

Talquetamab (multiples Myelom)

1. Addendum zum Projekt A23-100 (AbD-Konzept)

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue background that spans most of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A24-65

Version: 1.0

Stand: 28.06.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1818

DOI: 10.60584/A24-65

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Talquetamab (multiples Myelom) – 1. Addendum zum Projekt A23-100 (AbD-Konzept)

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.05.2024

Interne Projektnummer

A24-65

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-65>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Talquetamab (multiples Myelom); 1. Addendum zum Projekt A23-100 (AbD-Konzept) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-65>.

Schlagwörter

Multiples Myelom, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

Multiple Myeloma, Registries, Benefit Assessment, Concept

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Mikulić
- Katharina Hirsch
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Fragestellung der AbD	2
2.2 Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	4
2.3 Fazit	8
3 Literatur	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	3
Tabelle 2: Therapien in den Publikationen Mateos 2022, Einsele 2024 und Gandhi 2019	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
CD	Cluster of Differentiation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PICO	Patient, Intervention, Comparator, Outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 28.05.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbD) gemäß § 35a Absatz 3b SGB V für den Wirkstoff Talquetamab (AbD-Konzept A23-100 vom 21.05.2024 [1]) beauftragt. Der Auftrag wurde am 06.06.2024 und 19.06.2024 ergänzt.

Der vorliegende Auftrag umfasst die Bewertung und Einbindung der im Beteiligungsverfahren vorgebrachten Aspekte zur orientierenden Fallzahlschätzung für Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-Cluster-of-Differentiation(CD38)-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

2 Bewertung

Aus dem Auftrag des G-BA ergibt sich aus der angepassten Vergleichstherapie eine geänderte Fragestellung für das AbD-Konzept zu Talquetamab als Monotherapie in der Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Diese ist in Abschnitt 2.1 dargestellt.

Die Einschätzung zu einer orientierenden Fallzahlschätzung für die geänderte Fragestellung wird in Abschnitt 2.2 erläutert.

2.1 Fragestellung der AbD

Aus der Bestimmung des Komparators ergibt sich die in Tabelle 1 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrsseitige Tabelle)

P(opulation)	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
I(ntervention)	Talquetamab
C(omparison)	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab Monotherapie (nur für mindestens 3-fach-refraktäre Personen mit mindestens 4 Vortherapien, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind) ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind) ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind) ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen mit mindestens 4 Vortherapien, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind) ▪ Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen mit mindestens 4 Vortherapien) ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen mit mindestens 4 Vortherapien, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen mit mindestens 4 Vortherapien, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen mit mindestens 4 Vortherapien, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) ▪ Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens 3-fach refraktäre Personen mit mindestens 4 Vortherapien, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind) ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon o-der Prednison (nur für mindestens 3-fach-refraktäre Personen mit mindestens 4 Vortherapien, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind) unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien.

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrseitige 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)
CD: Cluster of Differentiation; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome	

2.2 Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Wie im AbD-Konzept beschrieben, sollte eine orientierende Fallzahlschätzung für einen Vergleich von Talquetamab gegenüber der Vergleichstherapie basierend auf dem Endpunkt Gesamtüberleben vorgenommen werden.

Um Annahmen für eine orientierende Fallzahlschätzung für die geänderte Fragestellung abzuleiten, wurden die schon für die Konzepterstellung von Talquetamab [1] herangezogenen Studien hinsichtlich der Verfügbarkeit geeigneter Daten geprüft. Dies sind für die Intervention die in der Nutzenbewertung zu Talquetamab vorgelegten Ergebnisse der pivotalen Studie MonumentAL-1 [2] und für die Vergleichstherapie die Publikationen Mateos 2022 [3] und Gandhi 2019 [4]. Darüber hinaus wird die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegte Publikation Einsele 2024 [5] herangezogen. Weitere potenziell relevante Studien, die Ergebnisse für die Vergleichstherapie in der interessierenden Patientenpopulation berichten, wurden nicht identifiziert.

Keine ausreichende Information für die Schätzungen zum Umfang der AbD verfügbar

Intervention

Für die Intervention liegen geeignete Daten aus der Studie MonumentAL-1 vor, in die Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorherigen Therapien eingeschlossen wurden. Diese Angaben können für die orientierende Fallzahlschätzung herangezogen werden.

Vergleichstherapie

Aus der Anpassung der Optionen der patientenindividuellen Therapie ergeben sich für die orientierende Fallzahlschätzung im Vergleich zum AbD-Konzept A23-100 wesentliche Änderungen: Zum einen entfallen mehrere Wirkstoffe aus den Optionen der patientenindividuellen Therapie. Zum anderen wurden für mehrere Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen detaillierte Anforderungen ergänzt, die erfüllt sein müssen, damit

diese Optionen der patientenindividuellen Therapie für Patientinnen und Patienten infrage kommen. So sind viele Optionen nur noch nach mindestens 4 Vorthapien angezeigt.

Um einschätzen zu können, ob Patientinnen und Patienten die Voraussetzungen für die verschiedenen Optionen der patientenindividuellen Therapie erfüllen, sind entsprechende Informationen erforderlich. Insbesondere sind dies Angaben dazu, wie viele Vorthapien die Patientinnen und Patienten erhalten hatten und um welche Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen es sich dabei gehandelt hat.

In der Publikation Mateos 2022 werden die Ergebnisse der Studie LocoMMotion [3] berichtet. In die 1-armige Studie LocoMMotion wurden Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom eingeschlossen, die entweder zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten hatten, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper oder doppelt refraktär auf einen immunmodulatorischen Wirkstoff oder einen Proteasominhibitor waren. Die in Mateos 2022 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtpopulation der Studie LocoMMotion.

In der vom pU mit den Stellungnahmen vorgelegten Publikation Einsele 2024 [5] werden Ergebnisse der Talquetamab Studie MonumentAL-1 im Vergleich zu den 1-armigen Studien LocoMMotion und MoMMent ausgewertet. In die Studie MoMMent wurden Erwachsene mit multiplem Myelom eingeschlossen, die mit mindestens 3 Therapielinien vorbehandelt waren. In Einsele 2024 wurden aus den Studien LocoMMotion und MoMMent nur diejenigen Patientinnen und Patienten herangezogen, die den Einschlusskriterien der Talquetamab Studie MonumentAL-1 entsprechen.

Wie schon in dem AbD-Konzept zu Talquetamab beschrieben, wurden in die Studie Gandhi 2019 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, deren Erkrankung refraktär auf die Behandlung mit einem Anti-CD38-Antikörper waren.

In den Publikationen Mateos 2022, Gandhi 2019 und Einsele 2024 liegen jeweils keine Informationen dazu vor, welche Optionen der patientenindividuellen Therapie beispielsweise Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vorthapien verabreicht wurden. Der weit überwiegende Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten war zwar mehrfach refraktär auf vorausgegangene Therapien, Informationen dazu, ob bestimmte Therapieoptionen (z. B. eine Triplett-Therapie) für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kamen, liegen jedoch nicht vor.

Tabelle 2 zeigt die verfügbaren Informationen zu in den Studien LocoMMotion, MoMMent und Gandhi 2019 verabreichten Therapien:

Tabelle 2: Therapien in den Publikationen Mateos 2022, Einsele 2024 und Gandhi 2019 (mehrseitige Tabelle)

Mateos 2022 (N = 248)		Einsele 2024 (N = 177) ^a		Gandhi 2019 (N = 249)	
Wirkstoff / Wirkstoffkombination ^{b, c}	n (%)	Wirkstoff / Wirkstoffkombination ^c	n (%)	Wirkstoff / Wirkstoffkombination ^c	n (%)
Carfilzomib–Dexamethason	34 (13,7)	Pomalidomid, Cyclophosphamid, und Dexamethason ^d	29 (16,4)	Daratumumab, jegliches	57 (22,9) ^e
Pomalidomid–Cyclophosphamid–Dexamethason ^d	33 (13,3)	Pomalidomid und Dexamethason ^d	21 (11,9)	Daratumumab + Imid	41 (16,5) ^e
Pomalidomid–Dexamethason ^d	28 (11,3)	Carfilzomib und Dexamethason	18 (10,2)	Daratumumab + PI	13 (5,2) ^e
Ixazomib–Lenalidomid–Dexamethason ^d	14 (5,6)	Belantamab mafodotin	10 (5,6)	Elotuzumab + Imid	19 (7,6) ^e
Panobinostat–Bortezomib–Dexamethason ^d	11 (4,4)	Panobinostat, Bortezomib und Dexamethason ^d	8 (4,5)	Carfilzomib, jegliches	68 (27,3) ^e
Bendamustin–Bortezomib–Dexamethason	7 (2,8)	Carfilzomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ^d	8 (4,5)	Carfilzomib + Imid	34 (13,7) ^e
Carfilzomib–Cyclophosphamid–Dexamethason ^d	7 (2,8)	Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason	7 (4,0)	Carfilzomib + Alkylator	19 (7,6) ^e
Elotuzumab–Pomalidomid–Dexamethason	6 (2,4)	Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason	6 (3,4)	Jeglicher Alkylator	90 (36,1) ^e
Lenalidomid–Dexamethason ^d	6 (2,4)	Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason ^d	6 (3,4)	Cisplatin, Adriamycin, Cyclophosphamid und Etoposid	24 (9,6) ^e
Doxorubicin–Bortezomib–Dexamethason	5 (2,0)	Bortezomib, Bendamustin und Dexamethason	4 (2,3)	Bendamustin	15 (6,0) ^e
Carfilzomib–Lenalidomid–Dexamethason	5 (2,0)	Carfilzomib, Pomalidomid und Dexamethason	4 (2,3)		
Carfilzomib–Pomalidomid–Dexamethason	5 (2,0)	Lenalidomid und Dexamethason ^d	4 (2,3)		
Melphalan ^d	5 (2,0)	Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason	3 (1,7)		
Belantamab mafodotin	4 (1,6)	Cyclophosphamid und Dexamethason ^d	3 (1,7)		
Bendamustin–Prednison	4 (1,6)	Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason ^d	3 (1,7)		
Cyclophosphamid–Dexamethason ^d	4 (1,6)	Melphalan und Dexamethason	3 (1,7)		
		Melphalan ^d	3 (1,7)		
		Idecabtagen Vicleucel	3 (1,7)		

Tabelle 2: Therapien in den Publikationen Mateos 2022, Einsele 2024 und Gandhi 2019 (mehrseitige Tabelle)

Mateos 2022 (N = 248)		Einsele 2024 (N = 177) ^a		Gandhi 2019 (N = 249)	
Wirkstoff / Wirkstoffkombination ^{b, c}	n (%)	Wirkstoff / Wirkstoffkombination ^c	n (%)	Wirkstoff / Wirkstoffkombination ^c	n (%)
a. Die Angaben beziehen sich auf die Patientinnen und Patienten aus den Studien LocoMMotion und MoMMent, die die Vergleichstherapie erhalten haben. b. Behandlung, die ≥ 4 Patientinnen und / oder Patienten erhalten haben c. Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen, die nicht oder nur zum Teil zur Vergleichstherapie gehören, sind fett markiert. d. Änderung gegenüber der Vergleichstherapie im AbD-Konzept A23-100 durch Einschränkung der Eignung oder Wegfall der Option e. eigene Berechnung n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten					

Aus Tabelle 2 geht für die Studie LocoMMotion (Mateos 2022) und die gemeinsame Betrachtung der Studien LocoMMotion und MoMMent (Einsele 2024) hervor, wie viele Patientinnen und Patienten eine Behandlung erhielten, die aufgrund der Anpassung der Vergleichstherapie nicht mehr Option der patientenindividuellen Therapie ist oder nur eingeschränkt für eine Teilpopulation angezeigt ist. Hierbei lässt sich nicht überprüfen, ob die für die Vergleichstherapie genannten Kriterien (beispielsweise mindestens 4 Vortherapien) erfüllt sind. So führt beispielsweise allein die Einschränkung bei Cyclophosphamid auf die Gabe als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason dazu, dass in der Studie LocoMMotion die Behandlung von rund 16 % der Patientinnen und Patienten nicht mehr der vorgegebenen Vergleichstherapie entspricht. In der Publikation Einsele 2024 (Studien LocoMMotion und MoMMent zusammen) betrifft das rund 21 %. Bezieht man auch die Therapien mit ein, die nur für einen Teil der Patientinnen und Patienten geeignet sind, könnten bis zu rund 62 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung erhalten haben, die der festgelegten Vergleichstherapie nicht entspricht.

In der Publikation Gandhi 2019 liegen lediglich übergeordnete Angaben zu den eingesetzten Wirkstoffklassen ohne Details zu den einzelnen Wirkstoffkombinationen vor (siehe Tabelle 2). Da jedoch nicht alle Therapien einer Wirkstoffklasse auch Teil der Vergleichstherapie sind, bzw. einige Kombinationen den oben erwähnten Einschränkungen unterliegen, ist nicht auszuschließen, dass ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten Therapien erhalten haben, die nicht oder nur eingeschränkt Teil der Vergleichstherapie sind. So wurden beispielsweise ca. 36 % der Patientinnen und Patienten mit einem Alkylans behandelt, worunter eine Reihe von Wirkstoffen fallen, die nicht Teil der Vergleichstherapie sind.

Zusammenfassend kann für alle genannten Studien nicht eingeschätzt werden, ob die Optionen der angepassten patientenindividuellen Therapie entsprechend den Vorgaben des G-BA umgesetzt wurden. Diese Unsicherheiten werden als zu groß eingeschätzt, als dass die Studien als Basis für Annahmen für eine orientierende Fallzahlschätzung für die AbD herangezogen werden können.

2.3 Fazit

Zusammenfassend liegen für Erwachsene mit 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, keine ausreichenden Daten für die angepasste Vergleichstherapie vor, die eine Ableitung von Annahmen für eine orientierende Fallzahlschätzung erlauben. Somit wird in der vorliegenden Situation auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet. Grundsätzlich ergibt sich allein aus der Notwendigkeit für die Adjustierung für Confounder in der Auswertung die Anforderung einer Studiengröße von mindestens 100 Patientinnen und Patienten. Bei einer

Studiengröße von weniger als 100 Patientinnen und Patienten kann in der Regel keine adäquate Confounderkontrolle durchgeführt werden.

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten für einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Talquetamab gegenüber den bestehenden Therapiealternativen vor. Auch unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung patientenrelevanter Daten ein besonderer Stellenwert zu, um die bestehende Evidenzlücke zu füllen. Ungeachtet dessen, dass in der vorliegenden Situation aufgrund fehlender geeigneter Daten auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet werden muss, erscheint es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet – in jedem Fall sinnvoll eine AbD durchzuführen.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Talquetamab (multiples Myelom); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a23-100.html>].
2. Janssen-Cilag. Talquetamab (Talvey); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 19.06.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/997/#dossier>.
3. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2022; 36(5): 1371-1376. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01531-2>.
4. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 2019; 33(9): 2266-2275. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0435-7>.
5. Einsele H, Moreau P, Bahlis N et al. Comparative Efficacy of Talquetamab vs. Current Treatments in the LocoMMotion and MoMMent Studies in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther* 2024; 41(4): 1576-1593. <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02797-x>.