

Talquetamab (Multiples Myelom, mindestens 3 Vortherapien)

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Beschluss vom: 18. Juli 2024

gültig: unbefristet

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	▪ Talquetamab

	Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Talvey sind zu berücksichtigen.
Comparator	<p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <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)

	<ul style="list-style-type: none"> - 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>
<p>Outcome</p>	<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

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

- Verwendung von Standard-Klassifikationen und -Terminologien
- Verwendung von validierten Standard-Ehebungsinstrumenten (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

- 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.