführt?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

Regelmäßig durch die Dokumentare in Rostock an die Zentren.

33. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme der Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom in das Register?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Kriterien, ggf. unter Verweis auf ein Dokument/eine Quelle:

Siehe Protokoll

34. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch?

nein teilweise

ja

Source Data Verification – anlassbezogen, Abgleich mit den Daten

Registermonitoring durch externe Audits

Registermonitoring durch interne Audits

Bei ja bzw. teilweise: Beschreiben Sie kurz das Vorgehen (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

35. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, zu welchen Ergebnissen kamen diese Überprüfungen zuletzt?

Es werden Queries gesetzt, um die Datenqualität zu erhöhen, falls es Diskrepanzen zwischen Daten und dokumentierten begründenden Labordaten gibt. Aktuell noch keien Vor-Ort-Monitoring-Visiten, u.a. wegen Back-Log nach Corona.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

36. Werden in Ihrem Patientenregister alle Datentransaktionen und deren Attribuierbarkeit systematisch dokumentiert (Audit Trail)?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

SecuTrial

37. Existiert für Ihr Register ein Qualitätsmanagementsystem (gegebenenfalls mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)?

ja nein

Ein QM-Plan liegt vor, keine regelmässige Erhebung von Qualitätsindikatoren.

38. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert (Documentation Trail)?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

39. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

OSHO Working Party Multiples Myelom berät und überwacht.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

40. Ist die Finanzierung Ihres Patientenregisters mittelfristig (4-6 Jahre) gesichert?

nein ja unklar

41. Existiert für ihr Register ein Leitungsgremium (steering committee)?

ja nein

OSHO Working Party Multiples Myelom

42. Gibt es die Möglichkeit, dass Dritte (z. B. pharmazeutische Unternehmen eines im Indikationsgebiet eingesetzten Arzneimittels) vergleichende Studien in Ihrem Register durchführen können?

- nein
 ja
 unter folgenden Voraussetzungen:
 dies erfordert eine rechtliche und finanzielle Bewertung.

Falls ja, in welcher Form können Dritten (z. B. pharmazeutischen Unternehmen) Daten aus dem Register bereitgestellt werden?

- in Form von Individualdatensätzen
 in Form von Auswertungen aktueller Daten
 Sonstiges (bitte kurz erläutern):

43. Wie schnell können in der jetzigen Struktur Ihres Patientenregisters benötigte
 a) Auswertungen aktueller Daten bzw. b) anonymisierte Individualdatensätze zur Auswertung durch Dritte verfügbar gemacht werden?

- a) Innerhalb von ca. 3 Monaten
 b) Innerhalb von ca. _____ Monaten

44. Hat Ihr Patientenregister die technische und organisatorische Flexibilität, dass Datensatzerweiterungen durch z. B. weitere Erhebungszeitpunkte und/oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke in kürzerer Frist realisierbar sind?

- nein
 ja
 ja, unter bestimmten
 Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

und mit folgender Frist: _____ Monate

45. Besteht in ihrem Register die Möglichkeit von Record Linkage, d. h. zur Verknüpfung mit anderen Datenquellen?

nein ja unter folgenden Voraussetzungen:

Falls ja:

a) Für welche Datenfelder ist Record Linkage sinnvoll bzw. notwendig?

b) Gibt es Projekte (abgeschlossen oder in Planung), in denen Record Linkage angewendet wurde?

nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Falls ja:

Welche Art der Verknüpfung wurde angewendet und wie sind die bisherigen Erfahrungen?

46. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen Loss-to-Follow-up bzw. den Drop-out?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Es ist ein Register, keine klinische Studie, aber es besteht ein intensives Monitoring.

47. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

48. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Bspw. entspricht Zytogenetik ziemlich genau der Verteilung in Studien, so dass unsere Daten als valide angesehen werden können. Das Register kann bspw. den Wert einer autologen Stammzelltransplantation reproduzieren. S. z.B. Böttcher et al. DKK 2024, Abstract #308.

49. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

50. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss um Repräsentativität zu erreichen?

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Eigentlich sollen alle Pats pro Zentrum eingeschlossen werden, und wir repräsentieren alle Zentrumsarten (Praxis, Klinik, Universität)

51. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfachregistrierungen von Patientinnen und Patienten in Ihrem Register eingerichtet?

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

Regelmässiger Datenabgleich und Erfassung von Zentrumswechslern.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

52. Bestehen in ihrem Patientenregister Filtermöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten:

Wir können nach beliebigen erfassten Kriterien filtern.

53. Wurden auf Basis Ihres Registers bereits Registerstudien zur Untersuchung von Interventionseffekten (vergleichende Registerstudien) durchgeführt?

nein ja, nicht randomisiert ja, randomisiert (registerbasierte RCT)

Falls ja, führen Sie bitte die zugehörigen Publikationen auf (inkl. Verweis auf Studienprotokolle / statistische Analysepläne, sofern diese veröffentlicht wurden).

54. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z.B. mittels Target Trial Emulation²?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das konkrete Vorgehen (ggf. unter Verweis auf zugehörige Studienprotokolle):

² Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764.

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

55. Anzahl dokumentierter Patientinnen und Patienten:

- a) Wie viele Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom sind insgesamt dokumentiert?

985 Patienten (18.02.2024; 19:13 Uhr).

- b) Wie viele Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (interessierende Patientenpopulation), sind dokumentiert?

113 Patienten mit Viert- oder höherer Linie (Stand 1.12. 2023), die Vortherapien wurden aktuell noch nicht ausgewertet. Es ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der Viertlinientherapiepatienten bereits o.g. Therapien erhalten haben.

- c) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit Talquetamab erhalten haben, sind dokumentiert?

Wenige, dies wurde noch nicht ausgewertet.

- d) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine andere Therapie erhalten haben, sind dokumentiert?

s.o.

56. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung und geben Sie möglichst den Anteil der Zentren in den verschiedenen Versorgungsebenen an, die an dem Register teilnehmen:

57. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

nein ja

Aber das Datum des Therapiestarts jeder Therapielinie – was hoffentlich ein ähnliches ist, oder ?

58. Liegt für die Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, für die eine Therapieentscheidung für eine bestimmte Therapie (z. B. Therapie mit Talquetamab oder anderen Therapien) getroffen wurde, die aber diese Therapie nicht erhalten haben (z. B. aufgrund von Versterben) eine vollständige Dokumentation einschließlich Datum der Therapieentscheidung vor?

nein ja

59. Wie schätzen Sie die Vollzähligkeit der interessierenden Patientenpopulation im Register ein?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

60. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation?

nein ja unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Anhang F Rückmeldung zu den Klinischen Krebsregistern

Im Folgenden ist der von den Registerbetreibenden ausgefüllte Fragebogen zu den Klinischen Krebsregistern dargestellt.

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für Talquetamab beauftragt worden. Der Auftrag bezieht sich, entsprechend der Zulassung, auf die Anwendung von Talquetamab als Monotherapie. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“.

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch als primäre Datenquelle für die AbD zu Talquetamab geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen autoleucel (Indikation Mantelzelllymphom) in der Zusammenfassenden Dokumentation unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/5540/>.

Möglichkeit zur Vereinfachung

Sofern sich die Antworten aus vorhandenen Dokumenten (z. B. Registerprotokoll, Datenplan, Kodiermanual, Publikationen) ergeben, bitten wir Sie, uns diese oder einen Link darauf zur Verfügung zu stellen und im Antwortfeld einfach mit einem Kürzel für das Dokument und einer Angabe von Abschnitt/Seitenzahl darauf zu verweisen. In unserem Bericht an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) können aus von Ihnen überlassenen, nicht veröffentlichten Dokumenten extrahierte Informationen enthalten sein, nicht aber die Dokumente oder Teile davon selbst.

Bitte kreuzen Sie nachfolgend die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein. Erläutern Sie Ihre Antworten gerne an der jeweiligen Stelle formlos, wenn das aus Ihrer Sicht für das Verständnis jeweils erforderlich ist.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

Anmerkung: Die Registrierung aller Informationen erfolgt ausschließlich nach dem einheitlichen onkologischen Basisdatensatz (oBDS) gem. § 65c SGB V (<https://www.basisdatensatz.de/>).

Die im Einzugsgebiet behandelten Patient:innen werden auf der Grundlage von Meldungen der versorgenden Kliniken und Praxen erfasst. Aufgrund teils heterogener Meldeaktivität sowie einer Versorgung über die Landesgrenzen hinweg liegen nicht immer alle Angaben zur Feststellung eines Rezidivs und Refraktärität dokumentiert vor. Diese können teilweise durch den registerübergreifenden Datenaustausch sowie möglicherweise durch Einbeziehung anderer Parameter wie Zeitraum nach Diagnose, Zweitlinientherapie etc. abgeleitet werden.

1. Lässt sich in Ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation, unabhängig von der tatsächlich verabreichten Therapie eindeutig abgrenzen?

nein ja

Falls nein, welche Informationen fehlen, und ist geplant, diese unabhängig von der tatsächlichen Therapie zu ergänzen (ggf. ab wann)?

Ja mit Einschränkung:

Prinzipiell sind die Daten, die die interessierende Patientenpopulation festlegen (ICD-10, Therapien inkl. Wirkstoff, Tumorstatusänderung mit Vollremission, Teilremission oder Progression), in der Krebsregisterdatenbank registriert. Aufgrund von ausstehenden Therapie- oder Tumorstatusmeldungen kann u.U. die Patientenpopulation nicht vollständig gefunden werden.

Jedoch sollte die Patientenpopulation, die gefunden wird, eindeutig zu der interessierenden Patientenpopulation gehören (da mind. 3 Therapien gefordert).

2. Welche Definitionen werden in ihrem Patientenregister verwendet:

- a) für ein rezidiertes multiples Myelom?

Eine Verlaufsmeldung ungleich Vollremission (z.B. Progress/Rezidiv) nach einer Vollremission. ICD-10 C90.0, ICD-O-3 Morphologie 9732/3, Gesamtbeurteilung Tumorstatus Rezidiv

- b) für ein refraktäres multiples Myelom?

ICD-10 C90.0, ICD-O-3 Morphologie 9732/3, Algorithmus zur Selektion kann anhand der Items des onkologischen Basisdatensatzes erstellt werden.

3. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Therapien mit Talquetamab dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 2024

In einigen Registern konnte bisher noch keine Therapie mit Talquetamab dokumentiert werden. Aufgrund erst kürzlich erfolgter Zulassung (August 2023 für die EU) und Zeitversatz zwischen erfolgter Therapie und Meldung an das Krebsregister bzw. Dokumentation im Krebsregister erste Fälle ab 2024 zu erwarten

In Registern mit größeren Einwohnerzahlen wurde ein geringer Umfang an Patienten dokumentiert.

4. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation alternative Therapien zur Therapie mit Talquetamab dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202__

Hinweis: alle kurativen/palliativen Therapien sind nach Landesgesetz meldepflichtig

5. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf des multiplen Myeloms bereits erhalten haben?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird (z.B. Wirkstoff, Therapiebeginn, Dosis):

- Variablen des onkologischen Basisdatensatzes (<https://basisdatensatz.de/basisdatensatz/>):
 - Intention der systemischen Therapie
 - Systemische Therapie Stellung zu operativer Therapie
 - Art der systemischen oder abwartende Therapie
 - Systemische Therapie Protokoll
 - Systemische Therapie Beginn
 - Systemische Therapie Substanz
 - Systemische Therapie Ende Grund
 - Systemische Therapie Ende
 - nicht enthalten: Dosis
6. Werden die Gründe für die gewählte Therapie und etwaige Therapiewechsel aufgeführt (z. B. Symptomatik, Nebenwirkungen der vorhergehenden Therapie)?

nein ja

Erfasst wird der „Grund, warum die Systemtherapie beendet wurde“ (z.B. Nebenwirkungen, regulär, Verweigerung, Progress) sowie ggf. Nebenwirkungen nach CTCAE
Siehe Vorbemerkung, nicht immer durchgängig.

7. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch Therapien zu Begleiterkrankungen dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

8. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation molekulargenetische Befunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:
[Mit dem oBDS 2021 sind Angaben zur genetischen Variante und der Ausprägung möglich](#)

9. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

10. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Pathologiebefunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:
[Pathologiebefunde und strukturierte Angaben \(vgl. oBDS <https://www.basisdatensatz.de/>\)](#)

11. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Bildgebungsbefunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

12. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO (Patient Reported Outcomes) Daten zur Symptomatik?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

13. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

- ECOG wird erfasst gemäß oBDS.

14. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Wenn im Zusammenhang mit einem Meldeanlass (Diagnose, Therapiebeginn-/ Ende, Nachsorge, Tod) erfasst. V.a. Therapieabbruchgründe und Nebenwirkungen.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

<https://basisdatensatz.de/basisdatensatz>
<https://plattform65c.atlassian.net/wiki/spaces/UMK/pages/15533115/Nebenwirkungen+CT>
[CAE](#)

15. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein ja

16. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Daten zu klinischen Untersuchungen dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber geplant ab 202___

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

17. Erheben Sie im Datensatz des Registers die Erstdiagnose sowie das Datum dieser Diagnose?

nein ja teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Die Erfassung erfolgt nach oBDS (<https://basisdatensatz.de/basisdatensatz>), die Erfassung nach den Regeln zur Bildung der besten Information gem. Manual der Krebsregistrierung, S. 86ff, Zuckschwerdt Verlag 2019 <https://www.gekid.de/manual-der-krebsregistrierung>)

18. Verwenden Sie im Datensatz des Registers exakte Datumsangaben zur Patientenversorgung, zur Erkrankung und zu Ereignissen, inkl. Beginn und Anpassung von Therapien?

nein

teilweise

ja:

- exakte Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)
- exakte Datumsangaben zur Erkrankung (Diagnose, klinische relevante Ereignisse)
- exakte Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen
- exakte Datumsangaben zu Behandlungen (z. B. Start- /Stopdatum bei Arzneimitteln, Dosis sowie Dosisanpassungen)

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was genau jeweils dokumentiert wird:

*1Eine Schwangerschaft (inkl. Datum) wird nicht erfasst.

*2 „Wichtige Untersuchungen“ nur wie im oBDS (<https://basisdatensatz.de/basisdatensatz>) beschrieben

*3 basierend auf der Genauigkeit der Meldung

*4 Dosis wird nicht erfasst

19. Enthält das Patientenregister detaillierte Informationen zu weiteren Arzneimitteltherapien (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)?

nein

ja

teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Es erfolgt keine komplette Arzneimittelanamnese zu ggf. vorliegenden Begleiterkrankungen; Es werden die Angaben gemäß oBDS erfasst

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

<https://basisdatensatz.de/basisdatensatz>

20. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patientinnen und Patienten?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, in welcher Form die Komorbiditäten dokumentiert werden (z.B. unbegrenzt / auf spezifische Komorbiditäten begrenzt, mittels ICD-10 Kodierung etc.)

21. Welche Daten erheben Sie zur Verlaufsdokumentation in der interessierenden Patientenpopulation (z. B. Befunde, Symptome, Rezidive, weitere Ereignisse, PRO/QoL-Daten)?

Es werden die Variablen des onkologischen Basisdatensatzes (oBDS) zu den Meldeanlässen: therapierelevante Änderung des Status (Rezidiv, Progression) erfasst sowie Sterbedatum und Todesursache, falls der Patient verstorben ist

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

<https://basisdatensatz.de/basisdatensatz>

22. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Erhebungsanlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf die interessierende Patientenpopulation?

Die Meldeanlässe werden per Landesgesetz definiert, wobei die Meldeanlässe einheitlich sind:

1. die Stellung der Diagnose nach hinreichender klinischer Sicherung,
2. die histologische, zytologische oder labortechnische Sicherung der Diagnose oder einer therapierelevanten Änderung des Erkrankungsstatus,
3. der Beginn einer therapeutischen Maßnahme,
4. der Abschluss einer therapeutischen Maßnahme,
5. die Feststellung einer therapielevanten Änderung des Erkrankungsstatus, (Anm.: dazu zählt auch die Meldung der Remission (bis zur ersten Vollremission)
6. der Sterbefall.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Einige Beispiele der Landesgesetze und Meldeanlässe:

- [Hamburg - HmbKrebsRG | Landesnorm Hamburg | Gesamtausgabe | Hamburgisches Krebsregistergesetz \(HmbKrebsRG\) vom 27. Juni 1984 | gültig ab: 01.01.2004 \(landesrecht-hamburg.de\)](#)
- Krebsregistrierungsgesetz M-V (KrebsRG M-V)
- Meldeanlässe gemäß §§ KrebsRVO Baden-Württemberg: <https://www.landesrecht-bw.de/bsbw/document/jlr-KrebsRegVBW2017V2P3>

- Die Meldeanlässe sind im KKR-StV definiert (https://kkrb.de/wp-content/uploads/2023/01/Staatsvertrag_Brandenburg_Berlin_16_12_22.pdf, Artikel 9)
- oBDS, KRG LSA

23. Sind die Zeitpunkte für die Datenerhebungen zur Mortalität, Morbidität, der Lebensqualität, Nebenwirkungen sowie zur Bestimmung der Laborwerte einheitlich?

nein ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

Die Zeitpunkte der Erhebung richten sich nach Meldeanlässen beim meldepflichtigen Arzt. Trifft nicht zu, da der Behandlungsablauf des Patienten über Meldeanlässe abgebildet wird

24. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten für die interessierende Patientenpopulation erhoben?

Von der Diagnose bis zum Tod im Rahmen der Meldeanlässe.

25. Welche Daten erheben Sie im Patientenregister als potenzielle Confounder (z. B. Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Alter, Komorbidität), um in Auswertungen z. B. zu Therapievergleichen Verzerrungseinflüsse adressieren zu können?

Die Erfassung erfolgt nach oBDS <https://www.basisdatensatz.de/s>. Vorbemerkung

- Alter,
- Geschlecht,
- Tumorstadium als Indikator für Krankheitsschwere erfasst,
- ECOG-Leistungszustand als Indikator für körperlichen Gesamtzustand,
- Krankheitsdauer indirekt erfasst

26. Wurden die Confounder systematisch identifiziert (z. B. analog des Vorgehens nach Pufulete et al. ¹)?

nein ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

¹ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

27. Wer gibt Daten in das Register ein (Mehrfachantwort möglich)?

- Patientinnen und Patienten/Angehörige Ärztinnen und Ärzte/Therapeutinnen
 und Therapeuten Dokumentarinnen/Dokumentare

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

Meldungen an das Krebsregister werden von Ärzt:innen (bzw. von ihnen beauftragte Dokumentar:innen) an das Krebsregister gemeldet. Die Verarbeitung der Daten erfolgt von Dokumentarinnen und Dokumentare. Prüfärzte unterstützen die Eingabe fachlich
 Pathologiebefunde werden im Register durch Dokumentierende strukturiert erfasst.

28. Existiert für Ihr Patientenregister eine detaillierte Beschreibung im Sinne eines Registerprotokolls?

- nein ja ja, als Anlage beigefügt / öffentlich
 verfügbar unter folgender URL: www.basisdatensatz.de
-

29. Gibt es für die Expositionen, klinischen Ereignisse, Endpunkte und Confounder, zu denen Sie Daten in Ihrem Register erheben, exakte Definitionen und Operationalisierungen?

- nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

[Umsetzungsleitfaden für die Implementierung der oBDS-Schnittstelle für die Meldung an die Krebsregister nach § 65c SGB V,](#)
<https://plattform65c.atlassian.net/wiki/spaces/UMK/overview>
<https://basisdatensatz.de/basisdatensatz>

30. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan, ein Kodierhandbuch und eine SOP?

- nein ja, Datenplan ja, Kodierhandbuch
 ja, SOP

als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

www.basisdatensatz.de

31. Gibt es einen konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatz in Ihrem Register?

nein ja

Es gibt einen allgemeinen Kerndatensatz, siehe <https://basisdatensatz.de/basisdatensatz>

32. Werden für Ihr Patientenregister Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung durchgeführt?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

[Schulungen für Krebsregistermitarbeiter und Melder](#)

33. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme der Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom in das Register?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Kriterien, ggf. unter Verweis auf ein Dokument/eine Quelle:

[Nach dem §65c SGB V und dem Landesgesetz sind multiple Myelome meldepflichtig](#)

34. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch?

nein teilweise

ja

- Source Data Verification
- Registermonitoring durch externe Audits
- Registermonitoring durch interne Audits

Bei ja bzw. teilweise: Beschreiben Sie kurz das Vorgehen (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

- [Freiwillige Datenabgleich mit Tumorzentren und onkologischen Schwerpunkte zu ausgewählten Fallgruppen](#)
- [Abgleich mit Verteilungen internationaler Studien oder Veröffentlichungen \(Stadien nach UICC, Histologieanteile, Survival etc.\)](#)
- [Bei unterschiedlichen Meldern gibt es unterschiedliche Angaben oder Angaben, die inhaltlich nicht zusammenpassen bzw. wenn wichtige Items pro Meldeanlass fehlen](#)

35. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, zu welchen Ergebnissen kamen diese Überprüfungen zuletzt?

[Fortlaufende Eingabeprüfung, Plausibilitätsprüfungen, Arbeitslisten](#)

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

36. Werden in Ihrem Patientenregister alle Datentransaktionen und deren Attribuierbarkeit systematisch dokumentiert (Audit Trail)?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

- [Manual der Krebsregistrierung](#)
- [Systemdokumentation, internes Wiki](#)

37. Existiert für Ihr Register ein Qualitätsmanagementsystem (gegebenenfalls mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)?

ja nein

[Erhebung der Registerqualität z.B. im Rahmen der Kriterien zur Förderung klinischer Krebsregister des GKV Spitzenverbandes gemäß §65c SGB V \(KFRG\)](#)

38. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert (Documentation Trail)?

nein ja teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

- <https://basisdatensatz.de>
- [Schnittstellenbeschreibungen, Interne SOPs](#)

- Versionierung von Referenzdokumenten, Wiki mit Änderungshistorie, Einzeldokumentationen nach Prozess
- Manual der Krebsregistrierung

39. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

- Unabhängigkeit gehört zu den nachzuweisenden Förderkriterien. Nutzungsanfragen zu klinischen Fragestellungen müssen durch den Beirat des Krebsregisters genehmigt werden.
- Das Krebsregister arbeitet auf Basis eines gesetzlichen Auftrags

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Beispiel aus dem Hamburgische Krebsregistergesetz:

§1 Abs. 1 HmbKrebsRG:

„Für Zwecke der Krebsforschung, zur Verbesserung der Qualität der onkologischen Versorgung und zur Evaluation von organisierten Früherkennungsprogrammen, führt die zuständige Behörde das Hamburgische Krebsregister. Es nimmt die Aufgaben der epidemiologischen und der flächendeckenden klinischen Krebsregistrierung in der Freien und Hansestadt Hamburg wahr und arbeitet als Auswertungsstelle der klinischen Krebsregistrierung auf Landesebene. Das Krebsregister ist in Ausübung seiner Aufgaben fachlich unabhängig und dabei nur diesem Gesetz unterworfen.“

Auf Wunsch können auch andere entsprechende Textpassagen nachgeliefert werden.

40. Ist die Finanzierung Ihres Patientenregisters mittelfristig (4-6 Jahre) gesichert?

nein ja unklar

41. Existiert für ihr Register ein Leitungsgremium (steering committee)?

ja nein

- Auf Basis der Strukturen, gibt es in einigen Registern steering committee und in anderen nicht

42. Gibt es die Möglichkeit, dass Dritte (z. B. pharmazeutische Unternehmen eines im Indikationsgebiet eingesetzten Arzneimittels) vergleichende Studien in Ihrem Register durchführen können?

nein ja unter folgenden Voraussetzungen:

- Studien können nicht im Register, sondern mit Daten des Registers durchgeführt werden.
- Nur über die Anfrage zur Herausgabe von Daten zu Forschungszwecken; formalisiertes Antragsverfahren nach Landesgesetzgebung. Hier auch Prüfung auch die Form der nach Bewilligung herauszugebenen Daten.

Falls ja, in welcher Form können Dritten (z. B. pharmazeutischen Unternehmen) Daten aus dem Register bereitgestellt werden?

- in Form von Individualdatensätzen
- in Form von Auswertungen aktueller Daten
- Sonstiges (bitte kurz erläutern): pseudonymisierten Daten

43. Wie schnell können in der jetzigen Struktur Ihres Patientenregisters benötigte
a) Auswertungen aktueller Daten bzw. b) anonymisierte Individualdatensätze zur Auswertung durch Dritte verfügbar gemacht werden?

- a) Innerhalb von ca. __1-6__ Monaten
- b) Innerhalb von ca. __1-9__ Monaten

Zu berücksichtigen ist außerdem der zeitliche Versatz zwischen Leistungsdatum und Verfügbarkeit in der Datenbank durch Melde- und Dokumentationsfristen
Im Zuge der Gesetzesnovellierung wird der Prozess weiter harmonisiert.

44. Hat Ihr Patientenregister die technische und organisatorische Flexibilität, dass Datensatzerweiterungen durch z. B. weitere Erhebungszeitpunkte und/oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke in kürzerer Frist realisierbar sind?

- nein
- ja
- ja, unter bestimmten Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

Mit einem zusätzlich geschlossenen Vertrag mit entsprechender Vergütung dürfen gemäß Landesgesetz Daten über den onkologischen Basisdatensatz hinaus erfasst werden. Komplett neue Erhebungsinstrumente umzusetzen, ist schwer realisierbar.

Mit den sich gerade in Gesetzgebungsprozess befindlichen neuen Gesetzen ist eine Verknüpfung von Daten aus anderen Datenquellen mit Krebsregisterdaten möglich. >Ein Record-Linkage ist über die Treuhandstelle des Krebsregisters möglich.

und mit folgender Frist: ca. 48__ Monate

45. Besteht in ihrem Register die Möglichkeit von Record Linkage, d. h. zur Verknüpfung mit anderen Datenquellen?

nein ja unter folgenden Voraussetzungen:

Beispiele:

- §§ 8a Abs. 2 und 9 Abs. 1 HmbKrebsRG
- KRG LSA
- Regelung für die Zukunft vorgesehen, siehe https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/G/GDNG_Kabinett.pdf

Falls ja:

a) Für welche Datenfelder ist Record Linkage sinnvoll bzw. notwendig?

- Patientenstammdaten
- Alle, abh. vom Studiendesign und internationalen Standards der Krebsregister
- Dies richtet sich nach der Fragestellung und den verfügbaren Datenquellen.

b) Gibt es Projekte (abgeschlossen oder in Planung), in denen Record Linkage angewendet wurde?

nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Entsprechende Projekte aktuell noch in Planungsphase:

- onkoFDZ (<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/ressortforschung/handlungsfelder/forschungsschwerpunkte/krebsregisterdaten/onkofdz>)
- DigiNet (<https://diginet.nngm.de/>)
- Kohortenabgleich der NAKO Gesundheitsstudie
- Mammakarzinom-Risikofaktoren - Studien (MARIE), https://www.dkfz.de/de/epidemiologie-krebserkrankungen/arbeitsgr/genepi/ge_pr14_MARIE_Folgestudien.html
- Pigeot I, Bongaerts B, Eberle A, Katalinic A, Kieschke J, Luttmann S, Meyer M, Nennecke A, Rathmann W, Stabenow R, Wilsdorf-Köhler H, Kollhorst B, Reinders T (2022) Verknüpfung von Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen mit Daten epidemiologischer Krebsregister: länderspezifische Möglichkeiten und Limitationen. Bundesgesundheitsbl 65(5):615–623, doi:10.1007/s00103-021-03475-x
- Kollhorst B, Reinders T, Grill S, Eberle A, Intemann T, Kieschke J, Meyer M, Nennecke A, Rathmann W, Pigeot I (2022) Record linkage of claims and cancer registries data—

Falls ja:

Welche Art der Verknüpfung wurde angewendet und wie sind die bisherigen Erfahrungen?

- Abgleich von Identitätsdaten in der Treuhandstelle
- s. Publikationen

46. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen Loss-to-Follow-up bzw. den Drop-out?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

- Die Vollständigkeit werden über die Förderkriterien regelmäßig überprüft
- Für die Patientenkohorte ist die Antwort noch nicht bezifferbar, da die Anzahl an Fällen zu gering ist

47. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

- Die Datenvollständigkeit variiert in Abhängigkeit von Meldeaktivität und Güte des registerübergreifenden Datenaustausches.

48. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

- Innerhalb einzelner Meldungen wird über Plausibilitätsprüfungen umfangreich die Richtigkeit der Angaben und Plausibilität zur Diagnose/ Lokalisation und Histologie geprüft. Fehlende Inhalte einzelner Meldungen (bei bislang geringer Anzahl an Pflichtfeldern) ist die sicher größere Herausforderung.

49. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

- Konsistenz durch Festlegung der Variablen im onkologischen Basisdatensatz (www.basisdatensatz.de) sowie interne Dokumentationsrichtlinien (SOP) gewährleistet
- Verwendung jeweils aktueller internationaler Kodierrichtlinien schafft auch in der Datenbank eine gewisse Dynamik, die sich in den weiteren Klassifikationen, Anwendung der aktuell gültigen WHO-BB-Histologien widerspiegelt.

50. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss um Repräsentativität zu erreichen?

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

- flächendeckende kontinuierliche Erfassung auf Basis von Meldepflicht für alle onkologisch versorgenden Einrichtungen

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

- gesetzliche Meldepflicht nach § 65c SGB V und Landesgesetz

51. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfachregistrierungen von Patientinnen und Patienten in Ihrem Register eingerichtet?

nein ja, und zwar folgendes Verfahren:

- Patientinnen und Patienten haben eindeutige Identifier
- stets wachsende automatisierte Prüfungen auf ungewünschte Doppeltumoren (Abgleich der Tumorzuordnungsfaktoren auf Ähnlichkeiten), Identifikation und Auflösungsprozesse. Schulung der Meldenden.
- Manual der Krebsreg.
- Patientenabgleich per Record Linkage, ENCR recommendation for multiple primaries
- Prüfung auch Dubletten nach Erfassung
- Die Treuhandstelle des Krebsregister wendet ein Verfahren zur Dopplererkennung und Prüfung an.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

- <https://www.encl.eu/working-groups-and-recommendations>

52. Bestehen in ihrem Patientenregister Filtermöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten:

→ Nach Meldern/ Behandlern

- Derzeit kann z.B. nach meldenden Einrichtungen gefiltert werden, die Zuordnung zu Zentren ist nur bedingt möglich.
- Der Behandlungsort eines Patienten ist bekannt.

53. Wurden auf Basis Ihres Registers bereits Registerstudien zur Untersuchung von Interventionseffekten (vergleichende Registerstudien) durchgeführt?

nein ja, nicht randomisiert ja, randomisiert (registerbasierte RCT)

Falls ja, führen Sie bitte die zugehörigen Publikationen auf (inkl. Verweis auf Studienprotokolle / statistische Analysepläne, sofern diese veröffentlicht wurden).

- [WiZen-Studie](#)

54. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z.B. mittels Target Trial Emulation²?

nein ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das konkrete Vorgehen (ggf. unter Verweis auf zugehörige Studienprotokolle):

² Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764.

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

Die gewünschten Zahlen sind in der Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit nicht umfassend generierbar. Eine Differenzierung nach rezidivierend / refraktär wäre gemeinsam abzustimmen.

55. Anzahl dokumentierter Patientinnen und Patienten:

- a) Wie viele Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom sind insgesamt dokumentiert?
- In BB/BE: 6395 Fälle mit ICD-10 C90.0 im Gesamtdatenbestand (Datenstand: 04.01.2024), davon 3608 Fälle mit Diagnose ab 01.07.2016 (Datum des Inkrafttretens des Staatsvertrags zwischen dem Land Brandenburg und Berlin als landesgesetzliche Grundlage für die Führung eines gemeinsamen Krebsregisters)
 - In MV: Diagnosejahre 2017-2023: 1224 Patienten mit multiplem Myelom
 - In BW: Ca. 14.250 in ICD-10: C90.0-
 - In ST: 2.552
 - In HH: Für die Hamburger Wohnbevölkerung werden aktuell 120-150 ICD-10 C90.0-Neuerkrankungen pro Jahr im Hamburgischen Krebsregister erfasst, für den Behandlungsort Hamburg 220 – 300 pro Jahr.
- b) Wie viele Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (interessierende Patientenpopulation), sind dokumentiert?
- In MV: Diagnosejahre 2017-2023: 12
 - In ST: 126
- c) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Therapie mit Talquetamab erhalten haben, sind dokumentiert?
- BW: Insgesamt 10
 - MV: Diagnosejahre 2017-2023: 0
 - (Der Wirkstoff Talquetamab (Talvey®) hat am 21. August 2023 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004) für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms nach mind. drei Vortherapien von der europäischen Kommission (EC) erhalten. (Quelle: GBA: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):

Talquetamab (rezidiertes und refraktäres multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) Vom 19. Oktober 2023))

d) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine andere Therapie erhalten haben, sind dokumentiert?

- In MV: Diagnosejahre 2017-2023: 12
- In ST: 93

56. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

- Für alle Zentren und versorgenden Leistungserbringer besteht Meldepflicht an das Krebsregister

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung und geben Sie möglichst den Anteil der Zentren in den verschiedenen Versorgungsebenen an, die an dem Register teilnehmen:

- Da in Zentren überwiegend aus Tumordokumentationssystemen die dort erfassten Fälle und Behandlungen an die klinischen Krebsregister zu übermitteln sind und dennoch Vollständigkeit und Vollständigkeit leidet, scheint dort auch ein Problem mit der Datenqualität vorzuliegen.

57. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

nein ja

- Der Beginn der Therapie wird dokumentiert; bei einer Vorstellung in einer Tumorkonferenz erfolgt seit den oBDS 2021 die Dokumentation der Therapieempfehlung und ggf. die Therapieabweichung auf Wunsch des Patienten

58. Liegt für die Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, für die eine Therapieentscheidung für eine bestimmte Therapie (z. B. Therapie mit Talquetamab oder anderen Therapien) getroffen wurde, die aber diese Therapie nicht erhalten haben (z. B. aufgrund von Versterben) eine vollständige Dokumentation einschließlich Datum der Therapieentscheidung vor?

nein ja

59. Wie schätzen Sie die Vollständigkeit der interessierenden Patientenpopulation im Register ein?

sehr gut ausreichend ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

- Förderkriterium, welches unter anderem einmal jährlich in einem Förderkriterienbericht nachzuweisen ist#

60. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation?

nein ja unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

- Gesetzliche Meldepflicht

Anhang G Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register

In den nachfolgenden Tabellen ist dargestellt, inwieweit die identifizierten Register auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllt. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 [2] entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

G.1 MYRIAM-Register

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das MYRIAM-Register (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	MYRIAM-Register
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	teilweise
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	ja
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollständigkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das MYRIAM-Register (mehreseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	MYRIAM-Register
	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	ja
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	ja
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	ja
18	Datenkonsistenz über die Zeit	ja
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	ja
20	Registermonitoring durch interne audits	ja
21	Registermonitoring durch externe audits	ja
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	ja
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	ja
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	ja
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	ja
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	ja
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	teilweise
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen	teilweise

G.2 GMMG Follow-up-Register

Tabelle 8: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GMMG Follow-up-Register (mehrsseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	GMMG Follow-up-Register
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	teilweise (Datenplan, kein Kodierhandbuch)
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	nein
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	nein
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollständigkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja

Tabelle 8: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GMMG Follow-up-Register (mehreseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	GMMG Follow-up-Register
	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	ja
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	ja
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	ja
18	Datenkonsistenz über die Zeit	ja
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	ja
20	Registermonitoring durch interne audits	nein
21	Registermonitoring durch externe audits	nein
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	ja
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	nein
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	teilweise
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	ja
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	ja
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	ja
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	nein
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen	nein

G.3 OSHO-Myelomregister

Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das OSHO-Myelomregister (mehreseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	OSHO-Myelomregister
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	teilweise (Datenplan, kein Kodierhandbuch)
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	teilweise
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	teilweise
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja

Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das OSHO-Myelomregister (mehreseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	OSHO-Myelomregister
	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	ja
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	unklar
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	unklar
18	Datenkonsistenz über die Zeit	ja
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	anlassbezogen
20	Registermonitoring durch interne audits	nein
21	Registermonitoring durch externe audits	nein
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	ja
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	ja
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	ja
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	teilweise
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	ja
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	nein
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen	teilweise

G.4 Klinische Krebsregister

Tabelle 10: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Klinischen Krebsregister (mehrsseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	Klinische Krebsregister
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	Manual, öffentlich verfügbarer Basisdatensatz
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	teilweise (Kodierhandbuch, kein Datenplan)
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	teilweise
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	unklar
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	teilweise
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	teilweise
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	gesetzliche Meldepflicht besteht
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	gesetzliche Meldepflicht besteht
	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	teilweise
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	unklar
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	teilweise
18	Datenkonsistenz über die Zeit	teilweise

Tabelle 10: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Klinischen Krebsregister (mehreseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	Klinische Krebsregister
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	nein
20	Registermonitoring durch interne audits	nein
21	Registermonitoring durch externe audits	nein
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	unklar
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	ja
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	teilweise
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	unklar
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	teilweise
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	ja
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	ja
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	ja
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen	ja

Anhang H Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Ereignisraten unter Intervention und Vergleichstherapie für einen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten

Tabelle 11: Stichprobengröße bei einem Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1. Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$, Power mindestens 80 %, verschobene Nullhypothese HR = 0,5, 24-monatige Beobachtungszeit

Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Interventionsgruppe zu 24 Monaten Follow-up	Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Kontrollgruppe zu 24 Monaten Follow-up	Hazard Ratio	Stichprobenumfang gesamt (N)	Stichprobenumfang in der Interventionsgruppe (n)	Stichprobenumfang in der Kontrollgruppe (n)	Ereignisse (n)
35	70	0,36	536	268	268	281
35	75	0,31	254	127	127	140
35	80	0,27	140	70	70	81
35	85	0,23	84	42	42	50
35	90	0,19	52	26	26	33
45	75	0,43	2392	1196	1196	1435
45	80	0,37	570	285	285	356
45	85	0,32	228	114	114	148
45	90	0,26	110	55	55	74
50	80	0,43	2170	1085	1085	1411
50	85	0,37	474	237	237	320
50	90	0,3	176	88	88	123

Anhang I Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Talquetamab (multiples Myelom)

1. Addendum zum Projekt A23-100 (AbD-Konzept)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A24-65

Version: 1.0

Stand: 28.06.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1818

DOI: 10.60584/A24-65

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Talquetamab (multiples Myelom) – 1. Addendum zum Projekt A23-100 (AbD-Konzept)

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.05.2024

Interne Projektnummer

A24-65

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-65>

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

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Talquetamab (multiples Myelom); 1. Addendum zum Projekt A23-100 (AbD-Konzept) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-65>.

Schlagwörter

Multiples Myelom, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

Multiple Myeloma, Registries, Benefit Assessment, Concept

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Mikulić
- Katharina Hirsch
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Fragestellung der AbD	2
2.2 Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	4
2.3 Fazit	8
3 Literatur	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	3
Tabelle 2: Therapien in den Publikationen Mateos 2022, Einsele 2024 und Gandhi 2019	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
CD	Cluster of Differentiation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PICO	Patient, Intervention, Comparator, Outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 28.05.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbD) gemäß § 35a Absatz 3b SGB V für den Wirkstoff Talquetamab (AbD-Konzept A23-100 vom 21.05.2024 [1]) beauftragt. Der Auftrag wurde am 06.06.2024 und 19.06.2024 ergänzt.

Der vorliegende Auftrag umfasst die Bewertung und Einbindung der im Beteiligungsverfahren vorgebrachten Aspekte zur orientierenden Fallzahlschätzung für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-Cluster-of-Differentiation(CD38)-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

2 Bewertung

Aus dem Auftrag des G-BA ergibt sich aus der angepassten Vergleichstherapie eine geänderte Fragestellung für das AbD-Konzept zu Talquetamab als Monotherapie in der Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Diese ist in Abschnitt 2.1 dargestellt.

Die Einschätzung zu einer orientierenden Fallzahlschätzung für die geänderte Fragestellung wird in Abschnitt 2.2 erläutert.

2.1 Fragestellung der AbD

Aus der Bestimmung des Komparators ergibt sich die in Tabelle 1 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehreseitige Tabelle)

P(opulation)	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
I(ntervention)	Talquetamab
C(omparison)	<p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab Monotherapie (nur für mindestens 3-fach-refraktäre Personen mit mindestens 4 Vortherapien, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind) ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind) ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind) ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen mit mindestens 4 Vortherapien, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind) ▪ Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen mit mindestens 4 Vortherapien) ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen mit mindestens 4 Vortherapien, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen mit mindestens 4 Vortherapien, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen mit mindestens 4 Vortherapien, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) ▪ Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens 3-fach refraktäre Personen mit mindestens 4 Vortherapien, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind) ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon o-der Prednison (nur für mindestens 3-fach-refraktäre Personen mit mindestens 4 Vortherapien, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind) <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien.</p>

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrseitige Tabelle)

O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads)
CD: Cluster of Differentiation; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome	

2.2 Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Wie im AbD-Konzept beschrieben, sollte eine orientierende Fallzahlschätzung für einen Vergleich von Talquetamab gegenüber der Vergleichstherapie basierend auf dem Endpunkt Gesamtüberleben vorgenommen werden.

Um Annahmen für eine orientierende Fallzahlschätzung für die geänderte Fragestellung abzuleiten, wurden die schon für die Konzepterstellung von Talquetamab [1] herangezogenen Studien hinsichtlich der Verfügbarkeit geeigneter Daten geprüft. Dies sind für die Intervention die in der Nutzenbewertung zu Talquetamab vorgelegten Ergebnisse der pivotalen Studie MonumentAL-1 [2] und für die Vergleichstherapie die Publikationen Mateos 2022 [3] und Gandhi 2019 [4]. Darüber hinaus wird die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegte Publikation Einsele 2024 [5] herangezogen. Weitere potenziell relevante Studien, die Ergebnisse für die Vergleichstherapie in der interessierenden Patientenpopulation berichten, wurden nicht identifiziert.

Keine ausreichende Information für die Schätzungen zum Umfang der AbD verfügbar

Intervention

Für die Intervention liegen geeignete Daten aus der Studie MonumentAL-1 vor, in die Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorherigen Therapien eingeschlossen wurden. Diese Angaben können für die orientierende Fallzahlschätzung herangezogen werden.

Vergleichstherapie

Aus der Anpassung der Optionen der patientenindividuellen Therapie ergeben sich für die orientierende Fallzahlschätzung im Vergleich zum AbD-Konzept A23-100 wesentliche Änderungen: Zum einen entfallen mehrere Wirkstoffe aus den Optionen der patientenindividuellen Therapie. Zum anderen wurden für mehrere Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen detaillierte Anforderungen ergänzt, die erfüllt sein müssen, damit

diese Optionen der patientenindividuellen Therapie für Patientinnen und Patienten infrage kommen. So sind viele Optionen nur noch nach mindestens 4 Vortherapien angezeigt.

Um einschätzen zu können, ob Patientinnen und Patienten die Voraussetzungen für die verschiedenen Optionen der patientenindividuellen Therapie erfüllen, sind entsprechende Informationen erforderlich. Insbesondere sind dies Angaben dazu, wie viele Vortherapien die Patientinnen und Patienten erhalten hatten und um welche Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen es sich dabei gehandelt hat.

In der Publikation Mateos 2022 werden die Ergebnisse der Studie LocoMMotion [3] berichtet. In die 1-armige Studie LocoMMotion wurden Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom eingeschlossen, die entweder zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten hatten, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper oder doppelt refraktär auf einen immunmodulatorischen Wirkstoff oder einen Proteasominhibitor waren. Die in Mateos 2022 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtpopulation der Studie LocoMMotion.

In der vom pU mit den Stellungnahmen vorgelegten Publikation Einsele 2024 [5] werden Ergebnisse der Talquetamab Studie MonumentAL-1 im Vergleich zu den 1-armigen Studien LocoMMotion und MoMMent ausgewertet. In die Studie MoMMent wurden Erwachsene mit multiplem Myelom eingeschlossen, die mit mindestens 3 Therapielinien vorbehandelt waren. In Einsele 2024 wurden aus den Studien LocoMMotion und MoMMent nur diejenigen Patientinnen und Patienten herangezogen, die den Einschlusskriterien der Talquetamab Studie MonumentAL-1 entsprechen.

Wie schon in dem AbD-Konzept zu Talquetamab beschrieben, wurden in die Studie Gandhi 2019 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, deren Erkrankung refraktär auf die Behandlung mit einem Anti-CD38-Antikörper waren.

In den Publikationen Mateos 2022, Gandhi 2019 und Einsele 2024 liegen jeweils keine Informationen dazu vor, welche Optionen der patientenindividuellen Therapie beispielsweise Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien verabreicht wurden. Der weit überwiegende Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten war zwar mehrfach refraktär auf vorausgegangene Therapien, Informationen dazu, ob bestimmte Therapieoptionen (z. B. eine Triplett-Therapie) für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kamen, liegen jedoch nicht vor.

Tabelle 2 zeigt die verfügbaren Informationen zu in den Studien LocoMMotion, MoMMent und Gandhi 2019 verabreichten Therapien:

Tabelle 2: Therapien in den Publikationen Mateos 2022, Einsele 2024 und Gandhi 2019 (mehrseitige Tabelle)

Mateos 2022 (N = 248)		Einsele 2024 (N = 177) ^a		Gandhi 2019 (N = 249)	
Wirkstoff / Wirkstoffkombination ^{b, c}	n (%)	Wirkstoff / Wirkstoffkombination ^c	n (%)	Wirkstoff / Wirkstoffkombination ^c	n (%)
Carfilzomib–Dexamethason	34 (13,7)	Pomalidomid, Cyclophosphamid, und Dexamethason^d	29 (16,4)	Daratumumab, jegliches	57 (22,9) ^e
Pomalidomid–Cyclophosphamid–Dexamethason^d	33 (13,3)	Pomalidomid und Dexamethason^d	21 (11,9)	Daratumumab + Imid	41 (16,5) ^e
Pomalidomid–Dexamethason^d	28 (11,3)	Carfilzomib und Dexamethason	18 (10,2)	Daratumumab + PI	13 (5,2) ^e
Ixazomib–Lenalidomid–Dexamethason^d	14 (5,6)	Belantamab mafodotin	10 (5,6)	Elotuzumab + Imid	19 (7,6) ^e
Panobinostat–Bortezomib–Dexamethason^d	11 (4,4)	Panobinostat, Bortezomib und Dexamethason^d	8 (4,5)	Carfilzomib, jegliches	68 (27,3) ^e
Bendamustin–Bortezomib–Dexamethason	7 (2,8)	Carfilzomib, Cyclophosphamid und Dexamethason^d	8 (4,5)	Carfilzomib + Imid	34 (13,7) ^e
Carfilzomib–Cyclophosphamid–Dexamethason^d	7 (2,8)	Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason	7 (4,0)	Carfilzomib + Alkylator	19 (7,6) ^e
Elotuzumab–Pomalidomid–Dexamethason	6 (2,4)	Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason	6 (3,4)	Jeglicher Alkylator	90 (36,1) ^e
Lenalidomid–Dexamethason^d	6 (2,4)	Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason^d	6 (3,4)	Cisplatin, Adriamycin, Cyclophosphamid und Etoposid	24 (9,6) ^e
Doxorubicin–Bortezomib–Dexamethason	5 (2,0)	Bortezomib, Bendamustin und Dexamethason	4 (2,3)	Bendamustin	15 (6,0) ^e
Carfilzomib–Lenalidomid–Dexamethason	5 (2,0)	Carfilzomib, Pomalidomid und Dexamethason	4 (2,3)		
Carfilzomib–Pomalidomid–Dexamethason	5 (2,0)	Lenalidomid und Dexamethason^d	4 (2,3)		
Melphalan^d	5 (2,0)	Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason	3 (1,7)		
Belantamab mafodotin	4 (1,6)	Cyclophosphamid und Dexamethason^d	3 (1,7)		
Bendamustin–Prednison	4 (1,6)	Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason^d	3 (1,7)		
Cyclophosphamid–Dexamethason^d	4 (1,6)	Melphalan und Dexamethason	3 (1,7)		
		Melphalan^d	3 (1,7)		
		Idecabtagen Vicleucel	3 (1,7)		

Tabelle 2: Therapien in den Publikationen Mateos 2022, Einsele 2024 und Gandhi 2019 (mehrseitige Tabelle)

Mateos 2022 (N = 248)		Einsele 2024 (N = 177)^a		Gandhi 2019 (N = 249)	
Wirkstoff / Wirkstoffkombination^{b, c}	n (%)	Wirkstoff / Wirkstoffkombination^c	n (%)	Wirkstoff / Wirkstoffkombination^c	n (%)
<p>a. Die Angaben beziehen sich auf die Patientinnen und Patienten aus den Studien LocoMMotion und MoMMent, die die Vergleichstherapie erhalten haben.</p> <p>b. Behandlung, die ≥ 4 Patientinnen und / oder Patienten erhalten haben</p> <p>c. Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen, die nicht oder nur zum Teil zur Vergleichstherapie gehören, sind fett markiert.</p> <p>d. Änderung gegenüber der Vergleichstherapie im AbD-Konzept A23-100 durch Einschränkung der Eignung oder Wegfall der Option</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten</p>					

Aus Tabelle 2 geht für die Studie LocoMMotion (Mateos 2022) und die gemeinsame Betrachtung der Studien LocoMMotion und MoMMent (Einsele 2024) hervor, wie viele Patientinnen und Patienten eine Behandlung erhielten, die aufgrund der Anpassung der Vergleichstherapie nicht mehr Option der patientenindividuellen Therapie ist oder nur eingeschränkt für eine Teilpopulation angezeigt ist. Hierbei lässt sich nicht überprüfen, ob die für die Vergleichstherapie genannten Kriterien (beispielsweise mindestens 4 Vortherapien) erfüllt sind. So führt beispielsweise allein die Einschränkung bei Cyclophosphamid auf die Gabe als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason dazu, dass in der Studie LocoMMotion die Behandlung von rund 16 % der Patientinnen und Patienten nicht mehr der vorgegebenen Vergleichstherapie entspricht. In der Publikation Einsele 2024 (Studien LocoMMotion und MoMMent zusammen) betrifft das rund 21 %. Bezieht man auch die Therapien mit ein, die nur für einen Teil der Patientinnen und Patienten geeignet sind, könnten bis zu rund 62 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung erhalten haben, die der festgelegten Vergleichstherapie nicht entspricht.

In der Publikation Gandhi 2019 liegen lediglich übergeordnete Angaben zu den eingesetzten Wirkstoffklassen ohne Details zu den einzelnen Wirkstoffkombinationen vor (siehe Tabelle 2). Da jedoch nicht alle Therapien einer Wirkstoffklasse auch Teil der Vergleichstherapie sind, bzw. einige Kombinationen den oben erwähnten Einschränkungen unterliegen, ist nicht auszuschließen, dass ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten Therapien erhalten haben, die nicht oder nur eingeschränkt Teil der Vergleichstherapie sind. So wurden beispielweise ca. 36 % der Patientinnen und Patienten mit einem Alkylans behandelt, worunter eine Reihe von Wirkstoffen fallen, die nicht Teil der Vergleichstherapie sind.

Zusammenfassend kann für alle genannten Studien nicht eingeschätzt werden, ob die Optionen der angepassten patientenindividuellen Therapie entsprechend den Vorgaben des G-BA umgesetzt wurden. Diese Unsicherheiten werden als zu groß eingeschätzt, als dass die Studien als Basis für Annahmen für eine orientierende Fallzahlschätzung für die AbD herangezogen werden können.

2.3 Fazit

Zusammenfassend liegen für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, keine ausreichenden Daten für die angepasste Vergleichstherapie vor, die eine Ableitung von Annahmen für eine orientierende Fallzahlschätzung erlauben. Somit wird in der vorliegenden Situation auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet. Grundsätzlich ergibt sich allein aus der Notwendigkeit für die Adjustierung für Confounder in der Auswertung die Anforderung einer Studiengröße von mindestens 100 Patientinnen und Patienten. Bei einer

Studiengröße von weniger als 100 Patientinnen und Patienten kann in der Regel keine adäquate Confounderkontrolle durchgeführt werden.

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten für einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Talquetamab gegenüber den bestehenden Therapiealternativen vor. Auch unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung patientenrelevanter Daten ein besonderer Stellenwert zu, um die bestehende Evidenzlücke zu füllen. Ungeachtet dessen, dass in der vorliegenden Situation aufgrund fehlender geeigneter Daten auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet werden muss, erscheint es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet – in jedem Fall sinnvoll eine AbD durchzuführen.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Talquetamab (multiples Myelom); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a23-100.html>].
2. Janssen-Cilag. Talquetamab (Talvey); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 19.06.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/997/#dossier>.
3. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2022; 36(5): 1371-1376. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01531-2>.
4. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 2019; 33(9): 2266-2275. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0435-7>.
5. Einsele H, Moreau P, Bahlis N et al. Comparative Efficacy of Talquetamab vs. Current Treatments in the LocoMMotion and MoMMent Studies in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther* 2024; 41(4): 1576-1593. <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02797-x>.

Kriterien zur Bestimmung der Vergleichstherapie

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-262-z Talquetamab

Stand: Oktober 2023

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

Talquetamab

[zur Behandlung des multiplen Myeloms nach mindestens drei vorausgegangenen Therapien]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und 5. Dezember 2019
- Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und 16. Dezember 2021
- Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und 15. Juli 2021
- Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022
- Belantamab Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021
- Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022
- Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021
- Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022
- Melphalanflufenamid – Beschluss vom 16. März 2023
- Selinexor – Beschlüsse vom 16. März 2023
- Ciltacabtagen Autoleucel – Beschluss vom 17. August 2023

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Talquetamab n.a. Talvey	Talvey wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.
Chemotherapien	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Melphalan L01AA03 Alkeran®	Multiples Myelom
Melphalan flufenamid L01AA10 Pepaxti®	Pepaxti ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Fortgeschrittenes multiples Myelom
Doxorubicin (pegyliert liposomal) L01DB01 Caelyx®	In Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Carmustin L01AD01 Carmubris®</p>	<p>Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison</p>
<p>Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva®</p>	<p>Vincristin-Teva 1mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - multiplem Myelom</p>
<p>Weitere antineoplastische Arzneimittel</p>	
<p>Belantamab Mafodotin L01FX15 Blenrep®</p>	<p>Blenrep ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</p>
<p>Bortezomib L01XG01 Velcade®</p>	<p>Bortezomib als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.</p>
<p>Carfilzomib L01XG02 Kyprolis®</p>	<p>Kyprolis ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason alleine zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1)</p>
<p>Daratumumab L01FC01 Darzalex®</p>	<p>Daratumumab ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten • 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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	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
<p>Elotuzumab L01FX08 Empliciti®</p>	<p>Emplicit ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben</p> <p>Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben</p>
<p>Isatuximab L01FC02 Sarclisa®</p>	<ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasominhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. - In Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben
<p>Ixazomib L01XG03 Ninlaro®</p>	NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
<p>Lenalidomid L04AX04 Revlimid®</p>	Revlimid in Kombination mit Dexamethason ist indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
<p>Panobinostat L01XH03 Farydak®</p>	Farydak ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.
<p>Pomalidomid L04AX06 Imnovid®</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. • Imnovid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Selinexor L01XX66 Nexpovio®	Nexpovio ist: <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. • in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist
Teclistamab n.a. Tecvayli	Tecvayli ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens drei vorherige Therapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, Proteasom-Inhibitors und Anti-CD38 Antikörpers, und unter der letzte Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT®	Palliativtherapie maligner Tumoren
Prednisolon H02AB06 Decortin® H	<u>Hämatologie / Onkologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom - Palliativtherapie maligner Erkrankungen
Prednison H02AB07 Decortin®	<u>Hämatologie / Onkologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom Palliativtherapie maligner Erkrankungen

CAR-T-Zelltherapien

Ciltacabtagen- Autoleucel L01XL05 Carvykti	CARVYKTI ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
Idecabtagen vicleucel L01XL07 Abecma	Abecma ist indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38- Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-262-z (Talquetamab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. März 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	31
Referenzen	34

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IMiD	Immunmodulierende Substanz
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MM	Multiples Myelom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechräte
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
RR	Relatives Risiko
r/r	rezidiert / refraktär
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien erhalten haben.

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

2 Systematische Recherche

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

Die Erstrecherche wurde am 29.11.2021 durchgeführt, die folgenden am 27.05.2022 und am 26.01.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 953 Referenzen.

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

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Noori M et al., 2023 [5].

Safety and efficacy of Elotuzumab combination therapy for patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We aimed to determine the safety and efficacy of Elotuzumab combination therapy in patients with MM.

Methodik

Population:

- participants diagnosed with ~~relapsed/refractory~~ multiple myeloma according to the criteria of the IMWG

Intervention:

- Elotuzumab along with the concomitant treatments

Komparator:

- concomitant treatments alone

Endpunkte:

- overall survival (OS),
- progression-free survival (PFS),
- objective response rate (ORR), stringent complete response (sCR)/CR, very good partial response (VGPR), partial response (PR), minor response (MR), stable disease (SD), and progressive disease (PD)
- treatment-related adverse events, AEs of special interest

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched PubMed, Scopus, Web of Science, and EMBASE databases to identify any potential eligible publication as of 2 August 2022. A subsequent search update was conducted on 28 August 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias (RoB 2) tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs

Charakteristika der Population:

Newly diagnosed/untreated MM patients were recruited in two trials [24,25], and relapsed/refractory MM patients were recruited in three trials [21,26,27].

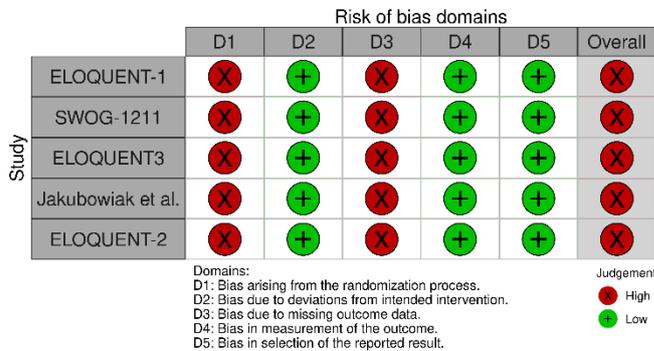
Table 1. Characteristics of included trials.

First author	Year of publication	Trial name	NCT identifier	Phase	Status of enrolled patients	NO. of patients*	Median age (years)*	Sex (males) *	ECOG performance status*	ISS*	Median treatment cycles*	Intervention treatments	Control treatments
Dimopoulos et al. [25]	2022	ELOQUENT-1	NCT01335399	3	Newly diagnosed/Untreated MM	374 vs. 374	73 (68–78) vs. 73 (69–78) [†]	211 vs. 201	0: 134 vs. 0: 135 1: 196 vs. 1: 172 2: 44 vs. 2: 67	I: 114 vs. I: 101 II: 155 vs. II: 170 III: 105 vs. III: 103	26 VS. 21	Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone	lenalidomide/dexamethasone
Usmani et al. [24]	2021	SWOG-1211	NCT01668719	2	Newly diagnosed/Untreated MM	48 vs. 52	62 (58–69) vs. 66 (56–71) [‡]	29 vs. 31	NA	I: 13 vs. I: 13 II: 20 vs. II: 24 III: 15 vs. III: 15	14 VS. 8	Elotuzumab/lenalidomide/bortezomib/dexamethasone	lenalidomide/bortezomib/dexamethasone
Dimopoulos et al. [26,28]	2018 (year of update: 2021)	ELOQUENT-3	NCT02654132	3	Relapsed/Refractory MM	60 vs. 57	69 (43–81) vs. 66 (36–81) [‡]	32 vs. 35	NA	I&II: 53 vs. I&II: 50 III: 7 vs. III: 7	9 VS. 5	Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone	pomalidomide/dexamethasone
Jakubowiak et al. [21]	2016	NA	NCT01478048	2	Relapsed/Refractory MM	77 vs. 75	65 (25–82) vs. 65 (30–85) [‡]	42 vs. 37	0: 38 vs. 0: 46 1: 35 vs. 1: 23 2: 2 vs. 2: 6	I: 26 vs. I: 19 II: 23 vs. II: 20 III: 11 vs. III: 16	12 VS. 7	Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone	bortezomib/dexamethasone
Lonial et al. [22,23,27]	2015 (year of updates: 2018 and 2020)	ELOQUENT-2	NCT01239797	3	Relapsed/Refractory MM	321 vs. 325	67 (37–88) vs. 66 (38–91) [‡]	192 vs. 193	0: 159 vs. 0: 145 1: 138 vs. 1: 146 2: 24 vs. 2: 34	I: 141 vs. I: 138 II: 102 vs. II: 105 III: 66 vs. III: 68	19 VS. 14	Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone	lenalidomide/dexamethasone

[†]Median (inter-quartile range [IQR]), [‡]Median (range), * Data presented as 'Elotuzumab combination group vs non-Elotuzumab treatment regimen group,' Abbreviations: MM: multiple myeloma, ECOG: eastern cooperative oncology group, ISS: international staging system, NA: not available.

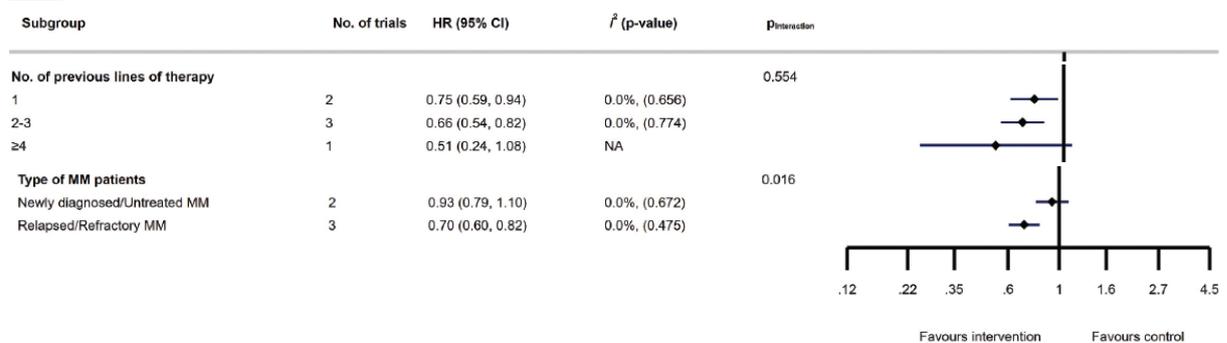
Qualität der Studien:

Almost all included studies had a high risk of bias in their quality assessment, due to the randomization process and missing outcome data, and therefore, the results should be interpreted with caution.

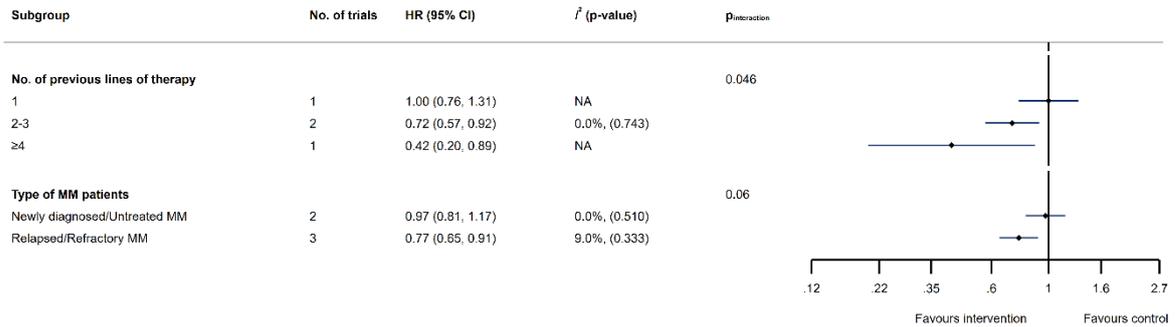


Studienergebnisse:

PFS:



OS:



Adverse Events:

- Keine separaten Analysen für r/r MM

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our findings showed that Elotuzumab combination therapy significantly prolongs OS and PFS compared to non-Elotuzumab treatments in patients with MM, particularly those with relapsed/refractory disease. However, further investigations are required to establish the most effective combination of the Elotuzumab regimen, taking patients' drug resistance and comorbidities into account.

Kommentare zum Review

Gemäß Einschlusskriterien des SR sollten nur Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom eingeschlossen werden. Tatsächlich wurden in das SR aber auch Studien neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Mit Bezug zur Indikation für die Synopse wurden bei der Ergebnisextraktion für die Evidenzsynopse nur Analysen mit Effektschätzer für das rezidivierte und refraktäre Multiplen Myelom berücksichtigt.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [1,2].

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH) (Herausgeber)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (federführende Fachgesellschaft)

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel dieser Leitlinie soll daher sein, das aktuelle Wissen zu diesem sehr umfassenden Bereich zusammenzustellen und daraus Standards für die aktuelle Diagnostik und Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom in Deutschland abzuleiten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Juni-Oktober 2018 (DB: Medline, CENTRAL, Cochrane Library, Guideline International Networks); Suche nach Leitlinien im April 2019 wiederholt (Guideline International Networks, Pubmed)

LoE

Tabelle 5: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Vertrauen in die Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohes Vertrauen	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderates Vertrauen	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringes Vertrauen	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringes Vertrauen	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Sonstige methodische Hinweise

- Leitlinie beruht zum Teil auf Adaptation der ASCO Leitlinie [3]

Indikation zur Therapie im Rezidiv

14.1	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Alle Patienten mit symptomatischem Myelom-Rezidiv <i>sollen</i> zeitnah therapiert werden.
GRADE	[445]; [446]; [447]; [448]; [449]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
⊕⊕⊕⊖	Lebensqualität
	Starker Konsens
14.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit biochemischem Myelom-Rezidiv und Hochrisiko-Zytogenetik, frühem Rezidiv nach der initialen Therapie und/oder schnellem Anstieg der Myelom-Parameter <i>sollten</i> frühzeitig therapiert werden.
	Starker Konsens
14.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Asymptomatische Patienten mit langsamem biochemischem Progress <i>können</i> engmaschig verlaufskontrolliert werden.
	Starker Konsens

14.4	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Therapie im Rezidiv <i>sollte</i> , in Abhängigkeit des initialen Ansprechens, der Verträglichkeit, der Toxizität und des Patientenwunschs, bis zum Progress fortgeführt werden.
GRADE	[450]; [146]; [451]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
	Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Wahl der Rezidivtherapie (1.-3. Rezidiv)

14.5	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Allen Patienten <i>soll</i> eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Wahl der in der Rezidivtherapie eingesetzten Substanzen sollte von krankheits-, patienten- und therapiespezifischen Faktoren abhängig gemacht werden. 'Krankheitsspezifische Faktoren' sind der Myelom-Typ, die Zytogenetik, die Zeit bis zur Progression der Erkrankung (\geq bzw. <12 Monate), die Nierenfunktion, Nachweis von Plasmazellen im peripheren Blut ($>5\%$), der Infiltrationsgrad des Knochenmarks, die Hämoglobinkonzentration, der Ausdehnungsgrad der ossären Manifestationen, das Vorliegen extramedullärer Manifestationen und höhere ISS- bzw. R-ISS-Stadien ([Revidiertes] Internationales Staging System). Als 'patientenspezifische Faktoren' gelten unter anderem die Komorbiditäten, der Performancestatus bzw. das biologische Alter, der Therapiewunsch, die soziale Situation und die Entfernung des Wohnorts des Patienten zum nächstgelegenen geeigneten Behandlungsort. 'Therapiespezifische Faktoren', wie das Ansprechen und die Verträglichkeit der vorangegangenen Myelomtherapie, spielen zudem eine wichtige Rolle bei der Wahl der Therapie.

Alternativ zur medikamentösen Therapie sollten transplantationsfähige Patienten prinzipiell im ersten Rezidiv über die Chancen und Risiken einer (erneuten) autologen (oder allogenen) Transplantation beraten werden. Aufgrund der Komplexität der Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms, wird das Angebot einer Studienteilnahme mit dem Ziel der Behandlungsoptimierung empfohlen.

14.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Triple-Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid <i>soll</i> bei Multiplen Myelom Patienten im ersten Rezidiv, unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität, angewendet werden.
GRADE	[408]; [393]; [445]; [446]; [447]; [455]; [448]; [456]; [457]; [458]; [459]; [460]; [461]; [462]; [463]; [464]; [465]; [466]; [449]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Hintergrund

Unter einer Triple-Therapie wird in der Regel eine Therapiekombination aus zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator (IMiD), Proteasominhibitor (PI)) und einem Steroid (i.d.R.

Dexamethason) verstanden. In der Behandlung des Myelom-Rezidivs zeigten Triple-Therapien im Vergleich zu Dubletten in mehreren randomisierten Studien und Meta-Analysen höhere Ansprechraten, sowie ein längeres rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben (z.B. ergab eine Metaanalyse aus 5 unterschiedlichen Phase III Studien ein signifikant verbessertes OS und PFS der Triple-Therapie im Vergleich zur Dublet-Kombinationstherapien: OS HR 0,83[95%CI 0,71–0,94]; p=0,004 und PFS HR 0,68 [95%CI 0,62–0,74]; p<0,00 und ORR 1,19 [95%CI 1,10– 1,27]) [463]. Dem therapeutischen Benefit der Triple-Therapien steht das erhöhte relative Risiko für unerwünschte Ereignisse ≥ 3 . Grades gegenüber [472] RR 1,438 p=0,000 [463]; RR 1,11 p=0,001), sodass diese nicht für alle Patienten geeignet sind und, bei höherer Therapietoxizität bzw. Auftreten von Nebenwirkungen, die Lebensqualität nachhaltig beeinflussen können. Für körperlich fitte Patienten überwiegt der Zusatznutzen einer Triple-Therapie. Die Wahl der jeweiligen Kombinationstherapie sollte in Abhängigkeit von Myelom-Typ, individuellem Risikoprofil und Gesamtfitness erfolgen. Daher werden meist alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert. In Tabelle 17 ist eine Übersicht der gemäß Anwendungsbereich zugelassenen medikamentösen Rezidivtherapie-Optionen (Stand 09 2021), in Abhängigkeit des Ansprechens auf das jeweilige Induktionsregime bzw. die vorausgegangene Therapielinie, dargestellt [467].

Bei Erreichen einer partiellen Remission (PR), sehr guten PR (VGPR) oder kompletten Remission (CR), die für mindestens 12 Monate nach Therapieende anhält, sowie einer guten Verträglichkeit der vorherigen Therapie, ist ein wiederholtes Therapieansprechen bei einer Behandlung analog der vorherigen Therapielinie wahrscheinlich [471], [469]. Daten, welche die Effizienz einer Wiederbehandlung belegen, gibt es insbesondere zu Bortezomib und zu den Immunmodulierenden Substanzen (IMiD) [470], [473], [468], [474], [466], [446], [449], [455]. Bei einem kurzen progressionsfreien Überleben bzw. bei einem unter laufender (Erhaltungs-) Therapie entstehenden Rezidiv wird eine Umstellung des Therapieregimes empfohlen: Z.B. Wechsel auf ein PI-basiertes Regime bei IMiD vorbehandelten Patienten und umgekehrt oder der Einsatz anderer, neuer Substanzen (z.B. monoklonaler Antikörper).

14.7	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine autologe Stammzelltransplantation <i>sollte</i> allen transplantationsfähigen Patienten angeboten werden, bei denen keine Transplantation im Rahmen der Erstlinientherapie durchgeführt wurde.
GRADE	[475]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
14.8	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Eine autologe Re-Transplantation <i>kann</i> erfolgen, wenn das progressionsfreie Überleben nach erster Transplantation in der Regel mindestens 18 Monate andauerte.
GRADE	[476]; [279]; [477]; [478]; [137]; [479]; [480]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

14.9	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Fitte Patienten mit frühem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation, kann eine allogene Stammzelltransplantation angeboten werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[375]; [373]; [478] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

14.10	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn möglich, sollte eine allogene Stammzelltransplantation im Rahmen einer klinische Studien erfolgen.
	Starker Konsens

Wahl der Rezidivtherapie bei >3. Rezidiv

In diesem Abschnitt soll beschrieben werden, welche Behandlungsoptionen für stark vorbehandelte Patienten mit mehr als drei Rezidiven empfohlen werden können. Die Patientencharakteristika umfassen in diesen späten Linien häufig quadrupel- und penta-refraktäre Patienten. Als quadrupel-refraktär werden Patienten bezeichnet, die auf Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib und Carfilzomib nicht mehr ansprechen. Die Gruppe wird penta-refraktär, wenn zusätzlich ein CD38-Antikörper wirkungslos ist [467].

14.12	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte geprüft werden, ob eine moderne Triplet-Therapie (siehe Kapitel 14.3) nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.
	Starker Konsens

14.13	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte geprüft werden, ob „klassische“ Chemotherapeutika (Bendamustin, Doxorubicin, Cyclophosphamid) ggf. in Kombination mit neuen Substanzen eingesetzt werden können.
	Starker Konsens

14.14	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien und aggressivem Verlauf sollte geprüft werden, ob Polychemotherapien (VTD-PACE, DCEP, CVAD, TCID) sinnvoll eingesetzt werden können.
	Starker Konsens

14.15	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Unter der Betrachtung der Therapiemöglichkeiten und des individuellen Verlaufs kann gemeinsam mit dem Patienten auch eine Therapiezieländerung mit Abkehr von einer Myelomspezifischen Therapie und Einsatz von Best Supportive Care beschlossen werden
	Starker Konsens

Hintergrund

Grundsätzlich sollte auch bei Patienten mit mehr als drei Rezidiven geprüft werden, ob eine der im Kapitel 14.3 beschriebenen Triplet-Therapien noch nicht ausgeschöpft wurde [112], [467]. Neue effektive Dreifachkombinationen unter Verwendung von Bortezomib oder Antikörpern gegen CD38 (Daratumumab, Isatuximab) oder SLAMF7 (Elotuzumab) in Verbindung mit Pomalidomid und Dexamethason [497] [508] oder Daratumumab oder Isatuximab zusammen mit Carfilzomib und Dexamethason sind inzwischen zugelassen [498][499].

Daten aus kontrollierten klinischen Studien speziell für die Situation multipel rezidivierter Myelom-Patienten mit mindestens vier Vortherapien als Einschlusskriterium sind nicht verfügbar. Erkenntnisgewinn gezogen werden kann aus Studien mit Myelom-Patienten, die letztlich im Median vier oder mehr Vortherapien aufwiesen. In den Phase II Studien mit Daratumumab als Monotherapie konnte bei Patienten mit im median 5 Vortherapien nach einem medianen follow-up von 36,6 Monaten ein Gesamtansprechen von 30.4% und ein medianes Gesamtüberleben von 20,5 Monaten gezeigt werden [500].

Es sollte die Möglichkeit geprüft werden einen CD38-Antikörper (Daratumumab oder Isatuximab) in Kombination mit anderen aktiven Substanzen (Lenalidomid, Pomalidomid, Carfilzomib, Daratumumab) gemäß der Zulassung (s. Tabelle 17) zu verabreichen, um das Ansprechen potenziell noch zu verbessern. Patienten mit einem Rezidiv nach vier oder mehr vorherigen Therapien, die refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper sind, können darüber hinaus mit einer zielgerichteten Therapie gegen BCMA behandelt werden.

Das BCMA-Antikörper-Drug-Konjugat Belantamab-Mafodotin wird als Monotherapie ohne begleitende Kortikosteroide verabreicht. In der Zulassungsstudie DREAMM-2 sprachen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten 32% der Patienten auf die Behandlung an. Das mediane PFS (Studienpopulation mit 2,5 mg/kg Körpergewicht Dosierung) betrug 2,8 Monate. Die mediane DoR betrug 11 Monate und das mediane OS betrug 13,7 Monate [501].

Auch die Gabe der gegen BCMA gerichteten CAR-T-Zell Therapie Idecabtagen-Vicleucel (Ide-cel) kann bei Patienten mit >3 Rezidiven erwogen. Die Zulassung besteht bereits bei 3 Vortherapien, vorausgesetzt einer Vorbehandlung mit Immunmodulator, Proteasominhibitor und CD38-Antikörper und Progress auf die letzte Behandlung. In der Phase-II KarMMa-Studie bei Patienten mit im Median 6 Vortherapien lag das Gesamtansprechen bei 73%, mit 33% kompletten Remissionen. Das mediane progressionsfreie Überleben war 8,8 Monate [496](siehe auch Kapitel 14.3).

Mono- oder Kombinationstherapien, die die Chemotherapeutika Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin oder Melphalan beinhalten, können Wirksamkeit bei stark vorbehandelten Myelom-Patienten zeigen [506], [509], [510], [504], [505], [230]. Die Kombinationstherapie von Bendamustin mit Pomalidomid bei Patienten mit im Median fünf Vortherapien führte zu einer Gesamtansprechrates von 61% und einem medianen progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben von 9,6 bzw. 21,3 Monaten [511].

Bei stark vorbehandelten Patienten mit aggressiver Krankheitsdynamik kann die Gabe einer Polychemotherapie erwogen werden [502], [512], [507]. In der vergleichenden Studie von Griffin zeigt sich allerdings in der Gesamtpopulation der so behandelten Patienten ein progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben von 4,5 und 8,5 Monaten, so dass die Wirkung in den Kontext der Aggressivität der Behandlung, der zu erwartenden Toxizität und dem langfristigen Konzept (ggf. allogene Stammzelltransplantation oder andere immunologische Therapieform) gesetzt werden muss. Im ähnlichen Bereich liegen die Daten von Lakshman et al.

Eine weitere zugelassene Therapie ist die Kombination von Selinexor und Dexamethason bei Patienten, die quadrupel oder pentarefraktär sind und im Median 7 Vortherapien aufwiesen. Die Kombination zeigte eine Ansprechrates von partieller Remission oder besser bei 26% der behandelten Patienten. Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben betragen 3,7 und 8,6 Monate [503].

Die Rolle der allogenen Stammzelltransplantation in dieser Situation ist nicht gesichert. Es bleibt jedoch ein potentiell kuratives Konzept für individuell ausgewählte Patienten mit kontrollierter Erkrankung und niedriger Myelomlast [382]. Eine allogene Stammzelltransplantation kann daher zu jedem Zeitpunkt

diskutiert werden, sollten die Voraussetzungen hinsichtlich Ansprechen, Krankheitsstatus und Patientencharakteristika eine erfolgreiche Transplantation möglich erscheinen lassen. Basierend auf den bisher vorliegenden Ergebnissen mit limitierten Erfolgsraten, insbesondere bei fortgeschrittener Erkrankung, sollte in der mehrfach rezidierten Situation, wenn immer möglich, die Transplantation im Rahmen einer Studie erfolgen [136].

Zum Zeitpunkt einer neuen Therapieentscheidung ist, nach eingehender Abschätzung und Diskussion von Chancen und Risiken der nächsten Therapielinie, die Möglichkeit einer Therapiezieländerung im Sinne einer rein supportiven Versorgung für den Patienten gegeben. Diese Option rückt durch die zahlreichen Therapiemodalitäten mehr in den Hintergrund und sollte stets nur nach eingehender Prüfung der Situation ausgewählt werden.

Tabelle 17: Medikamentenübersicht Rezidivtherapie

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Immunmodulatoren (IMiDs)				
Thalidomid (T)	Melphalan/Prednison (MPT)	keine Zulassung im Rezidiv	Embryotoxizität, Polyneuropathie, Fatigue, Diarrhoen, Thrombosen, Infektanfälligkeit, Blutbildveränderungen, Leberwerterhöhungen, Tremor, Hautreaktionen, Somnolenz, Konstipation, periphere Ödeme, Risiko sekundärer Primärmalignome	Orale Gabe Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungsprogramm, Risiko der Hepatitis B Reaktivierung, Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Bortezomib/Dexamethason (VTD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason (Dara-VTd)	keine Zulassung im Rezidiv		
Lenalidomid (R)	Monotherapie	keine Zulassung im Rezidiv	Embryotoxizität, Durchfälle, Thrombosen, Infektanfälligkeit, Blutbildveränderungen, Leberwerterhöhungen, Herzerkrankung, Muskelbeschwerden, Risiko sekundärer Primärmalignome	Orale Gabe RVD als Induktionstherapie vor ASCT nicht zugelassen, von EMA abgelehnt Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungsprogramm, Risiko der Hepatitis B Reaktivierung,
	Dexamethason (Rd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Bortezomib/Dexamethason (RVD bzw. VRd)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Melphalan/Prednison (RMP)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Carfilzomib/Dexamethason (KRd)	Nach mind. 1 Vortherapie		Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Ixazomib/Dexamethason (Ixa-Rd)	Nach mind. 1 Vortherapie		
	Daratumumab/Dexamethason (Dara-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Elotuzumab/Dexamethason (Elo-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie		
Pomalidomid (P)	Bortezomib/Dexamethason (PVd)	Nach mind. 1 Vortherapie, darunter Lenalidomid	Panzytopenie, Thromboembolie, Pneumonie, Dyspnoe, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Risiko sekundärer Primärmalignome	Orale Gabe Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungsprogramm, Risiko der Hepatitis B Reaktivierung,



Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	Dexamethason (Pd)	Rezidiv./refraktäres MM, nach mind. 2 Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib und Progress unter der letzten Therapie		Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Daratumumab/ Dexamethason (Dara-Pd)	Pat. mit MM, die bereits eine Vortherapie 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		
	Isatuximab/ Dexamethason (Isa-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie		
	Elotuzumab/ Dexamethason (Elo-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie		
Proteasom-inhibitoren				
Bortezomib (V)	Monotherapie	Progressives MM nach mind. 1 Vortherapie und ASCT oder für ASCT nicht geeignet.	Polyneuropathie, Blutbildveränderungen und hämatologische Toxizität, Herpes Zoster Reaktivierung	subkutane Gabe G-BA, Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Stand 08/2021: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off- Label-Use), Teil A, XXXIII. Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe
	Peg. liposom. Doxorubicin	Progressives MM nach mind. 1 Vortherapie und ASCT oder für ASCT nicht geeignet.		
	Dexamethason (Vd)	Progressives MM nach mind. 1 Vortherapie und ASCT oder für ASCT nicht geeignet.		
	Melphalan/ Prednison (VMP)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Dexamethason (VD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Thalidomid/ Dexamethason (VTD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Cyclophosphamid/ Dexamethason (VCD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Daratumumab/ Melphalan/ Prednison (Dara-VMP)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Daratumumab / Thalidomid/ Dexamethason (Dara-VTd)	keine Zulassung im Rezidiv		



	Daratumumab / Dexamethason (Dara-Vd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Panobinostat/ Dexamethason (PAN-Vd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vor-therapien, darunter		
Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
		Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben		
Carfilzomib (K)	Daratumumab/ Dexamethason (Dara-Kd oder KdD)	Nach mind. 1 Vortherapie	Hämatologische Toxizität, Thromboembolie, Hypertonie, Herzerkrankung, Fatigue	Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe Thromboseprophylaxe empfohlen
	Lenalidomid/ Dexamethason (KRd)	Nach mind. 1 Vortherapie	Herpes Zoster Reaktivierung, Niereninsuffizienz, selten Herzschäden, selten Polyneuropathie	
	Dexamethason (Kd)	Nach mind. 1 Vortherapie		
	Isatuximab/ Dexamethason (Isa-Kd)	Nach mind. einer Vortherapie		
Ixazomib (Ixa)	Lenalidomid/ Dexamethason (Ixa-Rd)	Nach mind. 1 Vortherapie	Hämatologische Toxizität, Übelkeit Hautreaktionen, peripheres Ödem, Herpes Zoster Reaktivierung	Orale Gabe Einnahme spätestens 1h vor oder frühestens 2h nach einer Mahlzeit, Thromboseprophylaxe empfohlen Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe
Antikörper				
Daratumumab (Dara) i.v.	Lenalidomid/ Dexamethason (Dara-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie	Infusionsreaktionen (bspw. Atembeschwerden, Schüttelfrost, etc; vor allem während der ersten Gaben), Infektanfälligkeit, Müdigkeit, Fieber, Rückenschmerzen, Panzytopenie	lange Infusionszeit Standarddiagnostik vor Bluttransfusionen kann behindert und verzögert werden Risiko der Hepatitis B Reaktivierung
	Bortezomib, Melphalan, Dexamethason (Dara-VMP)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Bortezomib/ Thalidomid/ Dexamethason (Dara-VTd)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Bortezomib/ Dexamethason (Dara-Vd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Monotherapie	Pat. mit rez./refrak. MM, die bereits mit einem Proteasom- Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und Krankheitsprogression während der letzten Therapie		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Daratumumab (Dara) s.c.	Zusätzlich: Pomalidomid/ Dexamethason (Dara-Pd)	Pat. mit MM, die bereits eine Vortherapie 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	Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Appetitlosigkeit, Polyneuropathie, Kopfschmerzen, Hypertonie, Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Pankreatitis, Müdigkeit, Fieber, Rückenschmerzen	Nur s.c.
Isatuximab (Isa)	Pomalidomid/ Dexamethason (Isa-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie	Infusionsbedingte Reaktionen, Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Dyspnoe, Diarrhö, Übelkeit, Plattenepithelkarzinom der Haut	
	Carfilzomib/ Dexamethason (Isa-Kd)	Nach mind. einer Vortherapie		
Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Elotuzumab (Elo)	Lenalidomid/ Dexamethason (Elo-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie	Infusionsbedingte Reaktionen, Durchfall, Herpes-zoster-Infektionen, Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Lymphopenie, Thromboembolie, Lebertoxizität	Thromboseprophylaxe
	Pomalidomid/ Dexamethason (Elo-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie		
Weitere Substanzen				
HDAC-Inhibitor				
Panobinostat	Bortezomib/ Dexamethason (PAN-Vd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben	Pneumonien, Myelosuppression, Hypotension, Gastrointestinalbeschwerden, Arrhythmie, kardiale Ischämien	Orale Gabe
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC)				
Belantamab mafodotin	Monotherapie	Pat. mit MM, mind. vier Vortherapien und Erkrankung refraktär gegenüber mind. einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und Krankheitsprogression während der letzten Therapie	Pneumonie, Panzytopenie, Augen- bzw. Hornhauterkrankungen, Übelkeit, Diarrhö, Pyrexie, Fatigue, Infusionsbedingte Reaktionen	Ophthalmologische Untersuchungen, Tränenersatz

XPO1-Inhibitor				
Selinexor	Dexamethason	Von EMA zugelassen: mind. 4 Vortherapien, refraktär gegenüber mind. zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei Immunmodulatoren und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und Krankheitsprogression während der letzten Therapie	Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Stoffwechselstörungen, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verschwommenes Sehen, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Abdominalschmerz, Müdigkeit, Fieber	Noch keine deutsche Fachinformation verfügbar
CAR-T				
Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Idecabtagen vicleucel		Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. drei Vor-therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	<p>Infektionsanfälligkeit, Panzytopenie, Zytokin-Freisetzungssyndrom,</p> <p>Hypogammaglobulinämie, Stoffwechselstörungen, Enzephalopathie, Kopfschmerzen, Schwindel, Tachykardie, Hypertonie, Hypotonie, Dyspnoe, Husten, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Arthralgie, Fieber, Müdigkeit, Asthenie, Ödem, Schüttelfrost</p>	Bereithaltung von Tocilizumab und Notfall-ausrüstung für Zytokin-Freisetzungssyndrom
Zytostatika (alphabet.)				
Bendamustin	Prednison	keine Zulassung im Rezidiv	Myelosuppression, Infektionen, Übelkeit, Herzfunktionsstörung, Hautreaktionen, Tumorlysesyndrom	Risiko der Hepatitis B Reaktivierung
Cyclophosphamid (C)	(Prednison)	Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)	Blutbildveränderungen, in höheren Dosen ggf. Haarausfall, Myelosuppression,	sowohl i.v. als auch orale Arzneiform verfügbar
	Bortezomib/ Dexamethason (VCD)	keine Zulassung im Rezidiv	Zystitisprophylaxe erforderlich (Hydratierung+Mesna bei Dosen >400mg/m ² /d), Mukositis, Alopezie	
Doxorubicin		fortgeschrittenes MM	Kardiotoxizität (maximale kumulative Dosis 400-550mg/m ²), Kardiomyopathie, Myelosuppression, Paravasatrisiko	
Doxorubicin pegyliert liposomal	Bortezomib	Progressives MM bei Pat. nach mind. einer Vortherapie, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.	Kardiomyopathie, Myelosuppression, Infusionsreaktionen, Hand-Fuß-Syndrom, GI-Toxizität	
Melphalan oral	in Kombination mit Prednison/Prednisolon oder anderen Myelomtherapeutika oder als Hochdosis Monotherapie zur Konditionierung vor ASCT	Multiples Myelom (Plasmozytom); s. Fachinformation	Blutbildveränderungen, in höheren Dosen ggf. Haarausfall, Myelosuppression, Paravasatrisiko, Harnstoff ↑, Mukositis, Alopezie	sowohl i.v. als auch orale Arzneiform verfügbar

Referenzen aus Leitlinien

112. Laubach, J., Garderet, L., Mahindra, A., Gahrton, G., Caers, J., Sezer, O., et.al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 2016. 30(5): p. 1005-17., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26710887>

136. Mikhael, J., Ismaila, N., Cheung, M. C., Costello, C., Dhodapkar, M. V., Kumar, S., et.al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2019. 37(14): p. 1228-1263., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30932732>
137. Gay, F., Engelhardt, M., Terpos, E., Wasch, R., Giaccone, L., Auner, H. W., et.al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica*, 2018. 103(2): p. 197-211., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217780>
297. Wang, Y., Li, H., Liu, C., Chen, C., Yan, J., Solitary Plasmacytoma of Bone of the Spine: Results From Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2019. 44(2): p. E117-E125., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30005040>
373. Bruno, B., Rotta, M., Patriarca, F., Mordini, N., Allione, B., Carnevale-Schianca, F., et.al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*, 2007. 356(11): p. 1110-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17360989>
382. Sobh, M., Michallet, M., Gahrton, G., Iacobelli, S., van Biezen, A., Schonland, S., et.al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia*, 2016. 30(10): p. 2047-2054., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27118410>
393. Nooka, A. K., Kaufman, J. L., Behera, M., Langston, A., Waller, E. K., Flowers, C. R., et.al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer*, 2013. 119(23): p. 4119-28., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24005889>
408. Durie, B. G. M., Hoering, A., Abidi, M. H., Rajkumar, S. V., Epstein, J., Kahanic, S. P., et.al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2017. 389(10068): p. 519-527., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28017406>
445. Dimopoulos, M. A., Lonial, S., White, D., Moreau, P., Palumbo, A., San-Miguel, J., et.al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol*, 2017. 178(6): p. 896-905., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28677826>
446. Dimopoulos, M. A., Oriol, A., Nahi, H., San-Miguel, J., Bahlis, N. J., Usmani, S. Z., et.al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016. 375(14): p. 1319-1331., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27705267>
447. Dimopoulos, M. A., Stewart, A. K., Masszi, T., Spicka, I., Oriol, A., Hajek, R., et.al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol*, 2017. 177(3): p. 404-413., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28211560>
448. Richardson, P. G., Hungria, V. T., Yoon, S. S., Beksac, M., Dimopoulos, M. A., Elghandour, A., et.al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood*, 2016. 127(6): p. 713-21., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26631116>
449. Moreau, P., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis, N. J., Hansson, M., Pour, L., et.al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016. 374(17): p. 1621-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27119237>
450. Fouquet, G., Tardy, S., Demarquette, H., Bonnet, S., Gay, J., Debarri, H., et.al. Efficacy and safety profile of long-term exposure to lenalidomide in patients with recurrent multiple myeloma. *Cancer*, 2013. 119(20): p. 3680-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921945>
451. Zago, M., Oehrlein, K., Rendl, C., Hahn-Ast, C., Kanz, L., Weisel, K., Lenalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma disease: feasibility and benefits of long-term treatment. *Ann Hematol*, 2014. 93(12): p. 1993-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24974802>
455. Palumbo, A., Chanan-Khan, A., Weisel, K., Nooka, A. K., Masszi, T., Beksac, M., et.al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016. 375(8): p. 754-66., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557302>
456. Botta, C., Ciliberto, D., Rossi, M., Staropoli, N., Cuce, M., Galeano, T., et.al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv*, 2017. 1(7): p. 455-466., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296961>
457. Chng, W. J., Goldschmidt, H., Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Joshua, D., Palumbo, A., et.al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia*, 2017. 31(6): p. 1368-1374., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28025582>
458. Dimopoulos, M. A., Goldschmidt, H., Niesvizky, R., Joshua, D., Chng, W. J., Oriol, A., et.al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(10): p. 1327-1337., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28843768>

459. Kropff, M., Vogel, M., Bisping, G., Schlag, R., Weide, R., Knauf, W., et.al. Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study. *Ann Hematol*, 2017. 96(11): p. 1857-1866., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28905189>
460. Lopuch, S., Kawalec, P., Wisniewska, N., Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Hematology*, 2015. 20(1): p. 1-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24580409>
461. Moreau, P., Joshua, D., Chng, W. J., Palumbo, A., Goldschmidt, H., Hajek, R., et.al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia*, 2017. 31(1): p. 115-122., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2749164>
462. Ruggeri, Kai, Maguire, Áine, Schmitz, Susanne, Haller, Elisa, Walsh, Cathal, Bowden, Jack, et.al. Estimating the Relative Effectiveness of Treatments in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma through a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Blood*, 2015. 126(23): p. 2103-2103.
463. Sun, Z., Zheng, F., Wu, S., Liu, Y., Guo, H., Liu, Y., Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017. 113: p. 249-255., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427514>
464. van Beurden-Tan, C. H. Y., Franken, M. G., Blommestein, H. M., Uyl-de Groot, C. A., Sonneveld, P., Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*, 2017. 35(12): p. 1312-1319., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240968>
465. Zhang, T., Wang, S., Lin, T., Xie, J., Zhao, L., Liang, Z., et.al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget*, 2017. 8(20): p. 34001-34017., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28454113>
466. Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Palumbo, A., Joshua, D., Pour, L., Hajek, R., et.al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*, 2016. 17(1): p. 27-38., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671818>
467. Chim, C. S., Kumar, S. K., Orlowski, R. Z., Cook, G., Richardson, P. G., Gertz, M. A., et.al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*, 2018. 32(2): p. 252-262., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29257139>
470. Madan, S., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Buadi, F., Hayman, S. R., et.al. Efficacy of retreatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in patients receiving IMiDs for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2011. 118(7): p. 1763-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21673347>
471. Mateos, M. V., Oriol, A., Martinez-Lopez, J., Gutierrez, N., Teruel, A. I., de Paz, R., et.al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11(10): p. 934-41., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739218>
472. Nooka, Ajay K., Kaufman, Jonathan L., Lonial, Sagar, Efficacy and safety of triplet versus doublet salvage therapies among relapsed myeloma patients: Meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. 34(15_suppl): p. 8020-8020., https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.8020
473. Petrucci, M. T., Giraldo, P., Corradini, P., Teixeira, A., Dimopoulos, M. A., Blau, I. W., et.al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2013. 160(5): p. 649-59., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23293914>
474. Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Spicka, I., Oriol, A., et.al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2015. 372(2): p. 142-52., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482145>
475. Attal, M., Lauwers-Cances, V., Hulin, C., Leleu, X., Caillot, D., Escoffre, M., et.al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *New England journal of medicine*, 2017. 376(14): p. 1311-1320., <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/128/CN-01365128/frame.html>, <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1611750?articleTools=true>
476. Sellner, L., Heiss, C., Benner, A., Raab, M. S., Hillengass, J., Hose, D., et.al. Autologous retransplantation for patients with recurrent multiple myeloma: a single-center experience with 200 patients. *Cancer*, 2013. 119(13): p. 2438-46., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23576287>
477. Cook, G., Williams, C., Brown, J. M., Cairns, D. A., Cavenagh, J., Snowden, J. A., et.al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(8): p. 874-85., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948586>

478. Crawley, C., Lalancette, M., Szydlo, R., Gilleece, M., Peggs, K., Mackinnon, S., et.al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood*, 2005. 105(11): p. 4532-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15731182>
479. Giralt, S., Garderet, L., Durie, B., Cook, G., Gahrton, G., Bruno, B., et.al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21(12): p. 2039-2051., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26428082>
480. Kumar, S., Mahmood, S. T., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Hayman, S. R., Buadi, F. K., et.al. Impact of early relapse after auto-SCT for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 2008. 42(6): p. 413-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18587435>
496. Munshi, NC, Anderson, LD, Shah, N, Madduri, D, Berdeja, J, Lonial, S, et.al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma., 2021. 384 (8)(8): p. 705-716., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33626253>
497. Dimopoulos, MA, Dytfeld, D, Grosicki, S, Moreau, P, Takezako, N, Hori, M, et.al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma., 2018. 379 (19)(19): p. 1811-1822., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30403938>
498. Dimopoulos, M, Quach, H, Mateos, MV, Landgren, O, Leleu, X, Siegel, D, et.al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study., 2020. 396 (10245)(10245): p. 186-197., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682484>
499. Moreau, P, Dimopoulos, MA, Mikhael, J, Yong, K, Capra, M, Facon, T, et.al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial., 2021. 397 (10292)(10292): p. 2361-2371., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097854>
500. Usmani, SZ, Nahi, H, Plesner, T, Weiss, BM, Bahlis, NJ, Belch, A, et.al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials., 2020. 7 (6)(6): p. e447-e455., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470437>
501. Lonial, S, Lee, HC, Badros, A, Trudel, S, Nooka, AK, Chari, A, et.al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study., 2020. 21 (2)(2): p. 207-221., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859245>
502. Auel, B., Goldschmidt, H., Geer, T., Moehler, T. M., Platzbecker, U., Naumann, R., et.al. Treatment with Thalidomide and Cyclophosphamide (TCID) is Superior to Vincristine (VID) and to Vinorelbine (VRID) Regimens in Patients with Refractory or Recurrent Multiple Myeloma. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2012. 28(2): p. 67-76., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23730012>
503. Chari, A., Vogl, D. T., Gavriatopoulou, M., Nooka, A. K., Yee, A. J., Huff, C. A., et.al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2019. 381(8): p. 727-738., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31433920>
504. Cheson, B. D., Wendtner, C. M., Pieper, A., Dreyling, M., Friedberg, J., Hoelzer, D., et.al. Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: treatment recommendations from an international consensus panel. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2010. 10(1): p. 21-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223726>
505. Cohen, A., Spektor, T. M., Stampleman, L., Bessudo, A., Rosen, P. J., Klein, L. M., et.al. Safety and efficacy of pomalidomide, dexamethasone and pegylated liposomal doxorubicin for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2018. 180(1): p. 60-70., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29164606>
506. Knop, S., Straka, C., Haen, M., Schwedes, R., Hebart, H., Einsele, H., The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica*, 2005. 90(9): p. 1287-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16154860>
507. Lakshman, A., Singh, P. P., Rajkumar, S. V., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Gertz, M. A., et.al. Efficacy of VDT PACE-like regimens in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Am J Hematol*, 2018. 93(2): p. 179-186., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29067723>
508. Richardson, P. G., Oriol, A., Beksac, M., Liberati, A. M., Galli, M., Schjesvold, F., et.al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20(6): p. 781-794., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31097405>
509. Orłowski, R. Z., Nagler, A., Sonneveld, P., Blade, J., Hajek, R., Spencer, A., et.al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*, 2007. 25(25): p. 3892-901., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17679727>
510. Sonneveld, P., Hajek, R., Nagler, A., Spencer, A., Blade, J., Robak, T., et.al. Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma

who received prior thalidomide/lenalidomide therapy. *Cancer*, 2008. 112(7): p. 1529-37., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18300257>

511. Sivaraj, D., Green, M. M., Kang, Y., Long, G. D., Rizzieri, D. A., Li, Z., et.al. Bendamustine, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*, 2018. 8(8): p. 71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30065277>

512. Griffin, P. T., Ho, V. Q., Fulp, W., Nishihori, T., Shain, K. H., Alsina, M., et.al. A comparison of salvage infusional chemotherapy regimens for recurrent/refractory multiple myeloma. *Cancer*, 2015. 121(20): p. 3622-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26149422>

Mikhael J et al., 2019 [3].

American Society of Clinical Oncology/ Cancer Care Ontario

Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations on the treatment of multiple myeloma to practicing physicians and others.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Searched on December 14, 2017, Updated search on August 30, 2018

LoE

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

GoR

Guide for Strength of Recommendations

Rating for Strength of Recommendation		Type of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.	Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.	Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.	Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Expert Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak").
		No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Expert Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Relapsed Disease

Relapsed Disease

- Recommendation 7.1.* Treatment of biochemically relapsed myeloma should be individualized. Factors to consider include patient's tolerance of prior treatment, rate of rise of myeloma markers, cytogenetic risk, presence of comorbidities (ie, renal insufficiency), frailty, and patient preference. High-risk patients as defined by high-risk cytogenetics and early relapse post-transplant/initial therapy should be treated immediately. Close observation is appropriate for patients with slowly progressive and asymptomatic relapse (Type: informal consensus/evidence-based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.2.* All clinically relapsed patients with symptoms due to myeloma should be treated immediately (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 7.3.* Triplet therapy should be administered on first relapse, though the patient's tolerance for increased toxicity should be considered. A triplet is defined as a regimen with two novel agents (PIs, immunomodulatory drugs, or monoclonal antibodies) (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 7.4.* Treatment of relapsed multiple myeloma may be continued until disease progression. There are not enough data to recommend risk-based versus response-based duration of treatment (such as MRD) (Type: evidence-based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.5.* Prior therapies should be taken into consideration when selecting the treatment at first relapse. A monoclonal antibody-based regimen in combination with an immunomodulatory drug and/or PI should be considered. Triplet regimens are preferred based on tolerability and comorbidities (Type: evidence-based; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.6.* ASCT, if not received after primary induction therapy, should be offered to transplant-eligible patients with relapsed multiple myeloma. Repeat SCT may be considered in relapsed multiple myeloma if progression-free survival after first transplant is 18 months or greater (Type: evidence-based; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: weak).
- Recommendation 8.1.* The risk status of the patients should be assessed using the Revised International Staging System for all patients at the time of diagnosis (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.2.* Repeat risk assessment at the time of relapse should be performed and should include bone marrow with fluorescence in situ hybridization for myeloma abnormalities seen with progression, including 17p and 1q abnormalities. Fluorescence in situ hybridization for primary abnormalities (translocations and trisomies), if seen in the initial diagnostic marrow, does not need to be repeated (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.3.* Assessment of other risk factors such as renal insufficiency, age, presence of plasma cell leukemia/circulating plasma cells, extramedullary disease, and frailty, should also be considered/performed (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.4.* In patients with genetic high-risk disease, a triplet combination of PI, immunomodulatory drug, and a steroid should be the initial treatment, followed by one or two ASCTs, followed by a PI-based maintenance until progression (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.5.* In patients with renal insufficiency, drugs should be modified based on renal clearance (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.6.* In patients with plasma cell leukemia or extramedullary disease, cytotoxic chemotherapy may have a role (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 7.3. Literature review and clinical interpretation.

The treatment of relapsed multiple myeloma is complex and does not have a simple algorithm. When available, clinical trials are preferred and should be considered at every phase of treatment.

On first relapse, the choice of therapy should take into account patient-related, disease-related, as well as treatment-related factors. For patients who are fit, triplet is generally recommended over doublet therapy

due to improved clinical outcomes. Triplet therapy is defined as containing two novel agents plus steroids. Novel agents include immunomodulatory drugs such as lenalidomide, pomalidomide, or thalidomide; PI such as ixazomib, bortezomib, or carfilzomib; and monoclonal antibodies such as daratumumab and elotuzumab. Doublet therapy is defined as one novel agent with steroids. Multiple randomized studies^{53,55,58,95,107,112} as well as meta-analyses^{10,17,21,26,31} have shown that triplets are more effective than doublet combinations in improving PFS, overall response rate, and/or OS, even in older adult patients.⁵⁸ In fact, the US Food and Drug Administration (FDA) approval of multiple recent drugs such as daratumumab,^{55,107} elotuzumab,⁵³ carfilzomib,⁵⁸ ixazomib,⁹⁵ and panobinostat¹¹² have been based on the improved PFS of these drugs used in triplet combinations versus doublets in relapsed and/or refractory myeloma. Data suggest that even the use of alkylating agents as part of triplet therapy yields better outcomes than doublets.⁷⁵ Although triplet therapy offers better clinical outcomes, toxicity appears increased in triple versus doublet therapy,^{17,21,26,31,58} and this must be considered when selecting therapy. For some patients, prior toxicity may result in the selection of doublet versus triplet therapy. The ENDEAVOR trial (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01568866) demonstrated the superiority of the doublet carfilzomib plus dexamethasone to bortezomib plus dexamethasone in both PFS and OS⁵² in relapsed multiple myeloma. In subgroup analyses, carfilzomib, dexamethasone was superior to bortezomib, dexamethasone regardless of cytogenetic risk,⁴⁴ number of prior therapy lines,⁹⁴ or prior exposure to bortezomib or lenalidomide.⁹⁴ Overall, the selection of doublet versus triplet therapy should be individualized.

The best triplet or how to sequence triplet or doublet therapy in the relapse or refractory setting remains unclear. Published RCTs in relapsed myeloma comparing individual triplets or novel agents in triplet combination are lacking. Several network meta-analyses have been performed to ascertain which combination or type of novel agent was more efficacious, with variable results and no obvious conclusion.^{9,10,24,31,60} Because the optimal sequence of therapies is unknown and most patients receive between two to more than 10 lines of therapy for relapsed disease, the general strategy has been to use all approved drugs in rational sequential combinations (ie, immunomodulatory drug plus PI plus steroid followed by second-generation immunomodulatory drug plus monoclonal antibody plus steroid followed by second-generation PI plus alkylator plus steroid, and so on).

Although clinical trials are preferred at all treatment time points, as patients become multiply relapsed and resistance develops to immunomodulatory drugs, PI, and antibodies, referral for a novel clinical trial can be considered. In addition, the use of chemotherapeutic agents such as cyclophosphamide, melphalan, or panobinostat¹¹² may also be considered.

Recommendation 7.5. Literature review and clinical interpretation. In the past decade, there has been tremendous progress in the treatment of multiple myeloma, with a number of agents/combinations being approved by the FDA, including monoclonal antibodies (daratumumab, elotuzumab), histone deacetylase inhibitors (panobinostat), PIs (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), and immunomodulatory drugs (lenalidomide, thalidomide, pomalidomide) along with historical alkylators and anthracyclines. This wealth of treatment options makes it challenging for the treating clinician to select which drugs to use, as well as when to use them and in what order.

In general, these regimens are tried sequentially based on many factors, including availability, prior therapy, and toxicity profile, as there are no randomized trials available to guide specific treatment sequences. In the 2017 Journal of Clinical Oncology article by van Beurden-Tan et al,⁹ they aimed to synthesize all efficacy evidence, enabling a comparison of all current treatments for relapsed multiple myeloma. They combined evidence from 17 phase III RCTs, including 16 treatments. Of 16 treatment options, the combination of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone was the best option in terms of both ranking and probability of being the best treatment. All three best-treatment options are triple-combination regimens, and all are in combination with lenalidomide and dexamethasone (with daratumumab, carfilzomib, or elotuzumab). This is in line with earlier observations that triplet combinations are better than doublets⁹ and are preferred if tolerated as outlined above.

Prior treatments are important in deciding which regimen will be used. Patients who relapse more than 1 year after their treatment will likely respond to a repeat course of the previous therapy. If patients relapse during therapy or within 1 year of completing therapy, they are considered less sensitive to these agents and should be treated accordingly. For example, in patients progressing on lenalidomide maintenance therapy, salvage therapy with bortezomib and a monoclonal antibody can be considered. In bortezomib-refractory cases, lenalidomide with monoclonal antibody can be used. In double-refractory cases, pomalidomide combinations with monoclonal antibodies¹⁷² or cyclophosphamide¹⁷³ are reasonable options.

This is particularly important in high-risk patients. Lui et al²⁰⁹ performed a meta-analysis in relapsed multiple myeloma including patients with del(17p). Thirteen prospective studies were evaluated involving 3,187 patients with multiple myeloma and 685 with del (17p). The authors concluded that combined therapy (triplets and doublets) with second-generation PIs, monoclonal antibodies, and immunomodulatory drugs are associated with improved outcomes in patients with del (17p).

Referenzen aus Leitlinien

9. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, et al: Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 35:1312-1319, 2017
10. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, et al: Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv* 1:455-466, 2017
17. Łopuch S, Kawalec P, Wiśniewska N: Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Hematology* 20:1-10, 2015
21. Nooka AK, Kaufman JL, Lonial S: Efficacy and safety of triplet versus doublet salvage therapies among relapsed myeloma patients: Meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 8020)
24. Ruggeri K, Maguire A, Schmitz S, et al: Estimating the relative effectiveness of treatments in relapsed/refractory multiple myeloma through a systematic review and network meta-analysis. *Blood* 23:2103, 2015
26. Sun Z, Zheng F, Wu S, et al: Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 113:249-255, 2017
31. Zhang T, Wang S, Lin T, et al: Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget* 8:34001-34017, 2017
44. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, et al: Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia* 31:1368-1374, 2017
52. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al: Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): An interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1327-1337, 2017
53. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al: Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol* 178:896-905, 2017
54. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al: Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): A randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17:27-38, 2016
55. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al: Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 375:1319-1331, 2016
58. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, et al: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: Secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol* 177:404-413, 2017
60. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al: Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 389:519-527, 2017
75. Kropff M, Vogel M, Bisping G, et al: Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: A randomized phase III study. *Ann Hematol* 96:1857-1866, 2017
94. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, et al: Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 31:115-122, 2017
95. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al: Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 374:1621-1634, 2016
107. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al: Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 375:754-766, 2016
112. Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS, et al: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by prior treatment. *Blood* 127:713-721, 2016
172. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 130: 974-981, 2017
173. Baz RC, Martin TG III, Lin HY, et al: Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 127:2561-2568, 2016
209. Liu J, Yang H, Liang X, et al: Meta-analysis of the efficacy of treatments for newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma with del(17p). *Oncotarget* 8:62435-62444, 2017

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2022 [4].

Multiple myeloma: NCCN clinical practice guidelines in oncology; Version 3.2023

Zielsetzung/Fragestellung

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz für spezifische Behandlungssituation beim rezidiertem und refraktären Multiplen Myelom, z.B. bezüglich des Versagens spezifischer Arzneimittel und der Aktualität, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium wahrscheinlich;
- Interessenkonflikte werden dargelegt;
- Systematische Suche und Auswahl der Literatur ist unklar; keine Bewertung der Qualität der Evidenz;
- Konsensusprozesse und Begutachtungsverfahren nicht beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, jedoch ist die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz unzureichend dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- k.A.

LoE / GoR

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

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

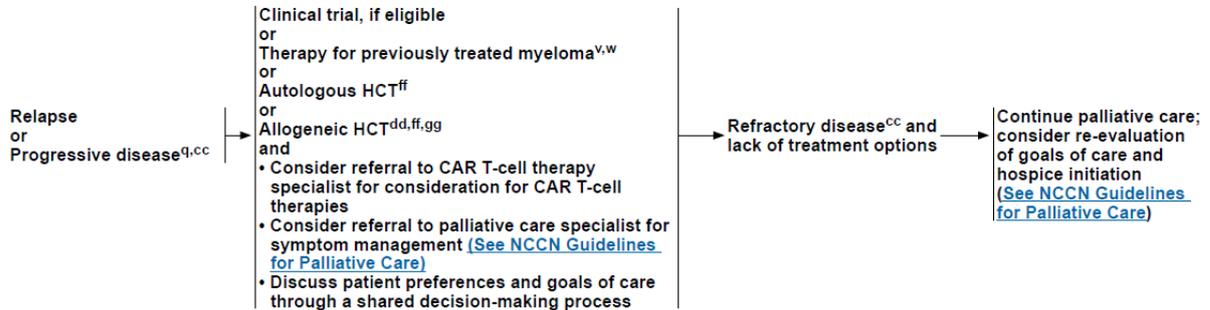
NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly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

All recommendations are considered appropriate.

Empfehlungen

MULTIPLE MYELOMA
(SYMPTOMATIC)

ADDITIONAL TREATMENT
(FOR PATIENTS TREATED WITH OR WITHOUT A PRIOR TRANSPLANT)



^q See Response Criteria for Multiple Myeloma (MYEL-E).

^v See Myeloma Therapy (MYEL-G).

^w See General Considerations for Myeloma Therapy (MYEL-F).

^{cc} Follow up with the tests listed on MYEL-4 under Follow-up/Surveillance.

^{dd} Allogeneic HCT should preferentially be done in the context of a trial when possible.

^{ff} Assess for HCT candidacy.

^{gg} Donor lymphocyte infusion can be considered in patients relapsing after allogeneic HCT.

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

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

MYEL-6

Version 3.2023, 12/08/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

GENERAL CONSIDERATIONS FOR MYELOMA THERAPY

General Principles

- Patients should receive at least a triplet regimen (2 drug classes and steroids) if they can tolerate it. Patients with poor performance status or who are frail can be started on a 2-drug regimen, with a third drug added once performance status improves.
- A new triplet regimen should preferably include drugs or drug classes patients have not been exposed to, or not exposed to for at least 6 months.
- Clinical trials with these triplet regimens primarily included patients who were naive or sensitive to the novel drug in the doublet comparator arm. Patients with disease refractory to the novel drug in the doublet backbone should be considered for triplet therapy that does not contain the drug they are progressing on.
- Frailty assessment should be considered in older adults. See NCCN Guidelines for Older Adult Oncology.
- For the Myeloma Frailty Score Calculator developed by International Myeloma Working Group for the prognosis of elderly myeloma patients, see <http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net>.
- Consider dose modifications based on functional status and age.
- For additional supportive care while on myeloma therapy, see Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma (MYEL-H).

Candidates for HCT

- Exposure to myelotoxic agents (including alkylating agents and nitrosoureas) should be limited to avoid compromising stem cell reserve prior to stem cell harvest in patients who may be candidates for transplant.
- Consider harvesting peripheral blood stem cells after several cycles of therapy prior to prolonged exposure to lenalidomide and/or daratumumab in patients for whom transplant is being considered.

Screening Recommendations

- Test for hepatitis B as clinically indicated.
- Screen for HIV and hepatitis C as clinically indicated.

Prophylaxis Recommendations

- Pneumocystis jiroveci pneumonia (PJP) should be given if receiving steroids.
- Administer herpes zoster prophylaxis for all patients treated with proteasome inhibitors (PIs), daratumumab, isatuximab-irfc, or elotuzumab.

Dosing and Administration

- Subcutaneous bortezomib is the preferred method of administration.
- Both weekly and twice-weekly dosing schemas of bortezomib may be appropriate; weekly preferred.
- Carfilzomib may be used once or twice weekly and at different doses.
- For any regimen that includes daratumumab, this could be daratumumab for intravenous infusion or daratumumab and hyaluronidase-fihj for subcutaneous injection. Daratumumab and hyaluronidase-fihj for subcutaneous injection has different dosing and administration instructions compared to daratumumab for intravenous infusion.

Side Effects and Lab Interference

- Daratumumab and isatuximab-irfc may interfere with serologic testing and cause false-positive indirect Coombs test.
- Type and screen should be performed before using daratumumab or isatuximab-irfc.
- Carfilzomib can potentially cause cardiac and pulmonary toxicity, especially in elderly patients.
- Agents such as bendamustine can impact the ability to collect T cells for CAR T-cell therapy.

^a Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: An International Myeloma Working Group report. Blood 2015;125:2068-2074.

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

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

MYEL-F

Version 3.2023, 12/08/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA ^{a-d,l-m}	
Preferred Regimens for Early Relapses (1–3 prior therapies) <i>Order of regimens does not indicate comparative efficacy</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • If relapse is >6 months, the regimen used for primary therapy may be repeated. • For patients still sensitive to bortezomib and/or lenalidomide, any of the regimens listed on this page may be appropriate. • Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone 	
Bortezomib-Refractory	Lenalidomide-Refractory
<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone <p><i>After one prior therapy including lenalidomide and a PI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1) <p><i>After two prior therapies including lenalidomide and a PI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1) <p><i>After two prior therapies including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone 	<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone <p><i>After one prior therapy including lenalidomide and a PI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1) <p><i>After two prior therapies including lenalidomide and a PI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1) <p><i>After two prior therapies including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pomalidomide/bortezomib/dexamethasone (category 1) ▶ Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone

For Other Recommended Regimens and for regimens Useful in Certain Circumstances for Early Relapses (1–3 prior therapies), see [MYEL-G 4 of 5](#)

- ^a Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically.
^b See [Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma \(MYEL-H\)](#).
^c See [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).
^d See [Management of Renal Disease in Multiple Myeloma \(MYEL-J\)](#).
^l Consideration for appropriate regimen in previously treated myeloma should be based on the context of clinical relapse.
^m Regimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course. Attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior.
ⁿ Autologous HCT should be considered in an eligible patient who had not previously received transplant or had a prolonged response to initial transplant.

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

[Continued](#)

MYEL-G
3 OF 5

Version 3.2023, 12/08/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA ^{a-d,l-o}	
Other Recommended Regimens for Early Relapses (1–3 prior therapies)	
<ul style="list-style-type: none"> • If relapse is >6 months, the regimen used for primary therapy may be repeated. • For patients still sensitive to bortezomib and/or lenalidomide, any of the regimens listed on this page may be appropriate. 	
Other Recommended Regimens for Early Relapses (1–3 prior therapies)	Useful in Certain Circumstances for Early Relapses (1–3 prior therapies)
<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/liposomal doxorubicin/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib (twice weekly)/dexamethasone (category 1) • Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Selinexor/bortezomib/dexamethasone (once weekly) (category 1) • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone • Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone • Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone • Ixazomib/cyclophosphamide/dexamethasone <p><i>After two prior therapies including an IMiD and a PI and disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone <p><i>After two prior therapies including lenalidomide and a PI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone 	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/dexamethasone (category 1) • Lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone • Carfilzomib (weekly)/dexamethasone • Selinexor/daratumumab/dexamethasone • Selinexor/carfilzomib/dexamethasone • Venetoclax/dexamethasone only for t(11;14) patients <p><i>After two prior therapies including IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pomalidomide/dexamethasone (category 1) ▶ Selinexor/pomalidomide/dexamethasone <p><i>For treatment of aggressive MM</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP) ▶ Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE) <p><i>After at least three prior therapies including a PI and an IMiD or are double-refractory to a PI and an IMiD</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Daratumumab

- ^a Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically.
^b See [Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma \(MYEL-H\)](#).
^c See [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).
^d See [Management of Renal Disease in Multiple Myeloma \(MYEL-J\)](#).
^l Consideration for appropriate regimen in previously treated myeloma should be based on the context of clinical relapse.

- ^m Regimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course. Attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior.
ⁿ Autologous HCT should be considered in an eligible patient who had not previously received transplant or had a prolonged response to initial transplant.
^o Consider single-agent lenalidomide or pomalidomide for patients with steroid intolerance.

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

[Continued](#)

MYEL-G
4 OF 5

Version 3.2023, 12/08/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.



THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA ^{a-d,l-n}
Therapies for Patients with Late Relapses (>3 prior therapies)
<ul style="list-style-type: none">• Bendamustine• Bendamustine/bortezomib/dexamethasone• Bendamustine/carfilzomib/dexamethasone• Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone• High-dose or fractionated cyclophosphamide <p><i>After at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiD</i></p> <ul style="list-style-type: none">▶ Idecabtagene vicleuce^l▶ Ciltacabtagene autoleuce^l▶ Teclistamab-cqyv▶ Useful in certain circumstances:<ul style="list-style-type: none">◊ Belantamab mafodotin-blmf (if available through compassionate use program) <p><i>After at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two PIs, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody</i></p> <ul style="list-style-type: none">▶ Selinexor/dexamethasone

^a Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically.

^b See [Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma \(MYEL-H\)](#).

^c See [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).

^d See [Management of Renal Disease in Multiple Myeloma \(MYEL-J\)](#).

^l Consideration for appropriate regimen in previously treated myeloma should be based on the context of clinical relapse.

^m Regimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course. Attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior.

ⁿ Autologous HCT should be considered in an eligible patient who had not previously received transplant or had a prolonged response to initial transplant.

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2023)
am 25.01.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Multiple Myeloma"]
2	(multiple OR (plasma NEXT cell*)):ti,ab,kw
3	(myeloma OR myelomas):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	((Kahler NEXT disease*) OR myelomatos*s):ti,ab,kw
6	{OR #1, #4-#5}
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 25.01.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mj]
2	((multiple[tiab]) OR plasma-cell[tiab]) OR "plasma cells"[tiab]
3	(myeloma[tiab]) OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	((("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab])
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR

#	Suchfrage
	reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.01.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
2	((multiple[tiab]) OR plasma-cell[tiab]) OR "plasma cells"[tiab]
3	(myeloma[tiab]) OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	((("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(((#7) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

#	Suchfrage
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 26.01.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 26.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OL_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.
 2. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 26.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLm_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-02.pdf.
 3. **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al.** Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1228-1263.
 4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple myeloma: NCCN clinical practice guidelines in oncology; Version 03.2023 [online]. 26.01.2023. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 14.10.2022]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
 5. **Noori M, Fayyaz F, Rezaei N.** Safety and efficacy of Elotuzumab combination therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2023:1-12.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

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

Verfahrens-Nr.: 2023-B-262-z

Verfasser	
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	
Datum der Erstellung	15. März 2023

Indikation
Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
<p>Das Kollektiv der Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, ist heterogen. Das ist zum einen durch die biologische und klinische Vielfalt der Grundkrankheit, zum anderen durch die Erfahrungen aus den vorherigen Therapien bedingt.</p> <p>Standard ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - neue Arzneimittel (alphabetische Reihenfolge): Belantamab Mafodotin, Ciltacabtagen Autoleucel, Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Idecabtagen Vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Panobinostat, Pomalidomid, Selinexor, Teclistamab, Venetoclax/Bortezomib;

- erneuter Einsatz von immunmodulierenden Substanzen, Proteasom-Inhibitoren und/oder Anti-CD38-Antikörper, präferenziell ein anderes Präparat;
- konventionelle Zytostatika (alphabetische Reihenfolge): Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin, Melflufen und Melphalan sowie im Off-Label-Use Cisplatin / Etoposid) unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen erwogen werden.

Stand des Wissens

Die Einleitung einer Therapie ist bei symptomatischem Multiplem Myelom nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert. Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien, erweitert durch zyto-/histologische, radiologische und serologische Parameter [1-4].

Das Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Therapielinien ist noch inhomogener aufgrund der zusätzlichen Ergebnisse und möglichen Folgeerscheinungen der Erstlinientherapie und dem ständigen Wandel bzw. der ständigen Modifikation der Erst- und Zweitlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Pat., die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Pat., die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit den neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden. Dies betrifft vor allem die Etablierung der immunmodulatorischen Substanzen in der Erstlinienbehandlung und nun auch die rasche Implementierung von Daratumumab in der ersten Therapielinie.

Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der vorhergehenden Therapie, dem phänotypischen Bild des Rezidivs, der Verträglichkeit bzw. Komorbiditäten. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorherigen Therapie kann bei der Zweit- oder Drittlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus einer anderen oder der derselben Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert. Die neuen Arzneimittel sowie die möglichen Kombinationen sind sehr vielfältig und erlauben auch eine Sequenztherapie. Diese wird an das Krankheitsbild, die Vortherapie(n) und Komorbiditäten angepasst.

Mit Ausnahme der neuen Immuntherapeutika Belantamab Mafodotin, Ciltacabtagen Autoleucel, Idecabtagen Vicleucel und Teclistamab, des XPO-Inhibitors Selinexor sowie des Zytostatikums Melflufen werden in der Regel Kombinationstherapien aus den neuen Arzneimitteln eingesetzt. Selinexor und Melflufen werden in der genannten Indikation Kombination mit Dexamethason eingesetzt.

Dreifachkombinationen mit einem oder zwei der neuen Arzneimittel sind in der Regel wirksamer als Zweifachkombinationen. Aktuell stehen mehrere gleichwertige, in der Regel in randomisierten Phase III Studien etablierte Kombinationstherapien, zur Verfügung. Durch die uneinheitliche Erstlinientherapie ergeben sich unterschiedliche Konstellationen. Wesentliche Kriterien bei der Wahl

der Rezidivtherapie sind die Zusammensetzung und das Ansprechen auf die vorhergehende Therapie, d. h. Dauer und Tiefe der Remission sowie Verträglichkeit.

Wichtig ist auch die Berücksichtigung der Einschlusskriterien der Zulassungsstudien. So gibt es bisher keine ausreichende Evidenz für die erneute Wirksamkeit von Daratumumab nach Vortherapie mit Daratumumab oder von Isatuximab nach Daratumumab, und vice versa. Auch gibt es Hinweise auf eine eingeschränkte Wirksamkeit von Lenalidomid in den verschiedenen Kombinationen nach einer Lenalidomid-haltigen Vortherapie, ggf. einschließlich einer Erhaltungstherapie. Zu berücksichtigen ist auch, dass die genannten Studien, die zur Zulassung der entsprechenden Therapien geführt haben, abhängig vom Zeitpunkt der Rekrutierung unterschiedlich vorbehandelte Pat. eingeschlossen haben. Eine Zulassungsstudie, die die o.g. Kriterien als Einschlusskriterien hatte, wurde unseres Wissens nach nicht durchgeführt.

Die aktuellen Daten für Pat. mit mindestens 3 Vortherapien nach Vorbehandlung mit einer immunmodulierenden Substanz, einem Proteasom-Inhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper können folgendermaßen zusammengefasst werden (alphabetische Reihenfolge):

- Immunmodulierende Substanzen können in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Pomalidomid [5, 7, 11].
- Pomalidomid führte in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason bei Pat. mit 1-3 Vortherapien zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [5].
- Proteasom-Inhibitoren können ebenfalls in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Carfilzomib [6].
- Carfilzomib führte in Kombination mit Dexamethason zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit [6].
- Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason führte gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit [7].
- Panobinostat führte in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason zu einer Verlängerung der progressionsfreien, nicht der Gesamtüberlebenszeit [8].
- Selinexor/Dexamethason führte bei Pat. nach im Median 7 Vortherapien zu einer Remissionsrate von 26% und einem Median der Remissionsdauer von 4,4 Monaten [9].
- Selinexor/Bortezomib/Dexamethason führte gegenüber Bortezomib/Dexamethason bei Pat. nach mindestens 4 Vortherapien zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 13,93 versus 9,45 Monaten [10].
- Als weitere Möglichkeit bietet sich eine Wiederholung einer Vortherapie bei Pat. mit langer, tiefer Remission und guter Verträglichkeit an.

Zugelassen sind in der genannten Situation auch mehrere Kombinationstherapien aus einem CD38-Antikörper und entweder Pomalidomid/Dexamethason oder Carfilzomib/Dexamethason. Allerdings sind die Ergebnisse der Zulassungsstudien nicht ohne weiteres auf Pat. mit CD38-Antikörper-Vorbehandlung übertragbar, da diese in den Studien nicht zulässig war. Andererseits kann bei einer Vorbehandlung mit CD38-Antikörpern nicht auf eine Unwirksamkeit von CD38-Antikörper-haltigen Regimen geschlossen werden, insbesondere wenn eine Linie ohne solche Antikörper unmittelbar vorhergehend appliziert wurde.

- Daratumumab führte bei Pat. mit mindestens einer Vorbehandlung in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [11].
- Daratumumab führte bei Pat. mit mindestens einer Vorbehandlung in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [12].
- Isatuximab führte bei Pat. mit mindestens einer Vorbehandlung, darunter einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator, in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [13].
- Isatuximab führte bei Pat. mit mindestens zwei Vorbehandlungen, darunter einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator, auch in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [14].

Ebenfalls zugelassen nach 3 Vortherapien und Vorbehandlung mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator sowie einem CD38 Antikörper sind die folgenden immuntherapeutischen Optionen:

- Idecabtagen Vicleucel ist ein Anti-BCMA-CAR-T-Zellprodukt. In der einarmigen Zulassungsstudie mit 140 rezidierten/refraktären Pat. und im Median 6 unterschiedlichen Vortherapien, führte Idecabtagen Vicleucel zu einer Ansprechrate von 73% und einer kompletten Remissionsrate von 33%. Das mediane, progressionsfreie Überleben lag bei 8,8 Monaten [14]. In der randomisierten KarMMA-3 Studie wurde bei Patienten mit 2-4 Vortherapien Idecabtagen Vicleucel gegen eines von 5 Standardregimen (Kd, DVD, DPd, EloPd, IRd) getestet. Über 90% der Patienten waren vorher refraktär auf Daratumumab. Es zeigte sich mit Idecabtagen ein Gesamtansprechen von 71% und ein medianes PFS von 13,3 Monaten, gegenüber 42% und 4,4 Monaten im Kontrollarm, beide Unterschiede waren signifikant.
- Ciltacabtagen Autoleucel ist ein Anti-BCMA-CAR-T-Zellprodukt. In der einarmigen Zulassungsstudie mit 97 rezidierten/refraktären Pat. und im Median 6 unterschiedlichen Vortherapien, führte Ciltacabtagene Autoleucel zu einer Ansprechrate von 97% und einer stringenten kompletten Remissionsrate von 67%. Das progressionsfreie Überleben nach 12 Monaten lag bei 77% [15].
- Teclistamab ist ein bispezifischer Antikörper, der an CD3 und BCMA bindet. In der einarmigen Zulassungsstudie mit 157 rezidierten/refraktären Pat. und im Median 6 unterschiedlichen Vortherapien, führte Teclistamab zu einer Ansprechrate von 65% bei den

auswertbaren Patienten mit der zugelassenen Dosis von 1500 µg/kg KG [16]. Teclistimab ist aktuell nur im Rahmen eines ‚Named Patient Program‘ einsetzbar.

Andere Optionen, die in späteren Linien zugelassen sind, stehen ebenfalls zur Behandlung von Pat. mit rezidiviertem Myelom zur Verfügung (alphabetische Reihenfolge):

- Belantamab Mafodotin führte in einer Phase-II-Studie bei Pat. mit Refraktärität auf mindestens einen Proteasom-Inhibitor, eine immunmodulierende Substanz und einen Anti-CD38-Antikörper zu einer Remissionsrate von 32% [17, 18].
- Idecabtagen Vicleucel ist ein Anti-BCMA-CAR-T-Zellprodukt. In der einarmigen Zulassungsstudie mit 140 rezidivierten/refraktären Pat. und im Median 6 unterschiedlichen Vortherapien, führte Idecabtagen Vicleucel zu einer Ansprechrate von 73% und einer kompletten Remissionsrate von 33%. Das mediane, progressionsfreie Überleben lag bei 8,8 Monaten [19].
- Venetoclax/Bortezomib hat bei Pat. mit Nachweis einer Translokation t(11;14) eine hohe Wirksamkeit [20]. Venetoclax ist nicht in dieser Indikation zugelassen und erfordert einen Antrag auf Kostenübernahme.
- Zytostatika: Wirksame ‚klassische‘ Zytostatika sind Bendamustin [21], Cyclophosphamid, Doxorubicin [22], Melphalan und Melflufen [23], jeweils als Monotherapie oder in Kombinationen. Dazu gehören auch Therapieregime wie z.B. Bendamustin + Bortezomib/Bendamustin + Carfilzomib, VDT PACE oder DCTP, vor allem bei extramedullärer Manifestation und Plasmazell-Leukämie.

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

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Ja, diese sind oben ausführlich dargestellt.

Referenzliste:

1. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15:e538-548, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
4. Rajkumar SV: Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. Am Sco Clin Oncol Educ Book 35:e418-e423, 2016. DOI: [10.14694/EDBK_159009](https://doi.org/10.14694/EDBK_159009)
5. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide: a

- randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 6: 781-794, 2019. DOI: [10.1016/s1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30152-4)
6. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R et al.: Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18: 1327-1337, 2017. DOI: [10.1016/s1470-2045\(17\)30578-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30578-8)
 7. Dimopoulos M, Dytfeld D, Grosicki S et al.: Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 379:1811-1822, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1805762](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805762)
 8. San Miguel J, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1195-1206, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70440-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70440-1)
 9. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al.: Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 381: 727–738, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903455](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903455)
 10. Grosicki S, Simonova M, Spicka I et al.: Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 396:1563-1573, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32292-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32292-3)
 11. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al.: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22: 801-812, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5)
 12. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV et al.: Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 23:65-76, 2022. DOI: [10.1016/s1470-2045\(21\)00579-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00579-9)
 13. Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J et al.: Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 397:2361-2371, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4)
 14. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV et al.: Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 394:2096-2107, 2019. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32556-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5)
 15. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B et al.: Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2213614](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213614)
 16. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ et al.: Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 398: 314-324, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00933-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00933-8)
 17. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk N et al.: Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a

- multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. Lancet 398:665-674, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)01338-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01338-6)
18. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 21:207-221, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30788-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30788-0)
 19. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. Cancer 127: 4198-4212, 2021. DOI: [10.1002/cncr.33809](https://doi.org/10.1002/cncr.33809)
 20. Munshi NC, Anderson Jr LD, Shah N et al.: Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 384:705-716, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2024850](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850)
 21. Kumar, SK, Harrison SJ, Cave M et al.: Final Overall Survival Results from BELLINI, a Phase 3 Study of Venetoclax or Placebo in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. ASH 2021, Abstract 84, Blood 138 Suppl 1, 2021. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper145757.html>
 22. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al.: Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). J Cancer Res Clin Oncol 132:205-212, 2006. DOI: [10.1007/s00432-005-0074-4](https://doi.org/10.1007/s00432-005-0074-4)
 23. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al.: Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol. 25:3892–3901, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2006.10.5460](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5460)
 24. Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, et al. Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. Lancet Haematol 9:e98-e110, 2022. DOI: [10.1016/S2352-3026\(21\)00381-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00381-1)

Abteilung Fachberatung Medizin

Studienrecherche zum Auftrag: 2023-AbD-005 (Talquetamab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. Juni 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- & Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Sachverhalt	5
2 Informationsbeschaffung	5
3 Ergebnisse.....	5
4 Zusammenfassung.....	11
Referenzen	12
Studienregisterrecherchen.....	13

Tabellen- & Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Studien aus der Studienregistersuche..... 6

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
CTIS	Clinical Trial Information System
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
HRQoL	Health related quality of Life
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IMWG	International Myeloma Working Group
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry
iv	intravenös
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PFS	progressionsfreies Überleben
SAE	Serious adverse events
sc	subkutan
WHO	World Health Organization

1 Sachverhalt

Zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (VerfO Kapitel 5, 4. Abschnitt), wurde eine Recherche nach klinischen Studien zum Wirkstoff **Talquetamab (Synonyme: DuoBody®; JNJ 64407564; JNJ-7564)** durchgeführt.

Das relevante Anwendungsgebiet für die Recherche bezieht sich auf die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom.

2 Informationsbeschaffung

Für die Informationsbeschaffung wurden Recherchen in Studienregistern zu oben genanntem Sachverhalt durchgeführt. Die Suche nach Primärstudien erfolgte in folgenden Studienregistern: The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials), U.S. National Institutes of Health (Clinicaltrials.gov), WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical trials in the European Union (CTIS) und Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS). Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt, jedoch wurden nur Studieneinträge ab Phase 2 berücksichtigt. Die Recherche wurde am 07.06.2023 abgeschlossen. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die detaillierte Dokumentation ist unter Studienregisterrecherche aufgeführt.

Die Recherche ergab 4 Primärstudien und zugehörige Publikationen. Die identifizierten Studieneinträge aus der Studienregisterrecherche einschließlich der zugehörigen Publikationen wurden hinsichtlich Population und Intervention auf Relevanz geprüft. Es werden insgesamt 3 Studien als relevant bewertet. Eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Primärstudien ist im Kapitel Ergebnisse tabellarisch aufbereitet.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse aus den Registerrecherchen sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Tabelle beinhaltet Informationen zu den identifizierten Studieneinträgen. Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an das PICO(S)-Schema und umfasst die folgenden Aspekte:

- Design der Studie,
- Population,
- Intervention / ggf. Kontrolle(n), Dosierung,
- Endpunkte (primäre, weitere Endpunkte),
- Relevante Angaben zum Studienablauf (z.B. Status der Rekrutierung; Studienbeginn, geplanter Studienabschluss; geplante Zwischenanalyse)

Tabelle 1: Studien aus der Studienregistersuche

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p>NCT04634552 [3]. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Talquetamab, a Humanized GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (TALMMY1001-PT3)</p> <p>Status: Rekrutiert letztes Update 2023-05-31</p>	<p><u>Studiendesign:</u> Kontrolliert, nicht randomisiert, unverblindet Drei Kohorten: Kohorte A: mind. 3 Therapielinien, keine T-Zell-Redirektionstherapie Kohorte B: mind. 3 Therapielinien, T-Zell-Redirektionstherapie Kohorte C: mind. 3 Therapielinien, keine T-Zell-Redirektionstherapie</p> <p><u>Beobachtungsdauer:</u> 2 Jahre</p> <p><u>Ort:</u> USA, Brasilien, Europa, China, Japan, Südkorea, Israel</p>	<p>Erwachsene mit Multiples Myelom entsprechend der IMWG-Kriterien N = 320</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> multiple myeloma must be measurable by central laboratory assessment ECOG Score 0-2 <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Cohort A and Cohort C only: exposed to a CAR-T or T cell redirection therapy at any time. Cohort B: T cell redirection therapy within 3 months Impfung innerhalb von 4 Wochen vor oder nach Therapiebeginn bzw. -abschluss 	<p><u>Intervention:</u> Talquetamab sc</p> <p><u>Kontrolle:</u> Talquetamab sc</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ORR <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Duration of Response Very Good Partial Response (VGPR) or Better Rate Complete Response (CR) or Better Rate PFS HRQoL 	<p><u>Studienbeginn:</u> 1.2.2021</p> <p><u>Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt:</u> 27.8.2023</p> <p><u>(Geplantes) Studienende:</u> 13.4.2026</p>	nein

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		<ul style="list-style-type: none"> • Kürzliche Kortisontherapie • Schlaganfall oder epileptischer Anfall innerhalb von 6 Monaten vor Studienstart 				
<p>NCT05455320 [2]. A Phase 3 Randomized Study Comparing Talquetamab SC in Combination With Daratumumab SC and Pomalidomide (Tal-DP) or Talquetamab SC in Combination With Daratumumab SC (Tal-D) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide</p>	<p><u>Studiendesign:</u> RCT, dreiarmlig 1:1:1, parallel, open-label</p> <p><u>Beobachtungsdauer:</u> 6,5 Jahre</p> <p><u>Ort:</u> USA, Brasilien, Europa, China, Japan, Südkorea, Israel, Taiwan</p>	<p>Erwachsene mit Multiples Myelom entsprechend der IMWG-Kriterien N = 810</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborchemisch aktive Krankheit bei Studieneinschluss • Mind. 1 vorhergehende Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid • Progressive Erkrankung • ECOG 0-2 <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p>	<p>Arm A: Talquetamab sc + Daratumumab sc + Pomalidomid + Dexmethason</p> <p>Arm B: Daratumumab sc + Pomalidomid + Dexmethason</p> <p>Arm C: Talquetamab sc + Daratumumab sc + Dexmethason</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall Response (Partial Response [PR] or Better) • Complete Response (CR) or Better Rate • OS • HRQoL 	<p><u>Studienbeginn:</u> 13.10.2022</p> <p><u>Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt:</u> 6.2.2026</p> <p><u>(Geplantes) Studienende:</u> 6.4.2029</p>	nein

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p>and Dexamethasone (DPd), in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least 1 Prior Line of Therapy (MonumenTAL- 3)</p> <p>Letztes Update: 2023-06-22</p> <p>Status: rekrutiert</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD38-Antikörper-refraktäre Erkrankung • Kürzliche Kortisontherapie • ZNS oder Meningen betroffen • Plasma cell leukemia (per IMWG criteria) at the time of screening, Waldenström's macroglobulinemia, polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes (POEMS syndrome), or primary amyloid light chain amyloidosis 				
<p>EUCTR 2022-001442-38 [1]. A Phase 3 Study Comparing Talquetamab to Belantamab</p>	<p><u>Studiendesign:</u> RCT, 1:1, parallel, open-label</p> <p><u>Beobachtungsdauer:</u></p>	<p>Erwachsene mit Multiples Myelom entsprechend der IMWG-Kriterien N = 216</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p>	<p><u>Intervention:</u> Talquetamab sc 0.8 mg/kg every other week</p> <p><u>Kontrolle:</u></p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall Response • PFS <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p>	<p><u>Studienbeginn:</u> unklar</p> <p><u>Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt:</u></p>	<p>Konferenzabstract: Blood (2022) 140 (Supplemen</p>

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p>Maifodotin in Participants With Relapsed/Refract ory Multiple Myeloma who have Received at least 4 Prior Therapies Including an Immunomodulat ory Drug, a Proteasome Inhibitor, and an Anti-CD38 Antibody (MonumentAL-5)</p> <p>Letztes Update: 3.8.2022 Status: ongoing</p>	<p>unklar <u>Ort:</u> USA, Kanada, Europa, Israel</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Laborchemisch aktive Krankheit bei Studieneinschluss • Mind. 4 vorhergehende Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor, anti-CD38 Antikörper und Lenalidomid • Progressive Erkrankung • ECOG 0-2 <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schlaganfall oder epileptischer Anfall innerhalb von 6 Monaten vor Studienstart • Schwerwiegende Herzerkrankungen, Hepatitis B oder C • Kürzlich großer chirurgischer Eingriff oder schwerwiegende sonstige Erkrankung einschließlich Krebs 	<p>Belantamab Maifodotin iv 2.5 mg/kg every 3 weeks</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Complete Response (CR) or Better Rate • OS • Change from baseline in symptoms, functioning, and general well-being 	<p>unklar <u>(Geplantes) Studien- ende:</u> unklar</p>	<p>t 1): 7292– 7293. https://doi. org/10.1182 /blood- 2022- 163260</p>

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		<ul style="list-style-type: none"> • ZNS oder Meningen betroffen • Plasma cell leukemia (per IMWG criteria) at the time of screening, Waldenström's macroglobulinemia, polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes (POEMS syndrome), or primary amyloid light chain amyloidosis 				

4 Zusammenfassung

Es wurden 3 Studienregistereinträge identifiziert, davon eine Phase-II-Studie und 2 Phase-III-Studien. Alle Studien laufen derzeit, Ergebnispublikationen liegen nicht vor.

Referenzen

1. **Janssen-Cilag International.** A phase 3 study comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in participants with relapsed/refractory multiple myeloma who have received at least 4 prior therapies including an immunomodulatory dr [online]. EUCTR 2022-001442-001438. 2022. [Zugriff: 07.06.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001442-38.
2. **Janssen Research & Development.** A study comparing Talquetamab in combination with Daratumumab or in combination with Daratumumab and Pomalidomide versus Daratumumab in combination with Pomalidomide and Dexamethasone in participants with relapsed or refractory multiple myeloma [online]. NCT05455320. In: ClinicalTrials.gov. May 31, 2023. 2022. [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05455320>.
3. **Janssen Research & Development.** A study of talquetamab in participants with relapsed or refractory multiple myeloma [online]. NCT04634552. In: ClinicalTrials.gov. May 31, 2023. 2020. [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04634552>.

Studienregisterrecherchen

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) der Cochrane Collaboration (Issue 06 of 12, June 2023) am 07.06.2023, N=4

URL: <https://www.cochranelibrary.com>

Suchoberfläche: Advanced Search

#	Suchfrage	Treffer
1	[mh "multiple myeloma"]	2766
2	(relapsed OR refract*) AND (myeloma):ti,ab,kw	1869
3	(Talquetamab OR DuoBody OR JNJ-64407564 OR JNJ-7564):ti,ab,kw	4
4	(#1 OR #2) AND #3	4

ClinicalTrials.gov von U.S. National Institutes of Health am 07.06.2023 ,N=4

URL: <https://clinicaltrials.gov/>

Suchoberfläche: Search

Suchstrategie: 4 Studies found for: Talquetamab | (relapsed OR refractory) AND Multiple Myeloma | Phase 2, 3, 4

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) der World Health Organization (WHO) am 07.06.2023, N=4

URL: <https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx>

Suchoberfläche: Search

Suchstrategie:

Ti: -

Con: (relapsed OR refractory) AND Multiple Myeloma

Int: Talquetamab

International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry) von BioMedical Center (BMC)7 am 07.06.2023, N=1

Suchoberfläche: Search

Suchstrategie: Talquetamab

Clinical trials in the European Union (CTIS) 07.06.2023, N=0

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

Suchoberfläche: Basic Criteria

Suchstrategie:

Contain all of these terms: multiple myeloma, Talquetamab

EU Clinical Trials Register (EU-CTR) der Europäischen Union (Archiv) 07.06.2023, N=3

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

Suchoberfläche: Search

Suchstrategie: multiple myeloma AND (relapsed or refractory) AND Talquetamab

Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 07.06.2023, N=0

URL: <https://drks.de/search/de>

Suchoberfläche: Einfache Studiensuche

Suchstrategie: Talquetamab

Elranatamab (Multiples Myelom bei Erwachsenen)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

RECHERCHE NACH INDIKATIONSREGISTERN

Projekt: I23-04

Version: 1.0

Stand: 25.04.2023

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Elranatamab (Multiples Myelom bei Erwachsenen) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.03.2023

Interne Projektnummer

I23-04

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

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Tatjana Hermanns
- Elke Hausner
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter

Elranatamab, Multiples Myelom, Register, Produktüberwachung nach Markteinführung, Informationspeicherung und -Retrieval

Keywords

Elranatamab, Multiple Myeloma, Registries, Product Surveillance – Postmarketing, Information Storage and Retrieval

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Projektverlauf.....	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern	4
4.2 Informationsbeschaffung.....	4
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung.....	4
4.2.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung.....	5
4.3 Informationsbewertung.....	5
5 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	6
6 Literatur	8
Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung	11
Anhang B Suchstrategien	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern.....	4
Tabelle 2: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern	6
Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister.....	7
Tabelle 4: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DRST	Deutsche Register für Stammzelltransplantation
EnCEPP	Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium

1 Hintergrund

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde 2019 die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln in § 35a SGB V ergänzt [1]. AbDs können demnach vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen [2].

Bei der Beurteilung, ob eine AbD bei neuen Arzneimitteln erforderlich ist, wird vom G-BA auch die Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung geprüft (5. Kapitel § 54 Absatz 2 Nummer 3 Verfahrensordnung des G-BA [3]). Eine systematische Recherche zu Registern im jeweiligen zu prüfenden Indikationsgebiet ergänzt die Informationsbeschaffung, sodass eine möglichst umfassende Grundlage für die Entscheidungsfindung des G-BA hinsichtlich der Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung ermöglicht wird.

1-mal pro Monat wählt der G-BA ein Indikationsgebiet für die systematische Recherche zu Registern aus und beauftragt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Die Verantwortung für das Rechercheergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Begriffsdefinition

Ein Register im medizinisch-wissenschaftlichen Bereich ist ein organisiertes System, in welchem prospektiv standardisiert Beobachtungsdaten zu einer festgelegten Population definiert über eine bestimmte Fragestellung erhoben werden [4-7]. Es können krankheitsbezogene Register oder prozedur- oder produktspezifische Register unterschieden werden [7]. Oftmals wird insbesondere im englischsprachigen Bereich der Begriff „register“ bzw. „registry“ benutzt. Dieser Begriff ist allerdings oftmals irreführend, da beispielsweise auch Studienregister wie ClinicalTrials.gov als „registry“ bzw. „study registry“ bezeichnet werden. Im Folgenden wird zur Klarstellung der Begriff „Indikationsregister“ benutzt. Darunter werden aber beispielsweise auch prozedur- oder produktspezifische Register (z. B. das EBMT Patient Registry) verstanden, die als Quasi-Indikationsregister (durch Öffnung für alle Prozeduren) unter den Indikationsregistern zu subsummieren sind. Falls aber beispielsweise keine geeigneten Register in einer bestimmten Indikation gefunden werden, können in Ausnahmefällen aber auch reine prozedur- oder produktspezifische Register aufgeführt werden.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Durchführung und Aufarbeitung einer systematischen Recherche nach Indikationsregistern im Indikationsgebiet Multiples Myelom bei Erwachsenen.

3 Projektverlauf

Im Rahmen der Vorbereitung der Beratung zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Kandidatenauswahl) hat der G-BA am 28.03.2023 das IQWiG mit einer systematischen Recherche zu Registern im Indikationsgebiet Multiples Myelom bei Erwachsenen beauftragt.

Auf Basis einer internen Projektskizze wurde eine Recherche nach Indikationsregistern erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Indikationsregister erfüllen mussten, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern

Einschlusskriterien	
E1	Indikationsregister dokumentiert Daten von Patientinnen und Patienten mit der relevanten Indikation
E2	Indikationsregister enthält mindestens 1 Zentrum in Deutschland
E3	Es sind bereits Patientinnen und Patienten in das Indikationsregister eingeschlossen und es ist noch nicht beendet.

Register, die international angelegt sind, aber noch kein Zentrum in Deutschland eingeschlossen haben sowie geplante Patientenregister, werden im Rapid Report genannt und ggf. knapp skizziert.

In erster Linie werden Methodendokumente dargestellt, die inhaltlich das Indikationsregister beschreiben. Übersichtsartikel wurden hinsichtlich Patientenregister gesichtet, aber nicht aufgeführt.

4.2 Informationsbeschaffung

Zur Identifizierung geeigneter Indikationsregister sowie Informationen zu Indikationsregistern wurde eine systematische Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

- bibliografische Datenbank
 - MEDLINE
- Studienregister
 - ClinicalTrials.gov
 - Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS)

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
 - Verzeichnis der medizinischen Register in Deutschland
 - Orphanet

- European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)
- International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)
- weitere indikationsspezifische Portale
- Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären
- gezielte Websuche

4.2.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung

Die Rechercheergebnisse aus den berücksichtigten Informationsquellen wurden von 1 Person gesichtet. Die identifizierten Dokumente wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung

Datenextraktion

Alle für die Darstellung der Indikationsregister notwendigen Informationen wurden aus den eingeschlossenen Dokumenten in standardisierte Tabellen extrahiert.

In diesen Tabellen werden sowohl die identifizierten Indikationsregister mit den zugehörigen Dokumenten als auch deren Charakterisierung dargestellt.

5 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Durch die Suche wurden 3 Indikationsregister identifiziert (Tabelle 2). Die Charakterisierung der identifizierten Indikationsregister findet sich in Tabelle 3.

Darüber hinaus bestehen in Deutschland die klinischen Krebsregister [8-12]. Die Register werden nicht gesondert dargestellt, da sie bereits aus systematischen Recherchen nach Indikationsregistern im Rahmen von AbDs zu anderen onkologischen Indikationen bekannt sind. Des Weiteren erfüllt auch das Indikationsregister der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [13] sowie das Deutsches Register für Stammzelltransplantation (DRST) [14] grundsätzlich die Einschlusskriterien. Da es sich hier um Prozedurenregister handelt und diese die Therapieoptionen nicht vollständig abdecken, werden sie nicht weiter dargestellt. Zudem werden sowohl das Heidelberger Myelomregister [15] als auch die Translationale klinische Tumordatenbank am Universitätsklinikum Würzburg [16] nicht weiter dargestellt, da sie ausschließlich die Daten jeweils eines Zentrums bearbeiten.

Die Dokumentation der Informationsbeschaffung sowie die Suchstrategien für die Suchen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern finden sich in Anhang A und Anhang B.

Tabelle 2: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
Identifizierte Indikationsregister			
OSHO Myelomregister	nein	ja [17]	ja [18]
MYRIAM	nein	ja [19]	ja [20-22]
GMMG Follow-up Register	nein	nein	ja [23]
GMMG: German Speaking Myeloma Multicenter Group; MYRIAM: Myeloma Registry Platform; OSHO: Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie			

Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister^a

Name	OSHO Myelomregister	MYRIAM	GMMG-Follow-Up-Register
URL	k. A.	k. A.	k. A.
Art des Registers	nicht interventionelle Studie in Form eines Registers	nationale, prospektive, nicht interventionelle longitudinale, multizentrische Beobachtungsstudie	strukturierten Erfassung und Langzeitnachverfolgung von Myelompatienten aus Studien mit Beteiligung der GMMG
initiiert bzw. betrieben von	Universitätsklinikum Rostock	iOMEDICO, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom	GMMG Studiengruppe
Sponsor / Finanzierung	Universitätsklinikum Rostock, Janssen-Cilag GmbH, Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e. V.	Finanzierung durch den Träger mittels Einwerbens von Drittmittel-Grants mehrerer pharmazeutischer Unternehmen	Dietmar Hopp Stiftung
Population	Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom ab 18	Multiples-Myelom-Patienten ab 18 mit systemischer (Erst-, Zweit- oder Drittlinien-)Behandlung	Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom
Registerprotokoll	k. A.	Beobachtungsplan [20]	k. A.
Fragestellungen	Wiedergabe der regionalen Behandlungsrealität bei Multiplem Myelom unter Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ aktueller Stand der Diagnose und Therapie (Behandlungsrealität) ▪ Zusammenhang zwischen Behandlung und Biomarkern ▪ Erfolgsaussichten einzelner Therapien (klinische Forschung) 	Langzeitbeobachtung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer
Patientenzahlen	geplant 2500	geplant 2200	geplant Einschluss aller in den GGM Studien rekrutierten Patientinnen und Patienten (> 4030)
Umfang	24 Behandlungszentren in Deutschland	150 deutsche Zentren	geplant 76 deutsche Prüfzentren
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	06.09.2019	25.09.2017	Übermittlung der Daten einer ersten Studie im März 2023 gestartet
Laufzeit / Studienende	aktiv	01.12.2028	k. A.
<p>a. Angaben stammen aus den identifizierten Quellen oder von Registerverantwortlichen GMMG: German Speaking Myeloma Multicenter Group; k. A.: keine Angabe; MYRIAM: Myeloma Registry Platform; OSO: Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie</p>			

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt Teil I 2019; (30): 1202-1220.
2. SGB V Handbuch; Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF; 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
4. Agency for Healthcare Research and Quality. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [online]. 2020 [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/registries-evaluating-patient-outcomes-4th-edition.pdf>.
5. European Medicines Agency. Patient registries [online]. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries>.
6. Niemeyer A, Semler S, Veit C et al. Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit [online]. 2021 [Zugriff: 21.02.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/REG-GUT-2021_Registergutachten_BQS-TMF-Gutachtenteam_2021-10-29.pdf.
7. Windeler J, Lauterberg J, Wieseler B et al. Patientenregister für die Nutzenbewertung; kein Ersatz für randomisierte Studien. Dtsch Arztebl 2017; 114(16): A783–A786.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung; aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [online]. 2021 [Zugriff: 26.08.2021]. URL: <https://www.basisdatensatz.de/download/Basisdatensatz12.7.pdf>.
9. GKV Spitzenverband. Klinische Krebsregister; Förderung durch die gesetzlichen Krankenkassen [online]. [Zugriff: 25.08.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/qualitaetssicherung_2/klinisches_krebsregister.jsp.
10. Resnischek C, Löffler L, Stader F. Stand der klinischen Krebsregistrierung zum 31.12.2019; Ergebnisse der Überprüfung der Förderkriterien [online]. 2020 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/qualitaetssicherung_2/klinische_krebsregister/08-2020_Prognos-Gutachten_klinische_Krebsregister.pdf.

11. Deutscher Bundestag. Verbände begrüßen geplante Zusammenführung von Krebsregisterdaten [online]. 2021 [Zugriff: 27.08.2021]. URL: <https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2021/kw18-pa-gesundheit-krebsregister-836080>.
12. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Krebsregister zeigen Versogung [online]. 2020 [Zugriff: 27.08.2021]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Qualitaetskonferenzen/Allgemein/bisherige_Auswertungen/8_BOQK_2020/.
13. European Society for Blood and Marrow Transplantation. The EBMT Patient Registry [online]. [Zugriff: 14.02.2022]. URL: <https://www.ebmt.org/ebmt-patient-registry>.
14. Zentrales Knochenmarkspenderregister Deutschland. DRST Deutsches Register für Stammzelltransplantation [online]. [Zugriff: 08.03.2022]. URL: <https://www.zkrd.de/glossarliste/drst-deutsches-register-fuer-stammzelltransplantation-german-registry-for-stem-cell-transplantation/>.
15. Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit; Anhnag M; Registerdatenbank [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/REG-GUT-2021-Anhang-M_Registerdatenbank_2021-10-29.xlsx.
16. Bittrich M, Rasche L, Kortüm M et al. Translationale klinische Tumordatenbank am Universitätsklinikum Würzburg [online]. [Zugriff: 15.03.2022]. URL: https://www.med.uni-wuerzburg.de/fileadmin/EXT00292/user_upload/x_DOWNLOADS/Allgem_CCC/TumordatenbankA520c.pdf.
17. Universitätsklinikum Rostock. Working Party Multiples Myelom OSHO-Myelomregister [online]. 2021 [Zugriff: 05.04.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00021041>.
18. Universitätsklinikum Rostock. OSHO-Myelomregister [online]. [Zugriff: 05.04.2023]. URL: https://lymphome.de/studien/multiples-myelom-plasmozytom/detail?tx_lymphome_trials%5Baction%5D=show&tx_lymphome_trials%5Bcontroller%5D=Trials&tx_lymphome_trials%5Btrial%5D=413&cHash=67290c58276a5ad16dfefe71b1eaf364#.
19. iOMEDICO. Myeloma Registry Platform (MYRIAM) [online]. 2022 [Zugriff: 05.04.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03308474>.

20. iOMEDICO. Clinical research platform for molecular testing, treatment and outcome of patients with Multiple Myeloma (Myeloma Registry Platform; MYRIAM) [online]. 2017 [Zugriff: 05.04.2023]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/awb/nis-0401-0500/0411-beoplan.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
21. Knauf W, Engelhardt M, Lipke J et al. Prospektive, Intersektorale klinische Registerplattform MYRIAM; Untersuchung von Behandlungsrealität, Wirksamkeit und Erkrankungsverlauf von Patienten mit Multiplem Myelom in Deutschland [online]. 2018 [Zugriff: 17.03.2022]. URL: https://iomedico.com/wp-content/uploads/2019/03/iOMEDICO_MYRIAM_DGHO2018.pdf.
22. Engelhardt M, Knauf W, Lipke J et al. Changes in treatment of patients with multiple myeloma in Germany - results from the MYRIAM registry. *Oncol Res Treat* 2020; 43(Suppl 4): 108. <https://dx.doi.org/10.1159/000510995>.
23. German Speaking Myeloma Multicenter Group. *Forschung und Wissenschaft* [online]. [Zugriff: 05.04.2023]. URL: <https://gmmg.info/forschung-und-wissenschaft/>.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung

Tabelle 4: Dokumentation der Informationsbeschaffung (mehrseitige Tabelle)

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
Übersichten von Registern		
Verzeichnis der medizinischen Register in Deutschland https://registersuche.bqs.de	04.04.2023	Suchbegriff: Myelom
Orphanet https://www.orpha.net/	04.04.2023	Suche unter Forschungsergebnisse und Register / Biobank: Suchbegriff: multiples Myelom
EnCEPP http://www.encepp.eu	04.04.2023	Type of resource: data source Suchbegriff: myeloma
IRDIRC https://irdirc.org/	04.04.2023	IRDIRC Regonized Resources: Browsen der Website Suchbegriff: myeloma
Weitere indikationsspezifische Portale		
DSMM https://lymphome.de/dsмм/	04.04.2023	Browsen der Website
GMMG-Studiengruppe https://gmmg.info/	04.04.2023	Browsen der Website
Ausgewählte Websites		
Google https://www.google.de/	04.04.2023	Suchbegriffe: myeloma AND registry; myelom AND register
Bibliografische Datenbanken		
MEDLINE	31.03.2023	Suchstrategie siehe Anhang B
Studienregister		
ClinicalTrials.gov	31.03.2023	Suchstrategie siehe Anhang B
Deutsches Register Klinischer Studien	31.03.2023	Suchstrategie siehe Anhang B

Tabelle 4: Dokumentation der Informationsbeschaffung (mehrseitige Tabelle)

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
Expertenbefragung		
GMMG Follow-up Register	05.04.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären und Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten. Jedoch stand bis zur Finalisierung des vorliegenden Berichtes noch eine Antwort aus.
Studienzentrale des Universitätsklinikums Erlangen	13.04.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären und Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten.
DSMM	14.03.2022	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten.
Heidelberger Myelomregister	09.03.2022	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären und Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten.
OSHO-Myelomregister	09.03.2022	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären und Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten.
DSMM: Deutsche Studiengruppe multiples Myelom; EnCEPP: European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance; GMMG: German Speaking Myeloma Multicenter Group; IRDiRC: International Rare Diseases Research Consortium		

Anhang B Suchstrategien

Bibliografische Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to March 30, 2023

#	Searches
1	Multiple Myeloma/
2	myeloma*.ti,ab.
3	or/1-2
4	*Registries/
5	(registry or registries).ti,ab.
6	or/4-5
7	3 and 6
8	remove duplicates from 7
9	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
10	hi.fs. or case report.mp.
11	or/9-10
12	((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.
13	8 not (11 or 12)
14	Cochrane database of systematic reviews.jn.
15	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
16	meta analysis.pt.
17	or/14-16
18	7 and 17
19	13 or 18
20	19 and 20150101:3000.(dt).

Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
AREA[PatientRegistry] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Yes" AND AREA[StudyType] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Observational" AND AREA[ConditionSearch] multiple myeloma

2. DRKS

Anbieter: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

- URL: <https://drks.de/search/de>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
register AND myelom
C90