

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 Gesamtansprechrate. 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 Gesamtansprechrate 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 (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 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.