

Talquetamab (multiples Myelom)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar chart titled 'ABD-KONZEPT' is positioned above a row of 20 colored squares. The bar is dark blue and contains the text 'ABD-KONZEPT' in white. The row of squares below it consists of 20 squares in various shades of blue and grey, representing a data series.

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 rezidiertem 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 Vorthherapie 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 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.

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 rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom ^a , 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
I(ntervention)	Talquetamab
C(omparison)	Eine patientenindividuelle Therapie^b 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^c unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen ▫ 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 auch eine indikationsbezogene Datenerhebung 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 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.

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 Proteasominhibitor 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 (mehrseitige 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)	Eine patientenindividuelle Therapie^b 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^c unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen ▫ 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 rezidiertem 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 Proteasominhibitor, 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 rezidiertem oder refraktärem multiplem Myelom zur Dosisescalation (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 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. 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 Gesamtansprechrate. 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 Gesamtansprechrate 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 rezidierten 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.

Vollständigkeit

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 multiplem 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 rezidiertem 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 Vollständigkeit 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.

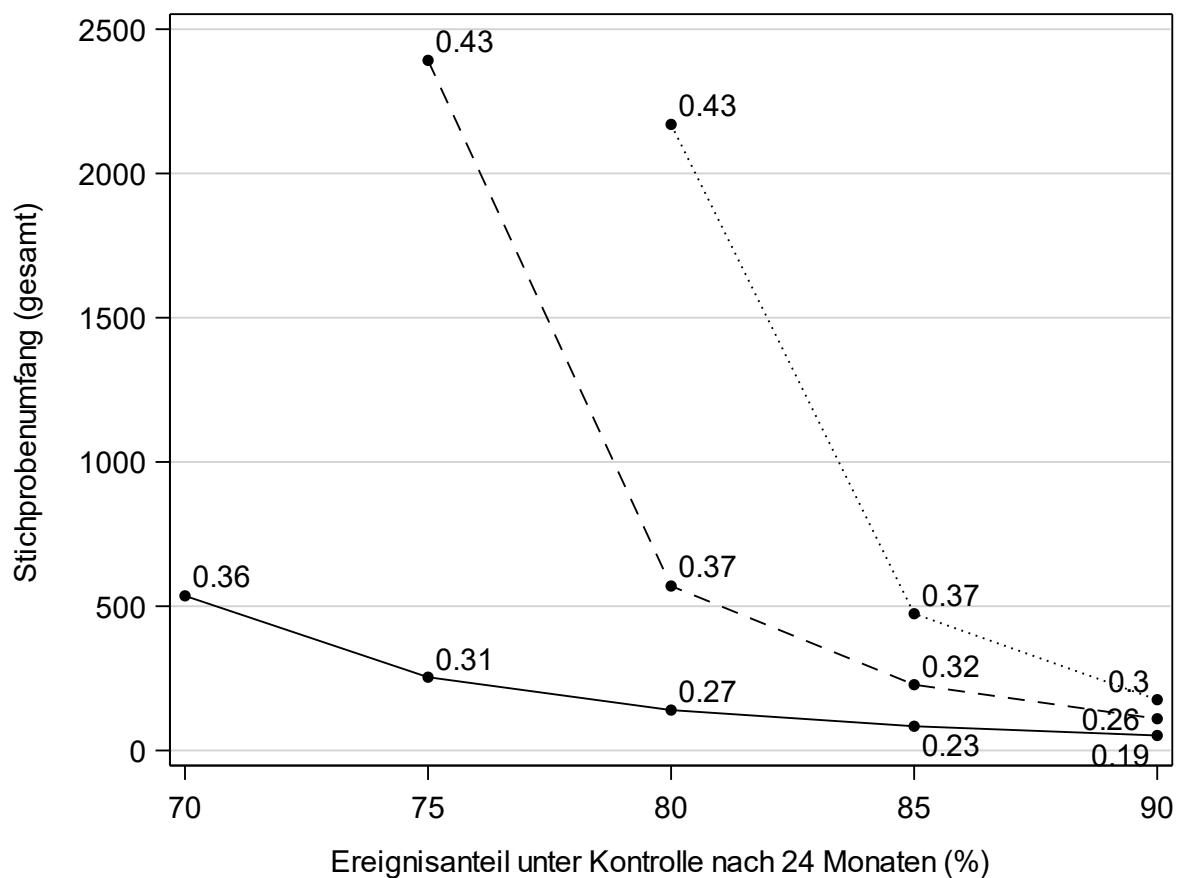
Eine Unsicherheit ergibt sich aus dem noch unklaren Stellenwert der Therapie mit Talquetamab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es wird daher im Folgenden von einem Rekrutierungsverhältnis von 1:1 ausgegangen.

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 (mehrsseitige Tabelle)

P(opulation)	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom ^a , 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
I(ntervention)	Talquetamab
C(omparison)	Eine patientenindividuelle Therapie^b 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 ▪ Melfalan 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 unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehreseitige Tabelle)

O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads)
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	

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 Vorthapien) [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 Vorthapien) [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/appletter/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_BGBI&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/dsmm/	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://trialsearch.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 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. 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 rezidiertem 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 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 (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 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. 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 Therapiewechsels 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 Progresse halbjährlich, 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
- Studienassistenten 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 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 (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 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. 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 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 (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 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. 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:

*1 Eine 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 therapierelevanten 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://kkrbb.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. Prüfarzte 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 beigelegt / 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 beigelegt / 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 multiplem 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. Komplette
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://dignet.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 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 (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 rezidierten 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 Vorthapien) 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 (mehrseitige 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 regulativer 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 (mehrseitige 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 regulativer Anforderungen	nein

G.3 OSHO-Myelomregister

Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das OSHO-Myelomregister (mehrseitige 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	Vollständigkeit 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 (mehrseitige 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 (mehrseitige 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?