

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Talquetamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien)

Vom 7. März 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Talquetamab (Talvey) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten	10
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	17
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Talquetamab am 15. September 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. September 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Talquetamab zur Behandlung multiplen Myeloms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G23-24) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Talquetamab nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Talquetamab (Talvey) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. März 2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Talquetamab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Talquetamab im Anwendungsgebiet rezidiviertes und refraktäres Multiples Myelom (≥ 3 Vortherapien) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier Daten der einarmigen, offenen Phase I/II-Studie MonumenTAL-1 vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine laufende, multizentrische Studie, die seit 2017 in Europa, Israel, Korea und Nordamerika in 47 Studienzentren durchgeführt wird.

Ziel der Studie MonumenTAL-1 ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Talquetamab als Monotherapie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Multiplen Myelom. Alle Studienteilnehmenden haben ≥ 3 vorangegangene Therapielinien erhalten, wobei diese einen Proteasom-inhibitor, einen Immunmodulator und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper umfassten.

Die Studie MonumenTAL-1 ist in 3 Teile gegliedert. Die Phase I ist in Teil 1 (Dosis-escalation) und Teil 2 (Dosis-expansion der empfohlenen Phase 2 Dosis, RP2D) untergliedert. Die Phase II wird als Teil 3 bezeichnet, hierbei wurden insgesamt $N = 339$ Studienteilnehmende in 3 indikationsspezifische Kohorten (A, B, C) eingeteilt. Bei Studienteilnehmenden der Kohorte A und der Kohorte C war eine vorangehende Therapie mit einer T-Zell-Redirektionstherapie (TCRDT, zum Beispiel CAR-T Zelltherapie oder bispezifische Antikörper) ausgeschlossen. Die Studienteilnehmenden der Kohorte B mussten eine TCRDT erhalten haben.

Die Kohorten unterschieden sich außerdem hinsichtlich des Dosierungsschemas:

- Kohorte A: Talquetamab 0,4 mg/kg wöchentlich, nicht-TCRDT vorththerapiert, $N = 143$ Patientinnen und Patienten
- Kohorte B: Talquetamab 0,4 mg/kg wöchentlich, TCRDT vorththerapiert, $N = 51$ Patientinnen und Patienten
- Kohorte C: Talquetamab 0,8 mg/kg alle 2 Wochen, nicht TCRDT-vorththerapiert, $N = 145$ Patientinnen und Patienten

Für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens werden alle 3 Studienkohorten herangezogen, da sie dem Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation von Talquetamab entsprechen. Die Kohorten A und C werden aggregiert dargestellt als Kohorte „nicht-TCRDT vorththerapiert“ ($N=288$). Für die Kohorte B führte der pharmazeutische Unternehmer einen Zuschnitt entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes hinsichtlich der Refraktärität auf die letzte Therapielinie durch. Diese Population wird für die Nutzenbewertung herangezogen und als „TCRDT vorththerapiert“ bezeichnet ($N= 31$). Im Dossier lagen für den Zuschnitt der Kohorte B keine Daten für die allgemeinen Angaben zur Population vor, diese wurden im Stellungnahmeverfahren nachgereicht.

Primärer Endpunkt der Studie MonumenTAL-1 ist das Gesamtansprechen (ORR) gemäß International Myeloma Working Group (IMWG-) Kriterien, welches anhand eines unabhängigen Gutachterkomitees beurteilt wird.

Weiterhin wurden in der Studie Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Für die Studie liegen insgesamt vier Datenschnitte vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der von der EMA nachgeforderte Datenschnitt vom 17. Januar 2023 herangezogen.

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist in der Studie MonumentAL-1 definiert als Zeit von der ersten Dosierung von Talquetamab bis zum Versterben jedweder Ursache. Zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnittes waren in der Kohorte nicht-TCRDT vortherapiert 81 Personen (28,1 %) verstorben. In der Kohorte TCRDT vortherapiert verstarben 14 Personen (45,2 %). Die mediane Überlebensdauer war in beiden Kohorten zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht erreicht.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben nicht möglich.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS ist in der Studie MonumentAL-1 definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Gabe von Talquetamab und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression nach den IMWG-Kriterien basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.

Das mediane PFS betrug in der nicht-TCRDT vorbehandelten Kohorte 9,56 Monate und in der TCRDT vorbehandelten Kohorte 5,03 Monate.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum PFS nicht möglich.

Gesamtansprechrates (ORR)

Die Gesamtansprechrates ist der primäre Endpunkt in der Studie MonumentAL-1 und ist definiert als das Erreichen eines partiellen oder besseren Ansprechens gemäß der Einschätzung eines unabhängigen Gutachterkomitees anhand der IMWG-Kriterien. Die Gesamtansprechrates betrug in der nicht-TCRDT vorbehandelten Kohorte 72,9 % und in der TCRDT vorbehandelten Kohorte 58,1 %.

Die Gesamtansprechrates werden als primärer Endpunkt der Studie ergänzend dargestellt.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zur Gesamtansprechrates nicht möglich.

EQ-5D-VAS

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in Phase II der Studie MonumentAL-1 mittels der visuellen Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D-VAS) erhoben.

Die Rücklaufquote des EQ-5D-VAS betrug bereits zu Zyklus 1 Tag 1 in den Kohorten A, B und C weniger als 70 %, sodass die vorgelegten Analysen für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet werden. Darüber hinaus konnten für die TCRDT vorbehandelte Kohorte keine Analysen identifiziert werden. Im Stellungnahmeverfahren wurden hierfür aufgrund der geringen Rücklaufquoten seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten nachgereicht.

Ungeachtet dessen ist eine vergleichende Bewertung der Daten zur EQ-5D-VAS aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich.

Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30

Die Erhebung der Symptomatik erfolgte in der Studie MonumentAL-1 anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 bei N = 122 Patientinnen und Patienten der Kohorte A und N = 109 Patientinnen und Patienten der Kohorte C. Es liegen Ergebnisse zu der Veränderung zu Baseline vor (MMRM-Analysen, mixed model repeated measures, stetige Analyse). Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer lediglich MMRM-Analysen zum EORTC-QLQ-C30 für die separaten Kohorten (A, B, C) vor. Aggregierte Daten der Kohorte nicht-TCRDT vortherapiert sowie Daten für die Kohorte TCRDT vortherapiert lagen im Dossier nicht vor.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zu den MMRM-Analysen zum EORTC-QLQ-C30 für die aggregierte Kohorte nicht-TCRDT vortherapiert (N=231) sowie für die Kohorte TCRDT vortherapiert (N=19) jeweils zum letzten Zyklus mit > 70 % Rücklaufquote nachgereicht. Für die aggregierte Kohorte nicht-TCRDT vortherapiert werden vorliegend die Auswertungen zu Zyklus 3 Tag 1 herangezogen. Für die Kohorte TCRDT vortherapiert legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu Zyklus 1 Tag 1 vor, was dem Zeitpunkt der Gabe der ersten vollständigen Dosis von Talquetamab entspricht, die 2-4 Tage nach Abschluss der Step-Up-Dosierung erfolgt. Die Auswertungen zu Zyklus 1 Tag 1 können daher nur eine sehr kurzfristige Veränderung in Folge der Step-Up Dosierung abbilden und werden für die Bewertung der Symptomatik als nicht interpretierbar erachtet. Daher werden die Auswertungen für die Kohorte TCRDT vortherapiert nicht herangezogen.

Unabhängig davon ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zu den Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 nicht möglich.

Krebssymptomatik (mittels PGIS)

Der Endpunkt Krebssymptomatik wurde in der Studie MonumentAL-1 mit dem patientenberichteten Instrument PGIS auf einer fünfstufigen Skala erfasst, welche den Schweregrad der Symptome widerspiegelt. Im Dossier reichte der pharmazeutische Unternehmer lediglich deskriptive Daten für N=231 Patientinnen und Patienten der nicht-TCRDT vortherafierten Kohorte zu Baseline und zum Zeitpunkt Zyklus 3 Tag 1 vor. Für Kohorte TCRDT vortherafiert lagen im Dossier keine Daten für den nutzenbewertungsrelevanten Zuschnitt vor.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zu den MMRM-Analysen zum PGIS für die aggregierten Daten der Kohorte nicht-TCRDT vortherafiert (N=231) sowie für die Kohorte TCRDT vortherafiert (N=19) jeweils zum letzten Zyklus mit > 70 % Rücklaufquote nachgereicht. Für die aggregierte Kohorte nicht-TCRDT vortherafiert werden vorliegend die Auswertungen zu Zyklus 3 Tag 1 herangezogen. Für die Kohorte TCRDT vortherafiert legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu Zyklus 1 Tag 1 vor. Es wird auf die Ausführungen zu den Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 verwiesen. Die Auswertungen des PGIS zu Zyklus 1 Tag 1 für die Kohorte TCRDT vortherafiert werden nicht herangezogen.

Ungeachtet dessen ist eine vergleichende Bewertung der Daten zur Krebssymptomatik aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich.

Lebensqualität

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte in der Studie MonumentAL-1 anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 bei N = 122 Patientinnen und Patienten der Kohorte A und N = 109 Patientinnen und Patienten der Kohorte C. Es liegen Ergebnisse zu der Veränderung zu Baseline vor (MMRM-Analysen). Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer lediglich MMRM-Analysen zum EORTC-QLQ-C30 für die separaten Kohorten (A, B, C) vor. Aggregierte Daten der Kohorte nicht-TCRDT vortherafiert sowie Daten für die Kohorte TCRDT vortherafiert lagen im Dossier nicht vor.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zu den MMRM-Analysen zum EORTC QLQ-C30 für die aggregierten Daten der Kohorte nicht-TCRDT vortherafiert (N=231) sowie für die Kohorte TCRDT vortherafiert (N=19) jeweils zum letzten Zyklus mit > 70 % Rücklaufquote nachgereicht. Für die aggregierte Kohorte nicht-TCRDT vortherafiert werden vorliegend die Auswertungen zu Zyklus 3 Tag 1 herangezogen. Es wird auf die Ausführungen zu den Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 verwiesen. Die Auswertungen der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 zu Zyklus 1 Tag 1 für die Kohorte TCRDT vortherafiert werden nicht herangezogen.

Unabhängig davon ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zu den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 nicht möglich.

Nebenwirkungen

In der Studie MonumentAL-1 trat bei allen Patientinnen und Patienten der Kohorten nicht-TCRDT vortherapiert und TCRDT vortherapiert mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Die Gesamtrate der UE wird nur ergänzend dargestellt.

Schwere UE traten bei 77,8 % in der nicht-TCRDT vorbehandelten Kohorte und bei 96,8 % in der TCRDT vorbehandelten Kohorte auf. Am häufigsten wurden Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems beobachtet.

Schwerwiegende UE traten bei 50,7 % in der nicht-TCRDT vorbehandelten Kohorte und bei 61,3 % in der TCRDT vorbehandelten Kohorte auf. Am häufigsten wurden Infektionen und parasitäre Erkrankungen beobachtet.

Ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, trat bei 6,6 % in der nicht-TCRDT vorbehandelten Kohorte und bei 6,5 % in der TCRDT vorbehandelten Kohorte auf.

Eine vergleichende Bewertung der Nebenwirkungen ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegen Daten der zulassungsbegründenden, einarmigen, multizentrischen Phase-I/II-Studie MonumentAL-1 vor.

Zur Studie MonumentAL-1 hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign ermöglichen diese Daten jedoch keine vergleichende Bewertung.

In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Der Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen Phase-I/II-Studie MonumentAL-1 zugrunde.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich. Somit wird die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt bewertet.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Talvey mit dem Wirkstoff Talquetamab.

Talquetamab wurde zugelassen als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Für die Nutzenbewertung liegen Daten der zulassungsbegründenden, einarmigen, multizentrischen Phase-I/II-Studie MonumentAL-1 vor.

Zur Studie MonumentAL-1 hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign ermöglichen diese Daten jedoch keine vergleichende Bewertung.

In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese basieren auf den Angaben im Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) sowie zu Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) im selben Anwendungsgebiet und stehen im Einklang mit den Patientenzahlen, welche dem Verfahren zu Teclistamab zugrunde gelegt wurden (Beschluss vom 15. Februar 2024). Da es sich vorliegend um dieselbe Zielpopulation handelt, wird das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers als plausibel erachtet.

Die im Zusammenhang mit den Nutzenbewertungen zu den genannten Wirkstoffen festgestellten Unsicherheiten bestehen weiterhin. Dennoch handelt es sich bei den vorliegenden Angaben um die bestmögliche Schätzung auf Basis der aktuell zur Verfügung stehenden Daten.

Daraus ergeben sich etwa 1 210 bis 1 310 Personen in der GKV-Zielpopulation.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Talvey

(Wirkstoff: Talquetamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Januar 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/talvey-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Talquetamab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Talquetamab verschreiben oder anwenden soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung von neurologischen Toxizitäten, einschließlich des ICANS (Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndrom).

Die Patientenkarte soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Toxizitäten (einschließlich ICANS) aufklären sowie erklären, wann sich die Patientinnen und Patienten bei Anzeichen und Symptomen dringend in ärztliche Behandlung begeben sollten. Darüber hinaus erinnert die Patientenkarte daran, dass Patientinnen und Patienten 48 Stunden nach Anwendung aller Dosen der Step-up Phase in der Nähe einer medizinischen Einrichtung bleiben sollten, in der sie Talquetamab erhalten haben.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2024).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Wöchentliches Dosierungsschema				
Talquetamab Step-up Phase Tag 1 (0,01 mg/kg)	Einmalgabe	1	1	1
Talquetamab Step-up Phase Tag 3 (0,06 mg/kg)	Einmalgabe	1	1	1
Talquetamab Step-up Phase Tag 5 (0,4 mg/kg)	Einmalgabe	1	1	1
Talquetamab Behandlungsphase (0,4 mg/kg)	1 x alle 7 Tage	51,4	1	51,4
Zweiwöchentliches (alle 2 Wochen) Dosierungsschema				
Talquetamab Step-up Phase Tag 1 (0,01 mg/kg)	Einmalgabe	1	1	1
Talquetamab Step-up Phase Tag 3 (0,06 mg/kg)	Einmalgabe	1	1	1
Talquetamab Step-up Phase Tag 5 (0,4 mg/kg)	Einmalgabe	1	1	1
Talquetamab Step-up Phase Tag 7 (0,8 mg/kg)	Einmalgabe	1	1	1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Talquetamab Behandlungsphase (0,8 mg/kg)	1 x alle 14 Tage	25,6	1	25,6

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).²

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Wöchentliches Dosierungsschema					
Talquetamab Step-up Phase Tag 1	0,01 mg/kg	0,8 mg	1 x 3 mg	1	1 x 3 mg
Talquetamab Step-up Phase Tag 3	0,06 mg/kg	4,7 mg	2 x 3 mg	1	2 x 3 mg
Talquetamab Step-up Phase Tag 5	0,4 mg/kg	31,1 mg	1 x 40 mg	1	1 x 40 mg
Talquetamab Behandlungsphase	0,4 mg/kg	31,1 mg	1 x 40 mg	51,4	51,4 x 40 mg

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, 18 Jahre und älter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweiwöchentliches (alle 2 Wochen) Dosierungsschema					
Talquetamab Step-up Phase Tag 1	0,01 mg/kg	0,8 mg	1 x 3 mg	1	1 x 3 mg
Talquetamab Step-up Phase Tag 3	0,06 mg/kg	4,7 mg	2 x 3 mg	1	2 x 3 mg
Talquetamab Step-up Phase Tag 5	0,4 mg/kg	31,1 mg	1 x 40 mg	1	1 x 40 mg
Talquetamab Step-up Phase Tag 7	0,8 mg/kg	62,2 mg	2 x 40 mg	1	2 x 40 mg
Talquetamab Behandlungsphase	0,8 mg/kg	62,2 mg	2 x 40 mg	25,6	51,2 x 40 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Talquetamab 3 mg	1	558,37 €	2,00 €	30,29 €	526,08 €
Talquetamab 40 mg	1	7 128,99 €	2,00 €	403,85 €	6 723,14 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bei Talquetamab wird während der Step-up Phase vor jeder Gabe von Talquetamab gemäß Fachinformation eine Prämedikation appliziert, bestehend einem Kortikosteroid, einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum. Die Anzahl der Behandlungstage während der Step-up Phase richtet sich nach dem Dosierungsschema von Talquetamab in der Behandlungsphase (wöchentlich 0,4 mg/kg bzw. alle 2 Wochen 0,8 mg/kg).

Gemäß Fachinformation von Talquetamab sollen prophylaktische Antibiotika entsprechend der lokalen Leitlinien gegeben werden. In der Fachinformation von Talquetamab werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht bezifferbar sind.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht wurden die durchschnittlichen

Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).³

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Prämedikation vor jeder Dosis Talquetamab während der Step-up Phase; für Talquetamab im wöchentlichen Dosierungsschema							
Paracetamol (500 – 1 000 mg, p.o.)	10 TAB zu 500 mg	2,96 –	0,15 –	0,13 –	2,68 –	3	2,68 – 3,01 €
	– 10 TAB zu 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
Dexamethason (16 mg, i.v.)	10 AMP zu 8 mg	20,38 € €	2,00 €	0,72 €	17,66 €	3	17,66 €
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,29 €	16,43 €	3	32,86 €
Prämedikation vor jeder Dosis Talquetamab während der Step-up Phase; für Talquetamab im zweiwöchentlichen Dosierungsschema (alle 2 Wochen)							
Paracetamol (500 – 1 000 mg, p.o.)	10 TAB zu 500 mg	2,96 –	0,15 –	0,13 –	2,68 –	4	2,68 – 3,01 €
	– 10 TAB zu 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
Dexamethason (16 mg, i.v.)	10 AMP zu 8 mg	20,38 € €	2,00 €	0,72 €	17,66 €	4	17,66 €
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,29 €	16,43 €	4	32,86 €
Abkürzungen: AMP= Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2024

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, 18 Jahre und älter), www.gbe-bund.de

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff,

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

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Am 14. September 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Talquetamab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Dezember 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Januar 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 9. Februar 2024 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Februar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. März 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	17. Januar 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Januar 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. Januar 2024 14. Februar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Februar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. März 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken