



Zusammenfassende Dokumentation

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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21
5.	Beschluss	23
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	32
B.	Bewertungsverfahren.....	39
1.	Bewertungsgrundlagen	39
2.	Bewertungsentscheidung	39
2.1	Nutzenbewertung	39
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	40
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	41
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	46
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	47
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	47
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	49
5.1	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	49
5.2	Stellungnahme der Amgen GmbH	81
5.3	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	88
5.4	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	95

5.5	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	101
5.6	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	108
5.7	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	126
5.8	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	133
5.9	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) und der German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG).....	137
D.	Anlagen	152
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	152

A. Tragende Gründe und Beschluss

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

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

Die Studie MonumentAL-1 ist in 3 Teile gegliedert. Die Phase I ist in Teil 1 (Dosisescalation) und Teil 2 (Dosisexpansion 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 vortherapiert, N = 143 Patientinnen und Patienten
- Kohorte B: Talquetamab 0,4 mg/kg wöchentlich, TCRDT vortherapiert, N = 51 Patientinnen und Patienten
- Kohorte C: Talquetamab 0,8 mg/kg alle 2 Wochen, nicht TCRDT-vortherapiert, 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 vortherapiert“ (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 vortherapiert“ 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.

Gesamtansprechrage (ORR)

Die Gesamtansprechrage 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 Gesamtansprechrage betrug in der nicht-TCRDT vorbehandelten Kohorte 72,9 % und in der TCRDT vorbehandelten Kohorte 58,1 %.

Die Gesamtansprechrage wird als primärer Endpunkt der Studie ergänzend dargestellt.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zur Gesamtansprechrage 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 vorththerapierten Kohorte zu Baseline und zum Zeitpunkt Zyklus 3 Tag 1 vor. Für Kohorte TCRDT vorththerapiert 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 vorththerapiert (N=231) sowie für die Kohorte TCRDT vorththerapiert (N=19) jeweils zum letzten Zyklus mit > 70 % Rücklaufquote nachgereicht. Für die aggregierte Kohorte nicht-TCRDT vorththerapiert werden vorliegend die Auswertungen zu Zyklus 3 Tag 1 herangezogen. Für die Kohorte TCRDT vorththerapiert 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 vorththerapiert werden nicht herangezogen.

Ungeachtet dessen ist eine vergleichende Bewertung der Daten zur Krebs symptomatik 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 vorththerapiert sowie Daten für die Kohorte TCRDT vorththerapiert 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 vorththerapiert (N=231) sowie für die Kohorte TCRDT vorththerapiert (N=19) jeweils zum letzten Zyklus mit > 70 % Rücklaufquote nachgereicht. Für die aggregierte Kohorte nicht-TCRDT vorththerapiert 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 vorththerapiert 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 vorththerapiert und TCRDT vorththerapiert 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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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
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

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
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

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-Tabax: 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 5aSGB 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

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

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 – 10 TAB zu 1 000 mg	2,96 – 3,32 €	0,15 – 0,17 €	0,13 – 0,14 €	2,68 – 3,01 €	3	2,68 – 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 – 10 TAB zu 1 000 mg	2,96 – 3,32 €	0,15 – 0,17 €	0,13 – 0,14 €	2,68 – 3,01 €	4	2,68 – 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

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 Unternehmern. 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



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. März 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Februar 2024 (BAnz AT 25.04.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Talquetamab wie folgt ergänzt:**

Talquetamab

Beschluss vom: 7. März 2024

In Kraft getreten am: 7. März 2024

BAnz AT 13.05.2024 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. August 2023):

Talvey wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten 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.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Talquetamab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Talquetamab:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie MonumentAL-1: einarmige, offene Phase I/II-Studie, Ergebnisse des Datenschnitts vom 17. Januar 2023

Kohorte A: Nicht-TCRDT⁵ vortherapiert, Talquetamab 0,4 mg/kg wöchentlich

Kohorte B: TCRDT vortherapiert, Talquetamab 0,4 mg/kg wöchentlich

Kohorte C: Nicht-TCRDT vortherapiert, Talquetamab 0,8 mg/kg alle 2 Wochen

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Dezember 2023) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 9. Februar 2024 sofern nicht anders indiziert.

⁵ TCRDT, T-Zell Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy), z.B. CAR-T-Zelltherapie oder bispezifische Antikörper

Mortalität

Endpunkt	Talquetamab			
	Nicht-TCRDT vortherapiert		TCRDT vortherapiert	
	N	Mediane Überlebensdauer in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebensdauer in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben				
	288	n.e. [25,56; n.e.] 81 (28,1)	31	n.e. [8,15; n.e.] 14 (45,2)

Morbidität

	Talquetamab			
	Nicht-TCRDT vortherapiert		TCRDT vortherapiert	
	N	LS -Means ^b [95 %-KI] p-Wert	N	LS -Means ^b [95 %-KI] p-Wert
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ^{c, d} - Veränderung zu Baseline für Zyklus 3 Tag 1				
Appetitverlust	231	28,6 [23,9; 33,4] <0,0001	19	- ^a
Obstipation	231	1,8 [-1,6; 5,2] 0,29	19	- ^a
Diarrhö	231	-2,4 [-5,8; 1,0] 0,16	19	- ^a
Schlaflosigkeit	231	1,3 [-2,8; 5,5] 0,53	19	- ^a
Fatigue	231	1,8 [-1,3; 4,9] 0,26	19	- ^a
Übelkeit/Erbrechen	231	1,4 [-0,3; 3,0] 0,10	19	- ^a
Schmerzen	231	-7,3 [-10,7; -3,9] <0,0001	19	- ^a
Dyspnoe	231	-5,8 [-9,0; -2,5] 0,0005	19	- ^a
Krankheitssymptomatik (PGIS) ^{d, e} – Veränderung zu Baseline				
Zyklus 3 Tag 1	231	-0,6 [-0,7; -0,4] <0,0001	---	- ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtansprechen gemäß IRC (ergänzend dargestellt) ^f				

Gesamtansprechrates	288	210 (72,9)	31	18 (58,1)
sCR	288	77 (26,7)	31	8 (25,8)
CR	288	104 (36,1)	31	10 (32,3)
VGPR	288	173 (60,1)	31	16 (51,6)
PR	288	37 (12,8)	31	2 (6,5)
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Progressionsfreies Überleben ^g				
	288	9,56 [7,46; 12,09] 162 (56,3)	31	5,03 [2,86; 13,01] 21 (67,7)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 ^{d, h}	Talquetamab			
	Nicht-TCRDT vortherapiert		TCRDT vortherapiert	
	N	LS-Means ^b [95 %-KI] p-Wert	N	LS-Means ^b [95 %-KI] p-Wert
Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 – Veränderung zu Baseline für Zyklus 3 Tag 1				
Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität	231	0,6 [-2,1; 3,4] 0,66	19	– ^a
Körperliche Funktion	231	-1,5 [-4,0; 1,1] 0,26	19	– ^a
Rollenfunktion	231	-4,3 [-8,2; -0,5] 0,03	19	– ^a
Kognitive Funktion	231	0,7 [-1,78; 3,25] 0,57	19	– ^a
Emotionale Funktion	231	3,9 [1,4; 6,4] 0,002	19	– ^a
Soziale Funktion	231	-3,0 [-6,6; 0,7] 0,11	19	– ^a

Nebenwirkungen

Endpunkt	Talquetamab			
	Nicht-TCRDT vortherapiert		TCRDT vortherapiert	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
UE (ergänzend dargestellt)	288	288 (100)	31	31 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	288	224 (77,8)	31	30 (96,8)
SUE	288	146 (50,7)	31	19 (61,3)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	288	19 (6,6)	31	2 (6,5)
Schwere UE mit Inzidenz > 10 % auf SOC-Ebene				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	288	172 (59,7)	31	25 (80,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	288	58 (20,1)	31	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	288	54 (18,8)	31	8 (25,8)
Untersuchungen	288	42 (14,6)	31	5 (16,1)
Schwerwiegende UE mit Inzidenz > 10 % auf SOC-Ebene				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	288	50 (17,4)	31	5 (16,1)
Erkrankungen des Immunsystems ⁱ	288	39 (13,5)	31	4 (12,9)
UE von besonderem Interesse mit Inzidenz > 10 %				
Zytokin-Freisetzungssyndrom				
SUE	288	39 (13,5)	31	4 (12,9)
<p>a. Die Rücklaufquote liegt nur für Zyklus 1, Tag 1 bei > 70 %. Dies entspricht dem Zeitpunkt der Gabe der ersten vollständigen Dosis von Talquetamab, die 2-4 Tage nach Abschluss der Step-Up-Dosierung erfolgt. Diese Auswertungen werden als nicht interpretierbar erachtet. Für Zyklus 3, Tag 1 liegt die Rücklaufquote unter 70 %.</p> <p>b. LS-Means basierend auf MMRM-Modell</p> <p>c. Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer schwereren Krankheitssymptomatik.</p> <p>d. Die Erhebung der PRO-Daten wurde ab Phase II (Studienteil 3) vorgenommen.</p> <p>e. Skala 0 und 4. Höhere Werte gehen mit höherem Symptomschweregrad einher.</p> <p>f. primärer Endpunkt der Studie MonumentAL-1</p> <p>g. Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>h. Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.</p> <p>i. Ereignisse betreffen PT Zytokin-Freisetzungssyndrom</p>				

Verwendete Abkürzungen:

CR = Vollständiges Ansprechen; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); IRC = Unabhängiges Gutachterkomitee; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berücksichtigt; n. e. = nicht erreicht; PFS = progressionsfreies Überleben; PR = Partielles Ansprechen; PT = Preferred Term; sCR = stringentes vollständiges Ansprechen; SD = Standardabweichung; TCRDT = T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE = Unerwünschtes Ereignis; VGPR = Sehr gutes partielles Ansprechen

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

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

ca. 1 210 – 1 310 Patientinnen und Patienten

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-assoziiertes 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.

4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

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	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Talquetamab ⁶	353 870,78 € – 365 972,43 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	53,20 € – 53,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2024)

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

⁶ Beinhaltet die Kosten der Step-up-Phase sowie der Behandlungsphase

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. März 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. März 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Februar 2024 (BAnz AT 25.04.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Talquetamab wie folgt ergänzt:

Talquetamab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. August 2023):

Talvey wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten 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.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Talquetamab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i. V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Talquetamab:

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



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- > : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie MonumenTAL-1: einarmige, offene Phase I/II-Studie, Ergebnisse des Datenschnitts vom 17. Januar 2023

Kohorte A: Nicht-TCRDT² vortherapiert, Talquetamab 0,4 mg/kg wöchentlich

Kohorte B: TCRDT vortherapiert, Talquetamab 0,4 mg/kg wöchentlich

Kohorte C: Nicht-TCRDT vortherapiert, Talquetamab 0,8 mg/kg alle 2 Wochen

Mortalität

Endpunkt	Talquetamab			
	Nicht-TCRDT vortherapiert		TCRDT vortherapiert	
	N	Mediane Überlebensdauer in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebensdauer in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben	288	n. e. [25,56; n. e.] 81 (28,1)	31	n. e. [8,15; n. e.] 14 (45,2)

Morbidität

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ^{c, d} – Veränderung zu Baseline für Zyklus 3 Tag 1	Talquetamab			
	Nicht-TCRDT vortherapiert		TCRDT vortherapiert	
	N	LS -Means ^b [95 %-KI] p-Wert	N	LS -Means ^b [95 %-KI] p-Wert
Appetitverlust	231	28,6 [23,9; 33,4] < 0,0001	19	– ^a
Obstipation	231	1,8 [–1,6; 5,2] 0,29	19	– ^a
Diarrhö	231	–2,4 [–5,8; 1,0] 0,16	19	– ^a

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Dezember 2023) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 9. Februar 2024, sofern nicht anders indiziert.

² TCRDT, T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy), z. B. CAR-T-Zelltherapie oder bispezifische Antikörper



Schlaflosigkeit	231	1,3 [-2,8; 5,5] 0,53	19	– ^a
Fatigue	231	1,8 [-1,3; 4,9] 0,26	19	– ^a
Übelkeit/Erbrechen	231	1,4 [-0,3; 3,0] 0,10	19	– ^a
Schmerzen	231	–7,3 [-10,7; –3,9] < 0,0001	19	– ^a
Dyspnoe	231	–5,8 [-9,0; –2,5] 0,0005	19	– ^a
Krankheitssymptomatik (PGIS) ^{d, e} – Veränderung zu Baseline				
Zyklus 3 Tag 1	231	–0,6 [-0,7; –0,4] < 0,0001	–	– ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtansprechen gemäß IRC (ergänzend dargestellt) ^f				
Gesamtansprechrate	288	210 (72,9)	31	18 (58,1)
sCR	288	77 (26,7)	31	8 (25,8)
CR	288	104 (36,1)	31	10 (32,3)
VGPR	288	173 (60,1)	31	16 (51,6)
PR	288	37 (12,8)	31	2 (6,5)
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Progressionsfreies Überleben ^g				
	288	9,56 [7,46; 12,09] 162 (56,3)	31	5,03 [2,86; 13,01] 21 (67,7)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30 ^{d, h}	Talquetamab			
	Nicht-TCRDT vortherapiert		TCRDT vortherapiert	
	N	LS-Means ^b [95 %-KI] p-Wert	N	LS-Means ^b [95 %-KI] p-Wert
Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 – Veränderung zu Baseline für Zyklus 3 Tag 1				
Globaler Gesundheitszustand/ Globale Lebensqualität	231	0,6 [-2,1; 3,4] 0,66	19	– ^a
Körperliche Funktion	231	–1,5 [-4,0; 1,1] 0,26	19	– ^a
Rollenfunktion	231	–4,3 [-8,2; –0,5] 0,03	19	– ^a



Kognitive Funktion	231	0,7 [-1,78; 3,25] 0,57	19	– ^a
Emotionale Funktion	231	3,9 [1,4; 6,4] 0,002	19	– ^a
Soziale Funktion	231	–3,0 [-6,6; 0,7] 0,11	19	– ^a

Nebenwirkungen

Endpunkt	Talquetamab			
	Nicht-TCRDT vortherapiert		TCRDT vortherapiert	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
UE (ergänzend dargestellt)	288	288 (100)	31	31 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	288	224 (77,8)	31	30 (96,8)
SUE	288	146 (50,7)	31	19 (61,3)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	288	19 (6,6)	31	2 (6,5)
Schwere UE mit Inzidenz > 10 % auf SOC-Ebene				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	288	172 (59,7)	31	25 (80,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	288	58 (20,1)	31	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	288	54 (18,8)	31	8 (25,8)
Untersuchungen	288	42 (14,6)	31	5 (16,1)
Schwerwiegende UE mit Inzidenz > 10 % auf SOC-Ebene				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	288	50 (17,4)	31	5 (16,1)
Erkrankungen des Immunsystems ^l	288	39 (13,5)	31	4 (12,9)
UE von besonderem Interesse mit Inzidenz > 10 %				
Zytokin-Freisetzungssyndrom				
SUE	288	39 (13,5)	31	4 (12,9)

^a Die Rücklaufquote liegt nur für Zyklus 1, Tag 1 bei > 70 %. Dies entspricht dem Zeitpunkt der Gabe der ersten vollständigen Dosis von Talquetamab, die 2–4 Tage nach Abschluss der Step-up-Dosierung erfolgt. Diese Auswertungen werden als nicht interpretierbar erachtet. Für Zyklus 3, Tag 1 liegt die Rücklaufquote unter 70 %.

^b LS-Means basierend auf MMRM-Modell

^c Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer schwereren Krankheitssymptomatik.

^d Die Erhebung der PRO-Daten wurde ab Phase II (Studienteil 3) vorgenommen.

^e Skala 0 und 4. Höhere Werte gehen mit höherem Symptomschweregrad einher.

^f primärer Endpunkt der Studie MonumenTAL-1

^g Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

^h Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.

ⁱ Ereignisse betreffen PT Zytokin-Freisetzungssyndrom

Verwendete Abkürzungen:

CR = Vollständiges Ansprechen; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); IRC = Unabhängiges Gutachterkomitee; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berücksichtigt; n. e. = nicht erreicht; PFS = progressionsfreies Überleben; PR = Partielles Ansprechen; PT = Preferred Term; sCR = stringentes vollständiges Ansprechen; SD = Standardabweichung; TCRDT = T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE = Unerwünschtes Ereignis; VGPR = Sehr gutes partielles Ansprechen



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

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

ca. 1 210 bis 1 310 Patientinnen und Patienten

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-assoziiertes 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.

4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

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	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Talquetamab ³	353 870,78 € – 365 972,43 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	53,20 € – 53,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2024)

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

³ Beinhaltet die Kosten der Step-up-Phase sowie der Behandlungsphase.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. März 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Talquetamab zur Behandlung des 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. September 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Talquetamab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Dezember 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 9. Februar 2024 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Talquetamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Talquetamab
- **Handelsname:** Talvey
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiples Myelom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.12.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.01.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Anwendungsbegleitende Datenerhebung: Talquetamab

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-09-15-D-981)

Modul 1

(PDF 495,86 kB)

Modul 2

(PDF 342,72 kB)

Modul 3

(PDF 966,41 kB)

Modul 4

(PDF 19,25 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.12.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,18 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 282,27 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 239,65 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.01.2024
 - Mündliche Anhörung: 22.01.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.01.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.01.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Talquetamab - 2023-09-15-D-981*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 22.01.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.01.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. Januar 2024 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Talquetamab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	05.01.2024
Amgen GmbH	19.12.2023
Pfizer Pharma GmbH	19.12.2023
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	20.12.2023
Roche Pharma AG	03.01.2024
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	03.01.2024
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	04.01.2024
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	05.01.2024
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) - <i>verfristet</i>	06.01.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Janssen-Cilag GmbH						
Herr Dr. Falter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Frosien	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Huschens	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Sindern	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Frau Dr. Ertel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Flossmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pfizer Pharma GmbH						
Frau Dr. Herzberg	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Kauffmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Frau Adad	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Zader	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Roche Pharma AG						
Frau Dr. Kellershohn	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Riplinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Steinbach-Büchert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Strangl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Dr. Hoppe	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Kähm	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, DSMM, GMMG						
Herr Prof. Dr. Einsele	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Goldschmidt	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Frau Prof. Dr. Weisel	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	05.01.2024
Stellungnahme zu	Talquetamab / Talvey®
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 15.12.2023 zum Wirkstoff Talquetamab (Talvey®) für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen 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 (Vorgangsnummer 2023-09-15-D-981).</p> <p>Im Folgenden nimmt Janssen zu folgenden Themen Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stellenwert von Talquetamab für die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom mit drei vorangegangenen Therapielinien 2. Studiendesign und resultierende Kohorten der Studie MonumentAL-1 3. Nachbeobachtung Gesamtüberleben der Phase I 4. MMRM-Analysen zu den mithilfe der EQ-5D VAS, dem EORTC QLQ-C30 und dem PGI-S erhobenen PRO 5. Operationalisierung PGI-S 6. Allgemeine Angaben für die Kohorte <i>RP2D TCRDT vortherapiert</i> 7. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation 8. Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung 9. ATC-Code für Talquetamab 	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Stellenwert von Talquetamab für die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom mit drei vorangegangenen Therapielinien 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei einem Großteil der Zielpopulation handelt es sich um mehrfach refraktäre, mit einem Proteasominhibitor (PI), einem Immunmodulator (IMiD) und Anti-CD38-Antikörper vorbehandelte progrediente Patienten ab der vierten Therapielinie. Die Therapiesituation für dieses Patientenkollektiv ist trotz einer immer weiterwachsenden Therapielandschaft im Multiplen Myelom herausfordernd und die Auswahl effektiver Behandlungsmöglichkeiten sehr begrenzt. Neben der Berücksichtigung des Refraktäritätsstatus im Hinblick auf bereits eingesetzte Therapieregime oder Substanzklassen spielt eine Vielzahl von Faktoren eine Rolle im Behandlungsalgorithmus.</p> <p>Das Wirkprinzip des bispezifischen Antikörpers Talquetamab basiert auf der Bindung zweier unterschiedlicher Oberflächenmoleküle: Zum einen bindet der Antikörper an den CD3-Rezeptorkomplex auf T-Zellen und zum anderen an den G-Protein-gekoppelten Rezeptor der Familie C, Gruppe 5, Mitglied D (GPC5D) auf Plasmazellen. Hierdurch werden verstärkt u. a. zytotoxische T-Zellen in die Nähe von GPC5D-exprimierenden Myelomzellen gebracht. Dieser Mechanismus, die sogenannte T-Zell-Redirektion (auch immunologische Synapse genannt) führt zu einer Aktivierung der T-Zellen und anschließend zu einer Sezernierung von Perforin und Granzym und der T-Zell-vermittelten Zytotoxizität GPC5D-positiver Zellen. Da keines der derzeit verwendeten Therapieregime gegen die neuartige Zielstruktur GPC5D gerichtet ist, kann Talquetamab auch bei stark vorbehandelten Patienten effektiv wirken. GPC5D als spezifische Zielstruktur, die vor allem auf terminal differenzierten Plasmazellen exprimiert wird, und die selektive Bindung von Talquetamab bilden die Grundlage für eine hohe Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit (1). Im Vergleich zu anderen bispezifischen Antikörpern, die bspw. gegen das Zielantigen BCMA gerichtet sind, das regelhaft auf gesunden B-Zellen exprimiert wird und durch deren Lyse das Immunkompartiment stärker beeinträchtigt wird, weist Talquetamab eine geringere Infektionsrate auf (2).</p> <p>In der zulassungsbegründenden Studie MonumenTAL-1 konnte bei mehrfach refraktären, mit PI, IMiD und Anti-CD38-Antikörpern vorbehandelten, progredienten Patienten ein für dieses Patientenkollektiv herausragendes Ausmaß der Tiefe und Dauer des Ansprechens erreicht werden (3, 4). Das mediane progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) beträgt für die Studienteilnehmer, die mit einer empfohlenen Phase II-Dosierung</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Recommended Phase 2 Dose, RP2D) Talquetamab behandelt wurden und keine vorangegangene T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy, TCRDT) erhalten haben (nutzenbewertungsrelevante Kohorte: Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i>), 9,6 Monate. Für die Studienteilnehmer, die mit einer RP2D Talquetamab behandelt wurden und die zuvor eine TCRDT erhielten (nutzenbewertungsrelevante Kohorte: Kohorte <i>RP2D TCRDT vortherapiert</i>) beträgt das mediane PFS 5,0 Monate. Die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) liegt bei 72,9 % (Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i>) und 58,1 % (Kohorte <i>RP2D TCRDT vortherapiert</i>), mit einem kompletten Ansprechen (Complete Response; CR) oder besser von 36,1 % (Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i>) und 32,3 % (Kohorte <i>RP2D TCRDT vortherapiert</i>) und einem stringenten kompletten Ansprechen von 26,7 % (Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i>) und 25,8 % (Kohorte <i>RP2D TCRDT vortherapiert</i>). Damit liegt die Gesamtansprechrates höher, als diese mit anderen Wirkstoffen bei ähnlichen Patientenpopulationen beobachtet wurde (bspw. 26,2 % ORR mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason) und ist zudem vergleichbar mit den CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel (67,1 % ORR) und Ciltacabtagene Autoleucel (84,1 % ORR) (5, 6). In der Studie MonumentAL-1 präsentierte sich über alle Subgruppen hinweg eine konsistente ORR. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,3 Monaten (Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i>) und 15,9 Monaten (Kohorte <i>RP2D TCRDT vortherapiert</i>) konnte eine mediane Dauer des Ansprechens von 14,1 Monaten (Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i>) und 11,9 Monate (Kohorte <i>RP2D TCRDT vortherapiert</i>) gezeigt werden.</p> <p>Das Sicherheitsprofil von Talquetamab ist, bedingt durch den Wirkmechanismus, spezifisch und bei Berücksichtigung entsprechender Maßnahmen klinisch beherrschbar. Zu den bei der Mehrheit der Studienteilnehmer auftretenden unerwünschten Ereignissen (UE) gehörten das Zytokin-Release-Syndrom (CRS), sowie Fieber und haut- und nagelbezogene UE und Dysgeusie. In der Studie MonumentAL-1 waren die meisten UE, die bei der Mehrheit der Studienteilnehmer aufgetreten sind, vom Grad 1 oder 2 (3, 4). In der Studie zeigten sich zudem UE vom Schweregrad Grad 3 und 4, wovon ein großer Anteil auf Anämien, Lymphopenien, Neutropenien und Thrombozytopenien entfiel. Grundsätzlich führten UE bei lediglich 6,6 % (Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT</i></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>vorththerapiert</i>) und 6,5 % (Kohorte <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i>) der Studienteilnehmer zum Absetzen der Behandlung. Gängige UE wie das CRS oder das Immuneffektorzellen-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) lassen sich durch mittlerweile etablierte Behandlungsprotokolle wie den prophylaktischen Einsatz von Tocilizumab beherrschen (7). Auch dem häufig mit einer Behandlung mit bispezifischen Antikörpern assoziierten Auftreten von Infektionen kann durch die intravenöse Gabe von Immunglobulinen sowie einer anti-viralen, anti-bakteriellen und anti-fungalen Prophylaxe entgegengewirkt werden (7, 8). Dabei ist zu bemerken, dass die Rate der opportunistischen Infektionen in der Studie MonumentAL-1 gering war (4,5 % für Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> und 9,7 % für Kohorte <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i>) (3, 4). Die für das Target GPRC5D spezifisch auftretenden haut- und nagelbezogenen UE sowie die Dysgeusie konnten durch Dosisreduktionen und Dosisintervallanpassungen abgemildert werden (9, 10).</p> <p>Zusammenfassend stellt Talquetamab durch sein neuartiges Target und seinen neuen Wirkmechanismus eine wesentliche Ergänzung der Therapielandschaft im Multiplen Myelom für ein stark vorththerapiertes Patientenkollektiv mit eingeschränkten Behandlungsoptionen aufgrund zunehmender Refraktäritäten dar. Die bisher eingesetzten Therapien beim dreifach-exponierten rezidivierten Multiplen Myelom zeigten eine sehr eingeschränkte Wirksamkeit. Erst durch den Einsatz moderner Immuntherapien (wie z. B. CAR-T-Zell-Therapien oder TCRDT über bispezifische Antikörper) konnte ein tiefes und dauerhaftes Ansprechen bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom mit vielen Vorththerapien erzielt werden (5, 6). Durch die Studie MonumentAL-1 konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass auch Patienten, die zuvor bereits eine TCRDT erhalten haben, von einer Therapie mit Talquetamab profitieren. Talquetamab, das als wirksame subkutan applizierbare Behandlungsoption unmittelbar zur Verfügung steht, vermittelt im Median ein tiefes und langes Ansprechen bei einem klinisch erwartbaren und beherrschbaren Sicherheitsprofil.</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

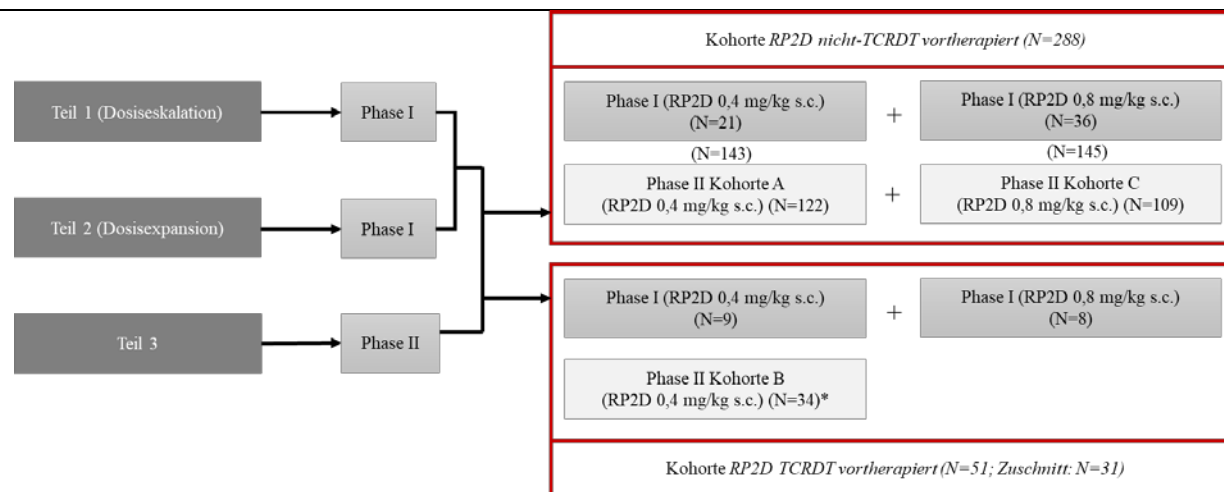
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tab. 2, S. 12, Z. 37 ff. S. 51, Z. 23 ff.	<p>2. Studiendesign und resultierende Kohorten der Studie MonumentAL-1</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p>„In die zulassungskonformen Studienkohorten (A, B und C) wurden N=339 Personen eingeschlossen und mit Talquetamab behandelt. Die Rekrutierung in diesen Kohorten ist beendet.</p> <p>All treated-Population: Kohorte A: N = 143 Personen Kohorte B: N = 51 Personen Kohorte C: N= 145 Personen“</p> <p>„Für die Bewertung von Talquetamab liegen Daten der einarmigen Studie MonumentAL-1 (Phase-I/II) vor. Das eingeschlossene Patientenkollektiv umfasst in der Studie insgesamt 3 verschiedene Kohorten unterschiedlicher Krankheitsentitäten bei Personen mit rezidiertem/refraktärem multiplem Myelom. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Studienkohorten A und C (nicht-TCRDT vorhertherapiert) sowie B (TCRDT vorhertherapiert) der Zulassungsstudie MonumentAL-1 Studie herangezogen, die gemäß der Zulassung bzw. Fachinformation das Anwendungsgebiet (rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom nach ≥ 3 Vortherapien) umfassen und das entsprechende Dosisschema von Talquetamab sowie die Prämedikation für ein CRS erhielten.“</p> <p>Anmerkung:</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In die Studie MonumenTAL-1 wurden ausschließlich Studienteilnehmer mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom eingeschlossen. Andere Krankheitsentitäten sind in der Studie MonumenTAL-1 ausgeschlossen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden aus der zulassungsbegründenden Studie MonumenTAL-1 nicht nur die Studienteilnehmer der Kohorten A, B und C aus der Phase II, Teil 3 berücksichtigt, sondern ebenfalls die aus der Phase I, Teil 1 und Teil 2 mit der RP2D behandelten Studienteilnehmer. Im Folgenden wird das Studiendesign sowie die für die jeweilige RP2D-Kohorte zugrunde gelegten Studienteilnehmer dargestellt.</p> <p>Die zulassungsbegründende Studie MonumenTAL-1 ist eine offene, multizentrische, einarmige Phase I/II-Studie mit Talquetamab bei erwachsenen Studienteilnehmern mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom. Die Studie wird in drei Teilen durchgeführt. In der Phase I erfolgen die Dosisescalation (Teil 1) und die Dosisexpansion mit der empfohlenen Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 dose(s), RP2D) (Teil 2). In der Phase II werden in verschiedenen Kohorten Studienteilnehmer mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom mit ungedecktem medizinischem Bedarf mit der RP2D behandelt (Kohorte A, Kohorte B, Kohorte C; Teil 3). Die beiden RP2D sind 0,4 mg/kg Talquetamab s.c bzw. 0,8 mg/kg Talquetamab s.c.</p> <p>Die Studienteilnehmer der Kohorte A und der Kohorte C werden gepoolt als Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> dargestellt. Zu dieser Kohorte gepoolt werden diejenigen Studienteilnehmer der Phase I, die ebenfalls mit einer der beiden RP2D behandelt wurden und nicht-TCRDT vorththerapiert waren. In der Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> sind 94,1 % refraktär gegenüber der letzten Therapielinie und entsprechen damit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Talquetamab. Damit entsprechen über 80 % der Studienpopulation dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Talquetamab, sodass für diese Kohorte</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kein Zuschnitt erforderlich ist. Die Ergebnisdarstellung erfolgt für die Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> für N=288 (0,4 mg/kg Talquetamab: Phase I: N=21, Phase II: N=122; 0,8 mg/kg Talquetamab: Phase I: N=36, Phase II: N=109) Studienteilnehmer.</p> <p>Die Studienteilnehmer der Kohorte B werden mit denjenigen Studienteilnehmern der Phase I gepoolt, die ebenfalls mit einer der beiden RP2D behandelt wurden und TCRDT vorththerapiert waren. Für diese Vollpopulation RP2D TCRDT vorththerapiert ist ein Zuschnitt hinsichtlich der Refraktärität auf die letzte Therapielinie erforderlich, sodass die Ergebnisdarstellung für die Kohorte RP2D TCRDT vorththerapiert für N=31 Studienteilnehmer erfolgt. Die Ergebnisse werden als Kohorte <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i> dargestellt.</p> <p>Die Abbildung 1 visualisiert das Studiendesign sowie die gebildeten Kohorten und deren Benennung.</p>	



*: In der Phase II Kohorte B wechseln 4 Studienteilnehmer von der RP2D 0,4 mg/kg auf die RP2D 0,8 mg/kg.

Abbildung 1: Studiendesign der Studie MonumentAL-1 und die nutzenbewertungsrelevanten Kohorten

Vorgeschlagene Änderung:

Zur korrekten Zuordnung der im Dossier dargestellten Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Studie MonumentAL-1 sollten in der Nutzenbewertung und im Beschluss die Kohorten wie folgt bezeichnet werden:

- Kohorte RP2D nicht-TCRDT vortherapiert (0,4 mg/kg s.c.) statt wie in der Nutzenbewertung nicht-TCRDT vortherapiert Kohorte A
- Kohorte RP2D nicht-TCRDT vortherapiert (0,8 mg/kg s.c.) statt wie in der Nutzenbewertung nicht-TCRDT vortherapiert Kohorte C
- Kohorte RP2D nicht-TCRDT vortherapiert statt wie in der Nutzenbewertung nicht-TCRDT vortherapiert Kohorte A + C
- Kohorte RP2D TCRDT vortherapiert statt wie in der Nutzenbewertung TCRDT vortherapiert Kohorte B

Die Studie MonumentAL-1 ist in 3 Teile gegliedert. Die Phase I ist in Teil 1 (Dosisescalation) und Teil 2 (Dosisexpansion 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Die Kohorten unterschieden sich außerdem hinsichtlich des Dosierungsschemas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte A: Talquetamab 0,4 mg/kg wöchentlich, nicht-TCRDT vorthapiert, N = 143 Patientinnen und Patienten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> • Kohorte B: Talquetamab 0,4 mg/kg wöchentlich, TCRDT vortherapiert, N = 51 Patientinnen und Patienten • Kohorte C: Talquetamab 0,8 mg/kg alle 2 Wochen, nicht TCRDT- vortherapiert, N = 145 Patientinnen und Patienten <p>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</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vorthera­piert“ (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 vorthera­piert“ bezeich­net (N=31).
S. 18, Z. 6 ff., Z. 25 ff. S. 53 Z. 16 ff.	<p>3. Nachbeobachtung Gesamtüberleben der Phase I</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des G-BA:</u></p> <p>„Für Studienteil 1 und 2 (22 % Personen) wird die Erhebung als eingeschränkt valide erachtet, da die Nachbeobachtung als abgeschlossen galt, nachdem 16 Wochen Nachbeobachtung beendet wurden. Für einen Teil der Studienpopulation erfolgte keine vollständige Nachbeobachtung des Überlebensstatus.“</p> <p>„In Studienteil 1 und 2 (22 % Personen) könnte die Beendigung der Nachbeobachtung 16 Wochen nach Progress potenziell zu einer Überschätzung des medianen Gesamtüberleben führen. Angaben dazu bei</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wie vielen Personen die Nachbeobachtung aus diesem Grund, sowie generell Angaben zur Häufigkeit der angewendeten Zensierungsgründe liegen nicht vor.“</p> <p>„Nach einem Jahr lag die geschätzte Gesamtüberlebensrate in der nicht-TCRDT vorththerapierten Kohorte (A + C) bei 76-77 % und in der TCRDT vorththerapierten Kohorte (B) bei 63 %.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Gemäß Studienprotokoll werden Studienteilnehmer des Studienteils 1, die nicht die RP2D erhalten, 16 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation nachbeobachtet oder bis der Studienteilnehmer verstorben ist, die Einwilligung zurückgezogen hat oder eine neue Krebstherapie begonnen hat (11). Da diese Studienteilnehmer nicht eine der RP2D erhalten haben, sind diese nicht Teil der nutzenbewertungsrelevanten Kohorten.</p> <p>Studienteilnehmer des Studienteils 1, die die RP2D erhalten, und alle Studienteilnehmer des Studienteils 2 werden jedoch gemäß Studienprotokoll alle 16 Wochen (\pm 2 Wochen) bis zum Ende der Studie nachbeobachtet, es sei denn der Studienteilnehmer ist verstorben, hat seine Einwilligung zurückgezogen oder ist Lost-to-follow-up (siehe S. 25ff. und S. 112 im Studienprotokoll Amendement 16 (11). Diese Studienteilnehmer bilden einen Teil der nutzenbewertungsrelevanten Kohorten ab (siehe Abbildung 1). Damit gleicht die Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens der des Studienteils 3 (Phase II). In Tabelle 1 sind die Nachbeobachtungszeiten der Phase I der nutzenbewertungsrelevanten Kohorten <i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> und <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i> dargestellt. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach Beendigung der Studienmedikation beträgt für das Gesamtüberleben der Phase I in der Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> 5,0 Monate und in der Kohorte <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i> 4,8 Monate. Demnach wurde die Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben nicht 16 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation beendet. Eine vollständige Nachbeobachtung</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<p>des Gesamtüberlebens erfolgte somit wie oben beschrieben für alle Studienteilnehmer der nutzenbewertungsrelevanten Kohorten <i>RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> (N=288) und <i>RP2D TCRDT vortherapiert</i> (N=31). Daher kann die Erhebung des Gesamtüberlebens für alle Studienteile als valide eingeschätzt werden. Dies führt somit auch nicht wie in der Nutzenbewertung angemerkt zu einer potenziellen Überschätzung des Gesamtüberlebens. Das mediane Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 17.01.2023 noch nicht erreicht. Nach einem Jahr lag die Gesamtüberlebensrate in der Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> bei 77,0 % und in der Kohorte <i>RP2D TCRDT vortherapiert</i> bei 59,6 %. Es liegen diesbezüglich diskrepante Angaben zur Gesamtüberlebensrate in der Nutzenbewertung auf Seite 53 Zeile 16 ff. vor.</p> <p>Tabelle 1: Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens der Phase I der Kohorten <i>RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> und <i>RP2D TCRDT vortherapiert</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie MonumentAL-1</th> <th colspan="2">Talquetamab</th> </tr> <tr> <th>RP2D nicht-TCRDT vortherapiert Phase I N=57</th> <th>RP2D TCRDT vortherapiert Phase I N=12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Datenschnitt: 17.01.2023</td> </tr> <tr> <td>Nachbeobachtungsdauer nach Beendigung der Studienmedikation (Monate)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>6,4 (5,8)</td> <td>5,4 (4,2)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie MonumentAL-1	Talquetamab		RP2D nicht-TCRDT vortherapiert Phase I N=57	RP2D TCRDT vortherapiert Phase I N=12	Datenschnitt: 17.01.2023			Nachbeobachtungsdauer nach Beendigung der Studienmedikation (Monate)			Mittelwert (SD)	6,4 (5,8)	5,4 (4,2)	
Studie MonumentAL-1	Talquetamab															
	RP2D nicht-TCRDT vortherapiert Phase I N=57	RP2D TCRDT vortherapiert Phase I N=12														
Datenschnitt: 17.01.2023																
Nachbeobachtungsdauer nach Beendigung der Studienmedikation (Monate)																
Mittelwert (SD)	6,4 (5,8)	5,4 (4,2)														

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Median (min; max)	5,0 (0,03; 22,83)	4,8 (0,26; 10,97)
	Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); SD: Standardabweichung (Standard deviation)		Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V ergeben sich hieraus keine Konsequenzen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben nicht möglich.
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Erhebung des Gesamtüberlebens wird für alle Studienteilnehmer der nutzenbewertungsrelevanten Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> und <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i> als valide erachtet, da das Gesamtüberleben bei diesen Studienteilnehmern bis zum Ende der Studie erhoben worden ist, es sei denn, der Studienteilnehmer ist verstorben, hat seine Einwilligung zurückgezogen oder ist Lost-to-follow-up. Eine potenzielle Überschätzung der Angabe des Gesamtüberlebens liegt für beide nutzenbewertungsrelevanten Kohorten damit nicht vor. Darüber hinaus lag wie in der Nutzenbewertung auf Seite 57 Tabelle 19 und Seite 37 Tabelle 10 dargestellt nach einem Jahr die Gesamtüberlebensrate in der Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> bei 77,0 % und in der Kohorte <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i> bei 59,6 % (in der Nutzenbewertung auf Seite 53 Zeile 16 ff. liegen diesbezüglich diskrepante Angaben zur Gesamtüberlebensrate vor).</p>		
S. 27, Z. 29 ff. S. 39, Z. 6 ff. S. 40, Z. 4 ff.	<p>4. MMRM-Analysen zu den mithilfe des EORTC QLQ-C30 und des PGI-S erhobenen patientenberichteten Endpunkten (Patient Reported Outcomes, PRO)</p> <p>Janssen hat im Dossier für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität (<i>EQ-5D VAS</i>, <i>EORTC QLQ-C30 Krankheitssymptomatik</i>, <i>PGI-S</i>) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<i>EORTC QLQ-C30</i>) Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung vorgelegt.</p>		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA zieht aufgrund der geringen Rücklaufquoten in seiner Nutzenbewertung für die <i>EORTC QLQ-C30 Symptom- und Funktionsskalen</i> die in den Studienunterlagen dargestellte Differenz der mittleren Veränderung gegenüber Baseline, ausgewertet mittels MMRM, heran. Weiter wird angemerkt, dass in den Studienunterlagen keine MMRM-Analysen für die aggregierte Darstellung der nicht-TCRDT vortherapierten Kohorte (A + C) sowie Auswertungen für die Teilpopulation (B), entsprechend dem Zuschnitt in Modul 4, in den Studienunterlagen identifiziert werden konnten.</p> <p>Darüber hinaus merkt der G-BA an, dass betreffend Auswertungen zur <i>EQ-5D VAS</i> für den Zuschnitt der Kohorte B entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet (TCRDT vortherapiert) keine MMRM-Analysen vorliegen. Ebenso konnten für den <i>PGI-S</i> keine MMRM-Analysen identifiziert werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Differenz der mittleren Veränderung (Kleinste-Quadrate-Mittelwerte, LS-Means) gegenüber Baseline, analysiert mittels MMRM, für die aggregierten Daten der Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i>, sowie der Kohorte <i>RP2D TCRDT vortherapiert</i> (entsprechend dem Zuschnitt in Modul 4) zum letzten Zyklus, zu dem sich die Rücklaufquoten nicht unter 70 % belaufen (Tabellen 2-4). Dargestellt werden die Auswertungen für den <i>EORTC QLQ-C30</i> und den <i>PGI-S</i>. Auf eine Darstellung der <i>EQ-5D VAS</i> wird verzichtet, da die Rücklaufquoten bereits zu Zyklus 1, Tag 1, unter 70 % lagen.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – MMRM-Analyse</i></p>	<p>Zur Morbidität:</p> <p>Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer lediglich MMRM-Analysen zum <i>EORTC-QLQ-C30</i> für die separaten Kohorten (A, B, C) vor. Aggregierte Daten der Kohorte nicht-TCRDT vortherapiert sowie Daten für die Kohorte TCRDT</p>

Studie MonumentAL-1	Talquetamab	
	RP2D nicht-TCRDT vortherapiert N=231	RP2D TCRDT vortherapiert N=19
Datenschnitt: 17.01.2023		
EORTC QLQ-C30¹⁾ – Symptomskalen		
Appetitlosigkeit		
Baseline, n (%)	209 (90,5%)	16 (84,2%)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	190 (84,1%)	15 (79,0%)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	163 (75,8%)	– ²⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI]	28,6 [23,87; 33,39]	15,7 [2,2; 29,1]
Obstipation		
Baseline, n (%)	212 (91,8%)	16 (84,2%)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	195 (86,3%)	15 (79,0%)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	167 (77,7%)	– ²⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI]	1,8 [-1,55; 5,21]	27,1 [14,62; 39,60]
Diarrhoe		
Baseline, n (%)	210 (90,9%)	16 (84,2%)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	195 (86,3%)	15 (79,0%)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	164 (76,3%)	– ²⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI]	-2,4 [-5,81; 0,961]	-7,2 [-13,10; -1,25]
Insomnie		
Baseline, n (%)	210 (90,9%)	16 (84,2%)

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

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	193 (85,4%)	15 (79,0%)	<p>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 vortheraapiert nicht herangezogen.</p> <p>Unabhängig davon ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zu den Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 nicht möglich.</p> <p>Zum PGIS reichte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier</p>
	Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	163 (75,8%)	- ²⁾	
	Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI]	1,3 [-2,79; 5,45]	11,2 [-1,53; 24,02]	
	Fatigue			
	Baseline, n (%)	211 (91,3%)	16 (84,2%)	
	Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	194 (85,8%)	15 (79,0%)	
	Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	165 (76,7%)	- ²⁾	
	Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI]	1,8 [-1,31; 4,87]	11,4 [1,59; 21,11]	
	Übelkeit und Erbrechen			
	Baseline, n (%)	213 (92,2%)	16 (84,2%)	
	Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	196 (86,7%)	15 (79,0%)	
	Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	166 (77,2%)	- ²⁾	
	Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI]	1,4 [-0,25; 3,00]	7,1 [2,92; 11,29]	
	Schmerz			
	Baseline, n (%)	212 (91,8%)	16 (84,2%)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	196 (86,7%)	15 (79,0%)	<p>lediglich deskriptive Daten für N=231 Patientinnen und Patienten der nicht-TCRDT vorththerapierten Kohorte zu Baseline und zum Zeitpunkt Zyklus 3 Tag 1 vor. Für Kohorte TCRDT vorththerapiert lagen im Dossier keine Daten für den nutzenbewertungsrelevanten Zuschnitt vor.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zu den MMRM-Analysen zum PGIS für die aggregierten Daten der Kohorte nicht-TCRDT vorththerapiert (N=231) sowie für die Kohorte TCRDT vorththerapiert (N=19) jeweils</p>
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	166 (77,2%)	- ²⁾		
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI]	-7,3 [-10,70; -3,90]	2,3 [-9,30; 13,93]		
Dyspnoe				
Baseline, n (%)	212 (91,8%)	16 (84,2%)		
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	195 (86,3%)	15 (79,0%)		
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	166 (77,2%)	- ²⁾		
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI]	-5,8 [-9,00; -2,53]	0,7 [-8,18; 9,52]		
<p>1) Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer schwereren Krankheitssymptomatik. 2) Rücklaufquoten < 70 % 3) LS-Means basierend auf MMRM-Modell. Analysiert wurde die ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (Least-Squares-Means); MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy).</p>				

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p>Tabelle 33: Ergebnisse für Morbidität – PGI-S – MMRM-Analyse</p> <table border="1" data-bbox="293 730 1648 1219"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie MonumentAL-1</th> <th colspan="2">Talquetamab</th> </tr> <tr> <th>RP2D nicht-TCRDT vortherapiert N=231</th> <th>RP2D TCRDT vortherapiert N=19</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Datenschnitt: 17.01.2023</td> </tr> <tr> <td colspan="3">PGI-S¹</td> </tr> <tr> <td>Baseline, n (%)</td> <td>214 (92,7%)</td> <td>16 (84,2%)</td> </tr> <tr> <td>Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)</td> <td>196 (86,7%)</td> <td>15 (79,0%)</td> </tr> <tr> <td>Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)</td> <td>172 (80,0%)</td> <td>–²⁾</td> </tr> <tr> <td>Veränderung zu Baseline, LS-Means³⁾ [95%-KI]</td> <td>-0,6 [-0,67; -0,42]</td> <td>-0,3 [-0,77; 0,23]</td> </tr> </tbody> </table>		Studie MonumentAL-1	Talquetamab		RP2D nicht-TCRDT vortherapiert N=231	RP2D TCRDT vortherapiert N=19	Datenschnitt: 17.01.2023			PGI-S¹			Baseline, n (%)	214 (92,7%)	16 (84,2%)	Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	196 (86,7%)	15 (79,0%)	Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	172 (80,0%)	– ²⁾	Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI]	-0,6 [-0,67; -0,42]	-0,3 [-0,77; 0,23]	<p>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. 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 vortherapiert werden nicht herangezogen.</p> <p>Ungeachtet dessen ist eine vergleichende Bewertung der Daten zur Krebs symptomatik</p>
Studie MonumentAL-1	Talquetamab																								
	RP2D nicht-TCRDT vortherapiert N=231	RP2D TCRDT vortherapiert N=19																							
Datenschnitt: 17.01.2023																									
PGI-S¹																									
Baseline, n (%)	214 (92,7%)	16 (84,2%)																							
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	196 (86,7%)	15 (79,0%)																							
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	172 (80,0%)	– ²⁾																							
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI]	-0,6 [-0,67; -0,42]	-0,3 [-0,77; 0,23]																							

1) Skala von 0 bis 4. Höhere Werte gehen mit höheren Symptomschweregrad einher.

2) Rücklaufquoten < 70 %

3) LS-Means basierend auf MMRM-Modell.

Analysiert wurde die ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (Least-Squares-Means); MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy).

Tabelle 44: 5Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – MMRM-Analyse

Studie MonumentAL-1	Talquetamab	
	RP2D nicht-TCRDT vortherapiert N=231	RP2D TCRDT vortherapiert N=19
Datenschnitt: 17.01.2023		
EORTC QLQ-C30¹ – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen		
Allgemeiner Gesundheitszustand		
Baseline, n (%)	211 (91,3%)	15 (79,0%)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	193 (85,4%)	14 (73,7%)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	165 (76,7%)	– ²⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI]	0,6 [-2,11; 3,35]	-7,3 [-16,80; 2,12]
Physische Funktion		
Baseline, n (%)	213 (92,2%)	16 (84,2%)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	196 (86,7%)	15 (79,0%)

aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich.

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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	168 (78,1%)	- ²⁾	<p>Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität:</p> <p>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.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zu den MMRM-Analysen zum EORTC QLQ-C30 für die</p>
	Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI]	-1,5 [-4,04; 1,11]	-3,1 [-12,80; 6,56]	
	Rollenfunktion			
	Baseline, n (%)	211 (91,3%)	16 (84,2%)	
	Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	194 (85,8%)	15 (79,0%)	
	Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	167 (77,7%)	- ²⁾	
	Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI]	-4,3 [-8,16; -0,48]	-16,3 [-26,80; -5,83]	
	Kognitive Funktion			
	Baseline, n (%)	213 (92,2%)	16 (84,2%)	
	Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	196 (86,7%)	15 (79,0%)	
	Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	167 (77,7%)	- ²⁾	
	Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI]	0,7 [-1,78; 3,25]	-1,7 [-9,52; 6,21]	
	Emotionale Funktion			
	Baseline, n (%)	213 (92,2%)	16 (84,2%)	
	Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	196 (86,7%)	15 (79,0%)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	167 (77,7%)	- ²⁾	aggregierten Daten der 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. 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 vortherapiert werden nicht herangezogen.
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI]	3,9 [1,41; 6,43]	6,8 [-2,55; 16,18]		
Soziale Funktion				
Baseline, n (%)	211 (91,3%)	16 (84,2%)		
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	193 (85,4%)	15 (79,0%)		
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	166 (77,2%)	- ²⁾		
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI]	-3,0 [-6,62; 0,67]	-13,1 [-25,80; -0,46]		
1) Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. 2) Rücklaufquoten < 70 % 3) LS-Means basierend auf MMRM-Modell. Analysiert wurde die ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (Least-Squares-Means); MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy).				

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Unabhängig davon ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zu den Funktionskalen des EORTC-QLQ-C30 nicht möglich.
S. 22, Z. 1 f.	<p>5. Operationalisierung PGI-S</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des G-BA:</u></p> <p>„Die Operationalisierung ist nur eingeschränkt nachvollziehbar. Unklar bleibt, wie die in Zahlenwerte der Skala transformiert wurden.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das Erhebungsinstrument Patient Global Impression of Severity (PGI-S) ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung der Schwere einer Erkrankung. Der PGI-S besteht aus einem Item, das den Schweregrad des Gesundheitszustands des Studienteilnehmers zum Zeitpunkt des Ausfüllens der PRO-Messung bewertet. Die folgenden 5 Antwortoptionen auf einer Likert-Skala sind möglich: „Sehr stark“ (4 Punkte), „Stark“ (3 Punkte), „Moderat“ (2 Punkte) und „Gering“ (1 Punkt) und „Nicht vorhanden“ (0 Punkte) (11). Die Skalenspannweite beträgt 4 Punkte. Die Auswertung erfolgt auf Basis der Punkte der Likert-Skala. Eine Transformation auf eine andere Bezugsgröße findet nicht statt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Der Endpunkt Krebs-symptomatik wurde in der

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Operationalisierung für das Erhebungsinstrument PGI-S ist korrekt und nachvollziehbar.	Studie MonumentAL-1 mit dem patientenberichteten Instrument PGIS auf einer fünfstufigen Skala erfasst, welche den Schweregrad der Symptome widerspiegelt.
Tab. 7, S. 29, Z. 2 ff.	<p>6. Allgemeine Angaben für die Kohorte <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung des G-BA liegen in der Tabelle 7 allgemeine Angabe der Studie MonumentAL-1 lediglich für die Vollpopulation der Kohorte <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i> vor. Für die Kohorte <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i> hat Janssen im Dossier einen Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Im Rahmen dieser Stellungnahme werden die in der Tabelle 7 vom G-BA in seiner Nutzenbewertung dargestellten allgemeinen Angaben für den Zuschnitt der Kohorte <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i> dargelegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der nachfolgenden Tabelle 5 werden für den Zuschnitt der Kohorte <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i> die allgemeinen Angaben wie in Tabelle 7 der Nutzenbewertung des G-BA präsentiert. Dargestellt werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts (17.01.2023) die Studienteilnehmer, die noch unter Behandlung sind und die die Studienmedikation sowie die Studie abgebrochen haben. Weiterhin werden Angaben zur Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer gemacht.</p>	<p>Im Dossier lagen für den Zuschnitt der Kohorte B keine Daten für die allgemeinen Angaben zur Population vor, diese wurden im</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
	<p>Tabelle 5: Allgemeine Angaben der Studie MonumentAL-1 für die Kohorte <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i></p> <table border="1" data-bbox="291 715 1187 1380"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 715 922 890" rowspan="2">Studie</th> <th data-bbox="922 715 1187 767">MonumentAL-1</th> </tr> <tr> <th data-bbox="922 767 1187 890">RP2D TCRDT vorththerapiert N=31</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 890 922 938">Allgemeine Angaben ^a</td> <td data-bbox="922 890 1187 938"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 938 922 986">Personen, die noch in Behandlung sind, n (%)</td> <td data-bbox="922 938 1187 986">9 (29,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 986 922 1161">Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) Aufgrund von</td> <td data-bbox="922 986 1187 1161">22 (71,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1161 922 1209"> UE</td> <td data-bbox="922 1161 1187 1209">2 (6,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1209 922 1257"> Krankheitsprogression</td> <td data-bbox="922 1209 1187 1257">17 (54,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1257 922 1305"> Entscheidung des Arztes</td> <td data-bbox="922 1257 1187 1305">3 (9,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1305 922 1353">Abbruch der Studie, n (%) Aufgrund von</td> <td data-bbox="922 1305 1187 1353">15 (48,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1353 922 1401"> Tod</td> <td data-bbox="922 1353 1187 1401">14 (45,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1401 922 1449"> Tod durch COVID-19</td> <td data-bbox="922 1401 1187 1449">0 (0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1449 922 1497"> Lost to Follow-up</td> <td data-bbox="922 1449 1187 1497">1 (3,2)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	MonumentAL-1	RP2D TCRDT vorththerapiert N=31	Allgemeine Angaben ^a		Personen, die noch in Behandlung sind, n (%)	9 (29,0)	Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) Aufgrund von	22 (71,0)	UE	2 (6,5)	Krankheitsprogression	17 (54,8)	Entscheidung des Arztes	3 (9,7)	Abbruch der Studie, n (%) Aufgrund von	15 (48,4)	Tod	14 (45,2)	Tod durch COVID-19	0 (0)	Lost to Follow-up	1 (3,2)	Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Es wurden u.a. Angaben zu UE, das zum Abbruch der Studienmedikation und zum Gesamtüberleben (Abbruch der Studie aufgrund von Tod) im vorliegenden Beschluss dargestellt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen nicht möglich.
Studie	MonumentAL-1																								
	RP2D TCRDT vorththerapiert N=31																								
Allgemeine Angaben ^a																									
Personen, die noch in Behandlung sind, n (%)	9 (29,0)																								
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) Aufgrund von	22 (71,0)																								
UE	2 (6,5)																								
Krankheitsprogression	17 (54,8)																								
Entscheidung des Arztes	3 (9,7)																								
Abbruch der Studie, n (%) Aufgrund von	15 (48,4)																								
Tod	14 (45,2)																								
Tod durch COVID-19	0 (0)																								
Lost to Follow-up	1 (3,2)																								

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlungsdauer (Monate) Mittelwert (SD) Median (min; max)	7,5 (7,0) 4,1 (0,46; 23,26)	
	Beobachtungsdauer (Monate) Mittelwert (SD) Median (min; max)	11,1 (5,5) 15,9 (1,0+; 23,26)	
	a: zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt (17.01.2023) Abkürzungen: SD: Standardabweichung; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis		
Bewertung der Therapiekosten und der Patientenzahlen IQWiG	<p>7. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Die ursprüngliche Anzahl von ca. 1200 bis 1300 Patientinnen und Patienten wurde in der Dossierbewertung zu Idecabtagen vicleucel (im selben Anwendungsgebiet) unter Hinweis auf bestehende Unsicherheiten als bestmögliche Schätzung mit den bis dato zur Verfügung stehenden Daten ermittelt [4].“</p> <p>„Zur späteren vom entsprechenden pU erhobenen Steigerungsrate von 0,8 % wurde auf Unsicherheiten aufgrund neu eingeführter Behandlungsoptionen in der Dossierbewertung hingewiesen [5]. Es wurde</p>		

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4, Z. 30 ff. S. 5, Z. 1 ff.	<p>zudem deutlich gemacht, dass aktuelle Daten insbesondere im Hinblick auf die veränderte Therapiesituation erforderlich sind.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Janssen weist darauf hin, dass das gewählte Vorgehen prinzipiell dem der Dossierbewertung von Idecabtagen vicleucel (12) entspricht, das vom IQWiG als bestmögliche Schätzung mit den bis dato zur Verfügung stehenden Daten ermittelt wurde. Für die Erstellung des Nutzendossiers von Talquetamab wurde die letzte verfügbare Aktualisierung der Datenquellen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung herangezogen. Diese reflektiert somit bestmöglich den aktuellen Stand der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V ergeben sich hieraus keine Konsequenzen</p>
Bewertung der Therapiekosten und der Patient	<p>8. Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung</p> <p><u>Zitat aus der Bewertung der Therapiekosten und der Patientenzahlen des IQWiG:</u> “Der pU setzt Kosten in Höhe von 100,00 € pro Gabe von Talquetamab für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern an. Abweichend von den Angaben des pU entfallen diese Kosten, da Talquetamab gemäß Fachinformation als gebrauchsfertige Injektionslösung geliefert wird, die vor der Anwendung nicht verdünnt werden muss [2]“</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
anzahl en IQWiG S. 14, Z. 12 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Janssen weist darauf hin, dass es sich bei der Dosierung von Talquetamab um eine körperrgewichtsadaptierte Zubereitung handelt. Laut Fachinformation wird sowohl für die Step-up Dosierung als auch für die Erhaltungsdosierung die patientenindividuell benötigte Dosierung zunächst ausgerechnet und dann genau dosiert aus der Durchstechflasche entnommen. Zudem ist bei der Vorbereitung und Anwendung von Talquetamab eine aseptische Technik anzuwenden (10). Es fallen somit, entgegen der Darstellung durch das IQWiG, weitere Herstellungsschritte an, welche zu einer patientenindividuellen, mg-feinen Abrechnung gemäß des „Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen“ (Hilfstaxe) auf Basis §§ 4 und 5 der AMPreisV führt, der zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband e.V. (DAV) abgeschlossen wurde. Dieser Vertrag sieht einen Arbeitspreis zur Abgeltung der Aufwände auch für die Sach- und Verwaltungskosten, insbesondere für Verbrauchsmaterial, Entsorgung und Dokumentation vor, der sich gemäß Entscheidung der Schiedsstelle für Arzneimittelversorgung und Arzneimittelabrechnung vom 14. Oktober 2022 auf 100 Euro für parenterale Zubereitungen mit Zytostatika, monoklonalen Antikörpern und Folinaten beläuft, wie auch in den Beschlüssen des G-BA zu Selpercatinib und Ravulizumab ausgeführt wurde (13, 14).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Pauschale in Höhe von 100°Euro für die Zubereitung von Talquetamab soll weiterhin Berücksichtigung finden.</p>	<p>Es wurden keine sonstigen GKV-Leistungen im Sinne einer Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		angesetzt. Gemäß Fachinformation handelt es sich bei Talquetamab um eine gebrauchsfertige Injektionslösung, die vor der Anwendung nicht verdünnt werden muss.
/	<p>9. ATC-Code für Talquetamab</p> <p>Anmerkung: Im Dossier ist als ATC-Code für Talquetamab L01FX80 benannt worden. Die WHO hat den ATC-Code angepasst. Er lautet nun L01FX29. Auf der Website der EMA ist dieser Code bereits hinterlegt (15), die Anpassung in der Fachinformation folgt bei der nächsten Gelegenheit.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V ergeben sich hieraus keine Konsequenzen.

Literaturverzeichnis

1. Atamaniuk J, Gleiss A, Porpaczy E, Kainz B, Grunt TW, Raderer M, et al. *Overexpression of G protein-coupled receptor 5D in the bone marrow is associated with poor prognosis in patients with multiple myeloma*. European Journal of Clinical Investigation. 2012;42(9):953-960.
2. Scheffer ER, Reynolds G, Popat R, Teh BW, Kesselheim AS, Mohyuddin GR. *Acknowledging Infection Risk in Bispecific Antibody Trials in the Treatment of Multiple Myeloma*. J Clin Oncol. 2023;41(10):1949-1951.
3. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie MonumentAL-1 (Kohorte RP2D nicht-TCRDT vortherapiert - Kohorte A und C)*. Datenschnitt 17.01.2023. 2023.
4. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie MonumentAL-1 (Kohorte RP2D TCRDT vortherapiert - Kohorte B (tailored))*. Datenschnitt 17.01.2023. 2023.
5. EMA. *European Medicines Agency. SmPC – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion*. 2023 [abgerufen am: 04.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_de.pdf.
6. EMA. *European Medicines Agency. SmPC – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abecma 260–500 x 10⁶ Zellen Infusionsdispersion*. 2023 [abgerufen am: 04.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_de.pdf.
7. Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, Mateos MV, Moreau P, Dimopoulos MA, et al. *Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network*. Lancet Oncol. 2023;24(6):e255-e269.
8. Mohan M, Chakraborty R, Bal S, Nellore A, Baljevic M, D'Souza A, et al. *Recommendations on prevention of infections during chimeric antigen receptor T-cell and bispecific antibody therapy in multiple myeloma*. Br J Haematol. 2023.
9. Chari A, Oriol A, Krishnan A, Martinez Chamorro MDC, Costa L, Mateos MV, et al. *Efficacy and Safety of Less Frequent/Lower Intensity Dosing of Talquetamab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Results from the Phase 1/2 MonumenTAL-1 Study*. Blood. 2023;142(Supplement 1):1010-1010.
10. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation TALVEY® Injektionslösung. Stand: November 2023*. 2023.

11. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Talquetamab, a Humanized GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. MonumenTAL-1. Protocol 64407564MMY1001; Phase 1/2 AMENDMENT 16.* 2022.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung. Auftrag: G22-01. Version: 1.0. Stand: 29.03.2022.* 2022 [abgerufen am: 13.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5391/2022-01-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Idecabtagen_vicleucel-D-779.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie).* 2022 [abgerufen am: 13.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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). Ravulizumab (Neues Anwendungsgebiet: Neuromyelitioptica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv). Vom 7. Dezember 2023.* 2023 [abgerufen am: 15.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10021/2023-12-07_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-952_TrG.pdf
15. European Medicines Agency (EMA). *Talvey - talquetamab. EPAR overview.* 2023 [abgerufen am: 02.01.2024]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talvey>.

5.2 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	19.12.2023
Stellungnahme zu	Talquetamab / Talvey®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Bewertung hat der G-BA den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe S. 17). Der Endpunkt PFS und damit die Bestimmung der Progression in der MonumentAL-1 Studie wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert.</p> <p>Beim Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten bzw. die betroffene Patientin ebenfalls schwerwiegend und relevant – insbesondere auch nach der Primärtherapie. Eine klinische Krankheitsprogression bedeutet in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen und damit eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung (1-3). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres und klinisch äußerst relevantes Therapieziel (4), insbesondere, da es sich beim multiplen Myelom trotz aller Fortschritte in den vergangenen Jahren durch neue Medikamente und Kombinationen im absolut überwiegenden Fall noch um eine unheilbare Erkrankung handelt.</p> <p>Die Krankheitsprogression ist u.a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome. Dies sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten und Patientinnen mit multiplem Myelom (1). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (5). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch anämiebedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (6, 7).</p> <p>Desweiteren wird durch eine Krankheitsprogression und darüber hinaus durch eine Erhöhung der Krankheitsaktivität, die eine Gefahr für lebenswichtige Organe wie z.B. die Niere darstellt, die Initiierung einer nachfolgenden Anti-Myelomtherapie notwendig. Eine weitere Therapie kann für Patienten bzw. Patientinnen therapiebedingte Nebenwirkungen mit sich bringen.</p> <p>Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel gerade bei mehrfach rezidivierenden malignen</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankungen dar und ist insbesondere in klinischen Studien mit kurzer Studiendauer ein wichtiger Endpunkt, um Aussagen zur Effektivität einer Therapie zu ermöglichen (8). Auch die Zulassungs-behörden (9, 10) sehen den Endpunkt als relevant an. Gerade beim multiplen Myelom ist dieser als ein wichtiges Therapieziel anerkannt (4).</p> <p>Insgesamt sollte der Endpunkt PFS aufgrund der Relevanz für Myelompatienten und -patientinnen uneingeschränkt als patienten-relevant in der Nutzenbewertung in allen Therapielinien berücksichtigt werden.</p>	<p>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.</p> <p>Das mediane PFS betrug in der nicht-TCRDT vorbehandelten Kohorte 9,56 Monate und in der TCRDT vorbehandelten Kohorte 5,03 Monate.</p> <p>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.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum PFS nicht möglich.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: - - Vorgeschlagene Änderung: - -	

Literaturverzeichnis

1. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P , et al. 2013. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*. 22(2): 417-26.
2. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA , et al. 2014. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*. 28(5): 981-92.
3. Mols F, Oerlemans S, Vos AH , et al. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol*. 89(4): 311-9.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2018. Multiples Myelom Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung) [online]. Stand: 05.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 18.12.2023].
5. Ralston S, Gallacher S, Patel U , et al. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med*. 112(7): 499-504.
6. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L , et al. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 22(8): 1485-93.
7. Stringer S, Basnayake K, Hutchison C , et al. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res*. 2011: 493697.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO [online]. Stand: 08.2013. URL: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf [Abgerufen am: 18.12.2023].
9. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 05 January 2019 EMA/CHMP/205/95 Rev.6 [online]. Stand: 05.01.2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf [Abgerufen am: 18.12.2019].

10. Food and Drug Administration (FDA) 2018. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> [Abgerufen am: 18.12.2023].

5.3 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	19.12.2023
Stellungnahme zu	Talquetamab / Talvey®
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Pfizer Pharma GmbH möchte zu der am 15. Dezember 2023 veröffentlichten Dossierbewertung des G-BA im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Talquetamab Stellung nehmen:</p> <p>Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>Ein zentrales Therapieziel in der Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms ist die Stabilisierung der Erkrankung sowie die Kontrolle des Tumors und der Erhalt des aktuellen Gesundheitszustandes, indem die Krankheitsprogression verzögert wird (3–5). Auch wenn das PFS anhand von objektiven Verfahren über Laborparameter und teils Bildgebung bewertet wird, ist das PFS aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen für die Patient:innen relevant (6). Die Erhebung des Krankheitsprogresses anhand von Laborparametern und teils bildgebenden Verfahren macht deutlich, dass ein Progress nicht immer durch die Patient:innen selbst spürbar oder erfahrbar ist. PFS ist somit ein Beispiel dafür, dass die Patientenrelevanz nicht allein an der direkten Wahrnehmbarkeit oder Erfahrbarkeit eines Endpunkts für die betroffenen Patient:innen festgemacht werden darf. Als Parameter des Ansprechens ist das PFS nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung (5). Das PFS bildet zum einen die Dauer der Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab. Zum anderen gibt es</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufschluss über das Anhalten einer Remission bzw. Stabilisierung und letztendlich über das Fortschreiten der Erkrankung. Das Ansprechen hat zudem Einfluss auf Therapieentscheidungen, die dem Befund nachfolgen (5). Diese Konsequenzen betreffen die Patient:innen unmittelbar.</p> <p>Eine Krankheitsprogression stellt weiterhin einen prognostischen Faktor für das OS und eine Verschlechterung der Lebensqualität dar (7–10). Eine länger anhaltende Remission führt dagegen eher zur Verbesserung der Lebensqualität (10). Eine frühzeitige Erkennung der Veränderung des Tumors bzw. der Progression, noch vor dem Auftreten von Symptomen, ist daher von großer Bedeutung für eine patientengerechte Behandlung bei einer bösartigen und in hohem Maße heterogenen Erkrankung, die bei den meisten Patient:innen zum Tode führt (3, 5, 11, 12). Auch Patient:innen mit symptomatischem multiplen Myelom, die sich nach erfolgreicher Therapie in partieller oder kompletter Remission befinden, werden im deutschen Versorgungskontext mit dem Zweck im Verlauf kontrolliert, rechtzeitig ein Rezidiv zu erkennen und dessen Behandlung zu veranlassen, bevor klinische Komplikationen eintreten (5). Das PFS wird von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien in der Indikation multiples Myelom, sowie generell in der Onkologie, als bevorzugter und patientenrelevanter Endpunkt erachtet (1, 2, 3, 5).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus den oben genannten Gründen sollte das PFS als patientenrelevanter Endpunkt in der Bewertung zu Talquetamab anerkannt und bei der Ableitung des Nutzens/Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	<p>bildgebenden Verfahren, oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Das mediane PFS betrug in der nicht-TCRDT vorbehandelten Kohorte 9,56 Monate und in der TCRDT vorbehandelten Kohorte 5,03 Monate.</p> <p>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.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum PFS nicht möglich.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 10.07.2023].
2. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 10.07.2023].
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Multiples Myelom: Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html#head-disclosure-conflicts>. [Zugriff am: 11.08.2023].
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS): Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-gammopathie-unklarer-signifikanz-mgus/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 09.05.2023].
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik: Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf. [Zugriff am: 06.12.2023].
6. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. S. 11-29, in: Goerling U. (Hrsg.), Psycho-Oncology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
7. Agarwal A, Chow E, Bhutani M, Voorhees PM, Friend R, Usmani SZ. Practical Considerations in Managing Relapsed Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017 Feb;17(2):69-77. doi: 10.1016/j.clml.2016.11.010. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27986429.
8. Dimopoulos MA, Orłowski RZ, Facon T, Sonneveld P, Anderson KC, Beksac M, Benboubker L, Roddie H, Potamianou A, Couturier C, Feng H, Ataman O, van de Velde H, Richardson PG. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. Haematologica. 2015 Jan;100(1):100-6.
9. Félix J, Aragão F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, Rodrigues R, Rijo JF. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC Cancer. 2013 Mar 16;13:122.
10. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger WI, Mateos MV, Ben-Yehuda

D, Kukreti V, Zojwalla N, Tonda ME, Yang X, Xing B, Moreau P, Palumbo A; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):142-52.

11. American Cancer Society. Multiple Myeloma. 2018. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/types/multiple-myeloma/about/what-is-multiple-myeloma.html>. [Zugriff am: 08.05.2023].

12. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3):17046. doi:10.1038/nrdp.2017.46.

5.4 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	19.12.2023
Stellungnahme zu	Talquetamab/Talvey
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.12.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Talquetamab (Handelsname: Talvey)</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenem Arzneimittel zur Behandlung des Multiplen Myeloms im Markt (Wirkstoff Belantamab-Mafodotin) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Hintergrund:</p> <p>Talquetamab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Personen 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</p> <p>Talquetamab (TALVEY®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Talquetamab wird gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) durch den G-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
BA durchgeführt und das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen bestimmt.	
<p>Stellungnahme zu wichtigen Wirksamkeitsendpunkte für die Nutzenbewertung</p> <p>Der G-BA weicht in seiner Bewertung patientenrelevanter Endpunkte von der Auswahl des pharmazeutischen Unternehmers ab.</p> <p>So wird unter anderem der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nicht als patientenrelevant von Seiten des G-BA anerkannt.</p> <p>Vor dem Hintergrund einer bislang nicht erreichten Heilung des Multiplen Myeloms ist das Auftreten eines Progresses unvermeidlich. Zudem verkürzen sich die Remissionszeiten mit zunehmender Therapielinie. (¹RKI, 2021;²Kurtin, et al., 2013). Folglich stellt die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ein wesentliches Therapieziel im Bereich des Multiplen Myeloms dar (³onkopedia, et al., 2018).</p> <p>So bedeutet der Eintritt des Progresses für den Patienten ein erneutes Fortschreiten der Erkrankung mit einer nun zusätzlich limitierten Auswahl an Therapieoptionen sowie reduzierten Erfolgsaussichten auf eine Verbesserung bzw. Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Mit einem Progress einher geht damit eine hohe psychische Belastung für den Patienten (⁴Hulin, et al., 2017). Diese direkte Patientenrelevanz im Behandlungsalltag wird in der S3-Leitlinie durch die Empfehlung der Durchführung eines psychoonkologischen Screenings u. a. im Falle eines Krankheitsfortschritts gewürdigt (⁵Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA sieht die Patientenrelevanz von PFS vor allem aus dem Grund als nicht gegeben an, da der Progress ausschließlich mittels bildgebender Verfahren und nicht symptombezogen festgestellt wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Vor diesem Hintergrund sollten die Therapievorteile des betrachteten Wirkstoffs im Hinblick auf PFS ebenfalls für die Nutzenbewertung anerkannt werden.</p>	<p>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.</p> <p>Das mediane PFS betrug in der nicht-TCRDT vorbehandelten Kohorte 9,56 Monate und in der TCRDT vorbehandelten Kohorte 5,03 Monate.</p> <p>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.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum PFS nicht möglich.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch den Endpunkt Minimal Residual Disease (MRD)-Negativität stuft der G-BA als nicht patienten- und damit nicht bewertungsrelevant ein.</p> <p>Es konnte jedoch in einer groß angelegten Metaanalyse gezeigt werden, dass MRD-Negativität einen prognostischer Biomarker für eine wesentliche Verlängerung von PFS und OS darstellt (⁶Munshi, et al., 2020). Auch die S3-Leitlinie weist darauf hin, dass die „MRD-Negativität mit einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben und möglicherweise auch Gesamtüberleben assoziiert“ ist (³onkopedia, et al., 2018).</p> <p>Vor dem Hintergrund der allgemein anerkannten Patientenrelevanz von OS und den Ausführungen zu PFS in dieser Stellungnahme sollte der MRD-Negativität die Patientenrelevanz aufgrund der Möglichkeit einer frühzeitigen Prognosebestimmung zuerkannt werden. Eine positiv bewertete Validierung als Surrogatendpunkt für OS bzw. PFS ist aus Sicht von GSK zu unterstützen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der Patientenrelevanz des Endpunkts MRD-Negativität sollte dieser in der Nutzenbewertung als Surrogatendpunkt für OS und PFS berücksichtigt werden.</p>	<p>Der Endpunkt MRD-Negativität wird zur Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Es handelt sich hierbei um einen asymptomatischen Befund, welcher auf Laborparametern basiert. Dieser ist nicht unmittelbar patientenrelevant.</p>

Literaturverzeichnis

1. RKI, Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018 2021 19.01.2023. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html.
2. Kurtin SE; Bilotti E. Novel agents for the treatment of multiple myeloma: proteasome inhibitors and immunomodulatory agents. Journal of the advanced practitioner in oncology. 2013; 4(5): 307.
3. onkopedia; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, (DGHO); Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, (OeGHO). onkopedia leitlinie Multiples Myelom 2018 11.01.2023. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
4. Hulin C; Hansen T; Heron L; Pughe R; Streetly M; Plate A, et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. Leukemia Research. 2017; 59: 75-84.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom 2022 13.01.2023. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/>.
6. Munshi NC; Avet-Loiseau H; Anderson KC; Neri P; Paiva B; Samur M, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. Blood advances. 2020; 4(23): 5988-99.

5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	03.01.2024
Stellungnahme zu	Talquetamab (TALVEY®)
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG, Grenzach Wyhlen</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.12.2023 wurde die Nutzenbewertung zu Talquetamab (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Talquetamab - Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-Cluster-of-Differentiation 38(CD38)-Antikörper, Monotherapie) veröffentlicht (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG vertreibt Arzneimittel mit hohem Stellenwert im deutschen Versorgungsalltag im Therapiegebiet der Hämatologie. Roche ist weiterhin bestrebt, wirksame innovative Therapien für Patienten mit malignen hämatologischen Neoplasien, einschließlich dem Multiplen Myelom, zu entwickeln. Daher nimmt Roche folgend Stellung zur Nutzenbewertung des G-BAs für Talquetamab.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevanter Endpunkt.</u></p> <p>In der Dossierbewertung zu Talquetamab vom 15.12.2023 (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-Cluster-of-Differentiation 38(CD38)-Antikörper, Monotherapie) folgt der GBA der Einschätzung des pU nicht, dass der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) patientenrelevant ist (1).</p> <p>In der Studie MonumenTAL-1 ist das Fortschreiten der Erkrankung im Sinne eines progressionsfreien Überlebens definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Gabe von Talquetamab und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes jedweder Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine Krankheitsprogression wurde gemäß den IMWG-Kriterien beurteilt (2).</p> <p>Roche teilt diese Auffassung des G-BA nicht. In der Onkologie ist Progressionsfreies Überleben ein wesentlicher Endpunkt in klinischen Studien und wird von Zulassungsbehörden als relevant eingestuft (3, 4). Die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen:</p> <ul style="list-style-type: none">● Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie sind auch heute noch viele solide Tumore und hämatologische Neoplasien, besonders, wenn sie ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben, nicht heilbar. Im Falle des Multiplen Myeloms nennt die DGHO Leitlinie neben einer Kontrolle der Multiplen Myelombedingten Symptome und der Vermeidung von Endorganschäden, die Verlängerung der progressionsfreien Zeit als wichtiges Therapieziel. Weiterhin deutet sich für das Multiple Myelom eine Korrelation des PFS mit dem Gesamtüberleben an, somit kann das progressionsfreie Überleben als wertvoller Indikator dienen (5). Krankheitsprogression stellt in der Onkologie häufig das Kriterium für den Wechsel des Therapieschemas dar. Das gilt auch für die Behandlung von	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit Multiplem Myelom (6). Ein Therapiewechsel kann zu weiteren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führen, was sich direkt auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Relevanz einer verlängerten progressionsfreien Zeit ergibt sich für den Patienten vor allem aus den Belastungen, die mit einem Fortschreiten der Erkrankung verbunden sind. Das Vermindern oder Herauszögern des Progresses und einer damit einhergehenden Symptomatik z.B. Frakturen durch Vergrößerung von Knochenläsionen oder Dialysepflicht durch fortschreitende Niereninsuffizienz, ist für den Patienten unmittelbar relevant. Jede Krankheitsprogression bedeutet außerdem für die Patienten eine enorme psychische Belastung. Das Hinauszögern eines Progresses ist daher ein wichtiges Therapieziel (7)). • Nationale und internationale Fachgesellschaften teilen die Ansicht, PFS als relevanten Endpunkt zu betrachten, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. Dies gilt insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen können (3, 4, 8). Im Rahmen der frühen 	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertung hat z.B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) mehrfach auf diesen Sachverhalt verwiesen (9).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens beim Multiplen Myelom zu berücksichtigen.</p>	<p>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.</p> <p>Das mediane PFS betrug in der nicht-TCRDT vorbehandelten Kohorte 9,56 Monate und in der TCRDT vorbehandelten Kohorte 5,03 Monate.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

5.6 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	03.01.2024
Stellungnahme zu	Talquetamab (Talvey®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach § 35a SGB V vom 15. Dezember 2023 zum Wirkstoff Talquetamab [Vorgangsnummer D-981] (1). Talquetamab (Talvey®) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten 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 (2).</p> <p>Talquetamab ist ein Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (3). Der Zusatznutzen von Talquetamab gilt somit gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission als belegt. Dies zeigt den weiterhin sehr hohen therapeutischen Bedarf beim Multiplen Myelom auf, insbesondere nach Versagen mehrerer Vortherapien.</p> <p>Nachfolgend nimmt AbbVie Stellung zu folgenden Aspekten:</p> <ul style="list-style-type: none">• Allgemeine Aspekte: Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT)• Spezifische Aspekte: Patientenrelevanz des Endpunkts Progressionsfreies Überleben (PFS)	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>D.</p> <p>Für ein Orphan Drug sind Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nicht erforderlich, sofern die Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht überschritten wird (4, 5). Entsprechend ist für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Talquetamab eine ZVT nicht relevant.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat im Nutzendossier zu Talquetamab dennoch eine ZVT benannt (6). Vergleichende Evidenz gegenüber dieser ZVT wurde im Nutzendossier nicht vorgelegt (7) und ist folglich auch nicht Gegenstand der Nutzenbewertung des G-BA (1).</p> <p>Die vom pU benannte ZVT für Talquetamab im gegenständlichen Anwendungsgebiet (Multiples Myelom mit mindestens drei Vortherapien) lautet (6):</p> <p><i>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Bortezomib Monotherapie</i>- <i>Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin</i>- <i>Bortezomib + Dexamethason</i>- <i>Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason</i>- <i>Carfilzomib + Dexamethason</i>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- <i>Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</i>- <i>Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</i>- <i>Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>- <i>Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason</i>- <i>Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</i>- <i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>- <i>Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>- <i>Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason</i>- <i>Lenalidomid + Dexamethason</i>- <i>Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason</i>- <i>Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason</i>- <i>Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>- <i>Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</i>- <i>Melphalan</i>- <i>Doxorubicin</i>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- <i>Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)</i>- <i>Vincristin</i>- <i>Dexamethason</i>- <i>Prednisolon</i>- <i>Prednison</i>- <i>Best-Supportive-Care</i> <p><i>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</i></p> <p>Der G-BA hat am 19. Oktober 2023 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) zu Talquetamab beschlossen und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD beauftragt; die Vergleichstherapie für eine AbD zu Talquetamab ist im derzeitigen Stand des Verfahrens nicht veröffentlicht (8).</p> <p><u><i>Position AbbVie:</i></u></p> <p>In den letzten Jahren wurden vermehrt innovative Therapieoptionen mit neuen Wirkmechanismen in fortgeschrittenen Therapielinien des Multiplen Myeloms entwickelt, von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen (9-15) und zum Teil bereits vom</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet (16-20). Diese innovativen Therapien stellen vorwiegend therapeutische Behandlungsansätze für das fortgeschrittene, rezidierte und refraktäre Multiple Myelom dar.</p> <p>In der vorliegenden Behandlungssituation nach mindestens drei Vortherapien sind die Patienten bereits mit den derzeitigen Hauptwirkstoffklassen vorbehandelt: Immunmodulatorische Substanzen, Proteasom-Inhibitoren und gegen CD38 gerichtete Antikörpertherapien. Die Patienten sprechen im Rahmen einer weiteren Therapielinie möglicherweise auf Wirkstoffe dieser Substanzklassen nicht oder nicht ausreichend an. Das Anwendungsgebiet von Talquetamab setzt eine Vorbehandlung mit den o.g. Hauptwirkstoffklassen sowie eine Progression der Erkrankung unter der letzten Therapie voraus (2).</p> <p>Im gegenständlichen Anwendungsgebiet stehen allerdings nicht nur die Therapieoptionen zur Verfügung, die der pU in seiner Benennung der ZVT aufführt, sondern auch weitere innovative Therapien, die im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet worden sind:</p> <ul style="list-style-type: none">- Belantamab-Mafodotin (20)- Carfilzomib + Daratumumab und Dexamethason (21)- Ciltacabtagen autoleucl (18)- Idecabtagen vicleucl (19)- Isatuximab + Carfilzomib und Dexamethason (22)- Melphalanflufenamid (17)	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- Selinexor + Bortezomib und Dexamethason (23)- Selinexor + Dexamethason (16) <p>Dagegen ist der klinische Stellenwert von klassischen Zytostatika für das gegenständliche Anwendungsgebiet vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit innovativer, zielgerichteter und wirksamer Therapieoptionen und unter Berücksichtigung aktueller internationaler Leitlinien als begrenzt anzusehen (24-27). Klassische Zytostatika entsprechen demzufolge nicht (mehr) dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und sind somit aus Sicht von AbbVie im gegenständlichen Anwendungsgebiet nicht als ZVT zu betrachten. Des Weiteren entsprechen die Glukokortikoid-Therapien mit Dexamethason, Prednisolon oder Prednison unter Berücksichtigung internationaler Leitlinien und Publikationen nicht dem aktuellen Stand der Versorgung und sollten daher aus Sicht von AbbVie ebenfalls nicht als ZVT im gegenständlichen Anwendungsgebiet betrachtet werden (24-27).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V ergeben sich hieraus keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19	<p>Patientenrelevanz des Endpunkts Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA führt in der Nutzenbewertung im Kapitel 2.3 „Endpunkte“ zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) aus:</p> <p><i>Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.</i></p> <p>(...)</p> <p><i>Patientenrelevanz: Die Erhebung des Endpunkts „PFS“ erfolgte als Kombination aus der Erfassung der Mortalität, laborparametrischen und mittels bildgebender Verfahren. Mortalität wird in der vorliegenden Nutzenbewertung über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ berücksichtigt. Die Kriterien, die mittels bildgebender Verfahren erhoben wurden, werden als nicht</i></p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>patientenrelevant gewertet. Der Endpunkt „PFS“ wird in der Gesamtschau als nicht patientenrelevant beurteilt.</i></p> <p><u>Position AbbVie:</u> Der G-BA weicht in der Bewertung der Endpunkte von der Einschätzung des pU ab und berücksichtigt insbesondere den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nicht als patientenrelevant (1).</p> <p>In der Studie MonumenTAL-1, die der Zulassung von Talquetamab und der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegt, war das PFS definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Gabe von Talquetamab und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes jedweder Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Eine Krankheitsprogression wurde gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) beurteilt (1, 7).</p> <p>Das Multiple Myelom ist eine bislang nicht heilbare, schwere Erkrankung, sodass das Hinauszögern einer Krankheitsprogression ein relevantes Therapieziel darstellt. Ein erneutes Fortschreiten der Erkrankung bedeutet, dass ein Therapiewechsel nötig wird, wobei die Anzahl an noch möglichen Therapieoptionen mit jeder Therapielinie weiter eingeschränkt ist. Entsprechend messen Patienten dem PFS beim Multiplen Myelom eine hohe Bedeutung</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei (28, 29). Eine Krankheitsprogression kann eine hohe psychische Belastung für die Patienten bedeuten (30) – was sich auch darin widerspiegelt, dass die relevante S3-Leitlinie besonders „bei einer Veränderung des Erkrankungsstatus eines Patienten (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung)“ ein psychoonkologisches Screening empfiehlt (27). Aus all diesen Gründen ist das PFS aus Sicht von AbbVie beim Multiplen Myelom als patientenrelevanter Endpunkt zu erachten.</p> <p>Innerhalb des G-BA bestanden bislang unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des Endpunkts PFS beim Multiplen Myelom (16, 18-22, 31-43). Der G-BA berücksichtigt das PFS in der vorliegenden Nutzenbewertung vor allem deswegen nicht, weil die Krankheitsprogression mittels laborparametrischer und bildgebender Verfahren festgestellt wurde. Allerdings ist es beim Multiplen Myelom anerkannter medizinischer Standard, die Krankheitsprogression mittels der international anerkannten, objektiven IMWG-Kriterien anhand von Laborparametern festzustellen (24, 27).</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Talquetamab stellt der G-BA den Endpunkt Gesamtansprechen, der ebenfalls auf Laborparametern beruht, ergänzend dar (1). Aus Sicht von AbbVie sollte auch das PFS in der Nutzenbewertung als eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt werden.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>PFS ist ein patientenrelevanter Endpunkt im Multiplen Myelom. Die Ergebnisse der Studie MonumentAL-1 zum PFS sollten entsprechend in der Nutzenbewertung gewürdigt und in der zusammenfassenden Tabelle (Tabelle 19, Seite 57ff.) dargestellt werden.</p>	<p>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.</p> <p>Das mediane PFS betrug in der nicht-TCRDT vorbehandelten Kohorte 9,56 Monate und in der TCRDT vorbehandelten Kohorte 5,03 Monate.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum PFS nicht möglich.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Datum der Veröffentlichung: 15. Dezember 2023. Vorgangsnummer: D-981. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7005/2023-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Talquetamab_D-981.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
2. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation TALVEY® Injektionslösung. Stand: August 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024171/TALVEY%C2%AE%20Injektionsl%C3%B6sung>. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
3. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report: Talvey (talquetamab), treatment of multiple myeloma. EU/3/21/2486 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/talvey-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juli 2023, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 B1, in Kraft getreten am 8. November 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
6. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Talquetamab (Talvey®). Modul 3A. Stand: 13. September 2023 Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7003/2023_09_13_Modul3A_Talquetamab.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
7. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Talquetamab (Talvey®). Modul 4A. Stand: 13.09.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7004/2023_09_13_Modul4A_Talquetamab.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (rezidiviertes und refraktäres multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien). 19. Oktober 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9888/2023-10-19_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Talquetamab_2023-AbD-005_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].

9. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Nexpovio, International non-proprietary name: selinexor, Procedure No. EMEA/H/C/005127/0000 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nexpovio-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
10. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Abecma, International non-proprietary name: idecabtagene vicleucel, Procedure No. EMEA/H/C/004662/0000 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abecma-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
11. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Carvykti, International non-proprietary name: ciltacabtagene autoleucel, Procedure No. EMEA/H/C/005095/0000 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
12. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Pepaxti, International non-proprietary name: melphalan flufenamide, Procedure No. EMEA/H/C/005681/0000 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
13. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, BLENREP, International non-proprietary name: belantamab mafodotin, Procedure No. EMEA/H/C/004935/0000 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blenrep-epar-public-assessment-report_en-0.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
14. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Talvey, International non-proprietary name: talquetamab, Procedure No. EMEA/H/C/005864/0000 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
15. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Tecvayli, International non-proprietary name: teclistamab, Procedure No. EMEA/H/C/005865/0000 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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), Selinexor (Multiples Myelom (nach mind. 4 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason)), 16. März 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9329/2023-03-16_AM-RL-XII_Selinexor_D-864_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Melphalanflufenamid (Multiples Myelom (nach mind. 3 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason)), 16. März 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9335/2023-03-16_AM-RL-XII_Melphalanflufenamid_D-868_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Ciltacabtagen autoleucel (rezidiviertes / refraktäres Multiples Myelom, nach mind. 3 Vortherapien), 17. August 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9716/2023-08-17_AM-RL-XII_Ciltacabtagen%20autoleucel_D-919_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien), 16. Juni 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8579/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucel_D-779_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie). 5. Oktober 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7356/2021-03-04_AM-RL-XII_Belantamab-Mafodotin_D-582_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason), 15. Juli 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7679/2021-07-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-617_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Isatuximab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason), 4. November 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8002/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_nAWG_D-676_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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): Selinexor (Multiples Myelom (nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason)). 16. März 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9331/2023-03-16_AM-RL-XII_Selinexor_D-863_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].

24. Dimopoulos MA, Moreau P, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021;32(3):309-22.

25. Mikhael J, Ismaila N, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(14):1228-63.
26. Moreau P, Kumar SK, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology*. 2021;22(3):e105-e18.
27. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0 (S3-Leitlinie). AWMF-REgisternummer: 018/035OL 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
28. Postmus D, Richard S, et al. Individual Trade-Offs Between Possible Benefits and Risks of Cancer Treatments: Results from a Stated Preference Study with Patients with Multiple Myeloma. *Oncologist*. 2018;23(1):44-51.
29. Auclair D, Mansfield C, et al. Preferences and Priorities for Relapsed Multiple Myeloma Treatments Among Patients and Caregivers in the United States. *Patient Prefer Adherence*. 2022;16:573-85.
30. Hulin C, Hansen T, et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res*. 2017;59:75-84.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Panobinostat. 17. März 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3666/2016-03-17_AM-RL-XII_Panobinostat_D-180_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid. 17. März 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elotuzumab. 1. Dezember 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].

34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 15. Februar 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 15. Februar 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom). 22. März 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom). 5. Dezember 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6198/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason). 20. August 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6794/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-522_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Isatuximab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason), 4. November 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7999/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_D-675_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Daratumumab (neues

Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason). 3. Februar 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8236/2022-02-03_AM-RL-XII_Daratumumab_D-716_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].

41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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): Daratumumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason). 18. März 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8362/2022-03-18_AM-RL-XII_Daratumumab_D-736_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].

42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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): Ixazomib (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason). 21. April 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8442/2022-04-21_AM-RL-XII_Ixazomib_D-753_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].

43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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): Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf (Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason)). 15. September 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8817/2022-09-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-812_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 18.12.2023].

5.7 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	04.01.2024
Stellungnahme zu	Talquetamab/Talvey® Vorgangsnummer 2023-09-15-D-981
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Anwendungsgebiet, auf das sich das Nutzenbewertungsverfahren 2023-09-15-D-981 bezieht, ist Talquetamab (Talvey®) indiziert zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patient:innen, 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^{1,2}. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Talquetamab erfolgte am 15.12.2023 die Veröffentlichung der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)².</p> <p>Bei seiner Bewertung des Zusatznutzens von Talquetamab lässt der G-BA den vom pU dargestellten patientenrelevanten Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) unberücksichtigt. Vor diesem Hintergrund wird die Bewertung des G-BA dem Zusatznutzen von Talquetamab in der vorliegenden Indikation aus Sicht von BMS nicht gerecht.</p> <p>Mit Lenalidomid (Revlimid®), Pomalidomid (Imnovid®), Elotuzumab (Empliciti®) und Idecabtagen vicleucel (Abecma®) vertreibt BMS mehrere relevante Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet des Multiplen Myeloms. Da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie des Multiplen Myeloms von allgemeiner Bedeutung sind, möchte BMS die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Talquetamab Stellung zu nehmen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19	<p>Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Anmerkung von BMS:</p> <p>Der G-BA schließt in seiner Bewertung den Endpunkt PFS nicht ein, obwohl die Progressionsfreiheit neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit als wesentliches Therapieziel im Multiplen Myelom gilt. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich bei diesem Endpunkt in der Indikation Multiples Myelom um einen zentralen Endpunkt, der in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollte.</p> <p>Eine Progression stellt für Patient:innen mit Multiplem Myelom - insbesondere für diejenigen mit fortgeschrittener, refraktärer Erkrankung und damit schlechter Prognose - ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen dar. So bestätigen Patient:innen, dass die Verzögerung der Progression einen positiven psychologischen wie auch körperlich spürbaren Effekt (Symptomverbesserung) hat.³ Ein Progress, auch wenn er vorerst labordiagnostisch identifiziert wurde, zieht im Allgemeinen Endorganschäden und damit einhergehende Symptome nach sich. Insbesondere seien hier die sogenannten CRAB-Kriterien genannt (Calcium, Renal, Anemia, Bone), welche die hauptsächlich auftretenden</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Progressfolgen zusammenfassen. Diese beinhalten osteolytische Knochenerkrankungen mit einhergehenden Schmerzen und/oder Frakturen, Hyperkalzämie mit Folgen wie Übelkeit, Herzrhythmusstörungen, Somnolenz und Koma, sowie myelominduzierte Nierenschädigung aufgrund des akkumulierenden M-Proteins und Anämie als Konsequenz der durch die Knochenmarksinfiltration und weitere pathologische Prozesse gestörten Hämatopoese.⁴ Insofern kann auch ein biochemischer Progress, d.h. ein solcher, der über einen Anstieg des M-Proteins nachgewiesen wird, im fortgeschrittenen Zustand der Erkrankung als Therapieindikation gewertet werden, um dem Auftreten oder zumindest der Verschlechterung der genannten Endorganschäden vorzubeugen und die dadurch bedingte Einschränkung der Lebensqualität der Patient:innen zu vermeiden.⁴ Im gesamten Feld der Onkologie wird das PFS in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen.^{5, 6, 7} Experten der IMWG sowie deutsche Therapiehandbücher bezeichnen das PFS als Endpunkt der Wahl zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie bei fortgeschrittenem, refraktärem Multiplen Myelom.^{4, 7, 8, 9}</p> <p>Bereits eine labordiagnostische Progression weist oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patient:innen mit Multiplem Myelom aus. In einer Metaanalyse von 153 Studien wurde gezeigt, dass beim Multiplen Myelom das PFS mit dem Gesamtüberleben korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben.¹⁰ Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich.¹¹ Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für Patient:innen einher.⁴ Aus Hulin et al. geht hervor, dass jede weitere Krankheitsprogression für die Patient:innen mit einer stärkeren Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit und Depression verbunden ist, insbesondere da sie realisieren, dass nach und nach alle möglichen Therapieregime ausgeschöpft sind, aber die Erkrankung nicht mehr ausreichend kontrolliert wird.¹²</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung des PFS als bewertungsrelevanten Endpunkt in der Indikation des Multiplen Myeloms.</p>	<p>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.</p> <p>Das mediane PFS betrug in der nicht-TCRDT vorbehandelten Kohorte 9,56 Monate und in der TCRDT vorbehandelten Kohorte 5,03 Monate.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum PFS nicht möglich.</p>

Literaturverzeichnis

- ¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/talvey-epar-medicine-overview_en.pdf , online abgerufen am 19.12.2023
- ² https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7005/2023-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Talquetamab_D-981.pdf , online abgerufen am 19.12.2023
- ³ SCHMIDT, U. & JUNG CURT, A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. Market Access & Health Policy, 19-20.
- ⁴ ABEDINPOUR, F., OSTERMANN, H. & FISCHER, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZ FELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- ⁵ DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO). 2013. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid
- ⁶ EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2017. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf, abgerufen am: 19.07.2023.
- ⁷ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>., abgerufen am: 19.12.2023.
- ⁸ ANDERSON K.C., KYLE R.A., et al. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. Leukemia 22(2): 231-239.
- ⁹ STRAKA C. & SCHMIDMAIER A. 2017a. Endpunkte klinischer Studien. MANUAL Multiples Myelom. In: Straka, C.&Dietzfelbinger, H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag.
- ¹⁰ FELIX, J., ARAGAO, F., ALMEIDA, J. M., CALADO, F. J. M., FERREIRA, D., PARREIRA, A. B. S., RODRIGUES, R. & RIJO, J. F. R. 2013. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC Cancer, 13, 122.
- ¹¹ PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. N Engl J Med, 364, 1046-60.
- ¹² HULIN C., HANSEN T., et al. 2017. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. Leuk Res 59: 75-84.

5.8 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	05.01.2024
Stellungnahme zu	Talquetamab (Talvey)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Dezember 2023 eine Nutzenbewertung zu Talquetamab (Talvey) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Talquetamab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Personen 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. Der primäre Endpunkt der herangezogenen einarmigen Studie, das Gesamtansprechen, wird lediglich ergänzend vom G-BA dargestellt, progressionsfreies Überleben und weitere Morbiditätsendpunkte werde nicht berücksichtigt. Der G-BA stellt in der zusammenfassenden Darstellung die Ergebnisse lediglich deskriptiv dar.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>
<p>Relevante Teile der Zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA die relevanten Endpunkte Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens sowie die MRD-Negativität nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Die Endpunkte Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens basieren auf laborparametrischen, hämatologischen und radiologischen Befunden ohne Symptombefund. Sie werden daher als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p> <p>Der Endpunkt MRD-Negativität wird zur Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Es handelt sich hierbei um einen asymptomatischen Befund, welcher auf Laborparametern basiert. Dieser ist nicht unmittelbar patientenrelevant.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.9 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) und der German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)

Datum	5. Januar 2024
Stellungnahme zu	Talquetamab
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom</i> <i>GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Talquetamab (Talveyi®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Multiplen Myelom und das zweite Verfahren zu einem bispezifischen Antikörper. Es ist zugelassen als Monotherapie für Patientinnen und Patienten (Pat.), die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde der Bericht vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Talquetamab handelt es sich um einen bispezifischen Antikörper mit gegen GPRC5D und CD3 gerichteter Spezifität. • Aufgrund des Orphan-Drug-Status wird vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Standard ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Allgemeinzustandes und relevanter Komorbiditäten. 						G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	-	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA																				
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																			
-	-	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	-																			

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische Phase I/II-Studie MonumenTAL-1 mit unterschiedlichen Kohorten in Bezug auf die Applikation (intravenös/subkutan) und Dosierungen. • Talquetamab führte zu einer Ansprechrate von >70%, mehr als 50% der Pat. erreichten eine sehr gute partielle Remission. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 9,6 Monaten, der Median der Gesamtüberlebenszeit war zum Datenschnitt nicht erreicht. • Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei etwa 80% der Pat. auf. Im Vordergrund standen hämatologische Toxizität, Cytokine-Release-Syndrom und Nebenwirkungen von Haut, Schleimhäuten und Nägeln sowie eine Beeinträchtigung des Geschmackssinns. • Talquetamab wird als Monotherapie appliziert. <p>Talquetamab gehört zu der neuen Gruppe zielgerichteter Immuntherapeutika (bispezifische Antikörper, CAR-T Zellen), die bei Pat. mit triple-refraktärem Multiplen Myelom bisher unerreichte Remissionsraten und Ansprechtiefen erreichen. Aufgrund des Fehlens von Daten vergleichender Studien ist ein Zusatznutzen nicht quantifizierbar.</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion.</p> <p>Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1-3]. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Das Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Therapielinien ist noch inhomogener aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufe, u. a. bedingt durch den Zugewinn zusätzlicher genetischer Aberrationen, unterschiedliches Ansprechen auf frühere Therapielinien, mögliche Folgeerscheinungen der Erstlinientherapie und den vielfältigen Wandel der Erst- und Zweitlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Pat., die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Pat., die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit gleich mehreren der neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden.</p> <p>Pat., die gegen einen Anti-CD38 Antikörper, einen Proteasominhibitor und einen Immunmodulator refraktär waren, haben eine schlechte Prognose. In Studien aus den letzten Jahren lag die mediane Überlebenszeit von Pat., die bereits mit einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden oder refraktär gegenüber diesen Therapien waren, zwischen 12-15 Monaten [1-3]. Es besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Patientengruppe. Optionen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - neue Arzneimittel (alphabetische Reihenfolge): Carfilzomib, Ciltacabtagen Autoleucel, Daratumumab, Elotuzumab, Idecabtagen Vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Panobinostat, Pomalidomid, Selinexor, Talquetamab, Teclistamab, Venetoclax/Bortezomib (Off-Label-Use); - erneuter Einsatz von immunmodulierenden Substanzen, Proteasom-Inhibitoren und/oder Anti-CD38-Antikörpern, präferenziell ein anderes Präparat; 	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>- konventionelle Zytostatika (alphabetische Reihenfolge): Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin, Melflufen und Melphalan sowie im Off-Label-Use Cisplatin / Etoposid unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen erwogen werden.</p> <p>Als bispezifischer Antikörper bindet mit dem Fab-Arm an GPRC5D (G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D) und mit dem anderen Arm an die Untereinheit CD3 des T-Zellrezeptors (TCR). GPRC5D ist ein sog. Orphan-Rezeptor mit bisher unbekannter Funktion. GPRC5D wird auf physiologischen Plasmazellen und auf malignen Plasmazellen von Pat. mit Multiplem Myelom exprimiert. Talquetamab ist ein bispezifischer Antikörper, der mit dem einen Fab-Arm an die Untereinheit CD3 des T-Zell-Rezeptors (T Cell Receptor, TCR) auf der T-Zelle, mit dem anderen Arm an die extrazellulären Anteile von BCMA bindet. Die zugelassene Dosierung liegt bei 0,4 mg/kg KG bei wöchentlicher oder bei 0,8 mg/kg KG bei zweiwöchentlicher Applikation.</p> <p>Daten aus der Zulassungsstudie von Talquetamab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Talquetamab beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom</p> <table border="1" data-bbox="165 975 1361 1225"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>VGPR²</th> <th>PFÜ³</th> <th>ÜL⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MonumentAL-1 [4, Dossier]</td> <td>nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK⁵</td> <td>-</td> <td>Talquetamab</td> <td>288</td> <td>60,1⁶</td> <td>9,56</td> <td>n.e.⁷</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Pat.; ² VGPR – sehr gutes partielles Ansprechen; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ ÜL - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ PI – Proteasom-Inhibitor, IMiD – Immunmodulator; Anti-CD38 AK – Anti-CD38-Antikörper ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ n.e. – nicht erreicht;</p>	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	VGPR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴	MonumentAL-1 [4, Dossier]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK ⁵	-	Talquetamab	288	60,1 ⁶	9,56	n.e. ⁷	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	VGPR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴										
MonumentAL-1 [4, Dossier]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK ⁵	-	Talquetamab	288	60,1 ⁶	9,56	n.e. ⁷										

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Talquetamab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und aufgrund des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der in Kapitel 3 (Stand des Wissens) aufgeführten Arzneimittel.</p>	<p>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.</p> <p>Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der 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).</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale Phase-I/II-Studie MonumentAL-1. In dieser Studie wurden Pat. intravenös oder subkutan mit unterschiedlichen Dosierungen von Talquetamab behandelt.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Datenschnitt für die Nutzenbewertung war der 16. Januar 2023.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Patientenrelevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median der Gesamtüberlebenszeit in MonumentAL-1 war beim Datenschnitt nicht erreicht. Die Rate überlebender Pat. nach 24 Monaten lag etwas oberhalb von 50%.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Remissionsrate</p> <p>Die Gesamtansprechrage war primärer Endpunkt der Phase-II-Studie. Sie betrug 72,9%. In der weiteren Analyse erreichten 60,1% der Pat. ein sehr gutes partielles oder besseres Ansprechen (VGPR). Bei 30,2% der Pat. wurde eine MRD-Negativität (Schwellenwert $<10^{-5}$) erreicht.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Remissionsrate</p> <p>Die Gesamtansprechrage war primärer Endpunkt der Phase-II-Studie. Sie betrug 72,9%. In der weiteren Analyse erreichten 60,1% der Pat. ein sehr gutes partielles oder besseres Ansprechen (VGPR). Bei 30,2% der Pat. wurde eine MRD-Negativität (Schwellenwert $<10^{-5}$) erreicht.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Phase-II-Studie. Talquetamab führte in der Gesamtstudie zu einer medianen, progressionsfreien Überlebenszeit von 9,56 Monaten. 4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in MajesTEC-1 mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Auswertungen sind deskriptiv und beschränken sich auf den intraindividuellen Vergleich gegenüber der Baseline. Hinweise auf Verbesserung von Parametern der Lebensqualität im Therapieverlauf zeigten sich bei der Rollenfunktion sowie der emotionalen, der physischen, kognitiven und der sozialen Funktion.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 77,8% der Sicherheitspopulation Pat. auf. Eine Übersicht gibt die Primärpublikation.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Table 2. Adverse Events.*

Event	Subcutaneous Talquetamab, 405 µg Weekly (N=30)		Subcutaneous Talquetamab, 800 µg Every 2 Wk (N=44)		Intravenous Talquetamab, All Doses (N=10)
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade
	<i>number of patients (percent)</i>				
Any adverse event	30 (100)	26 (87)	44 (100)	38 (86)	102 (100)
Hematologic event					
Anemia	18 (60)	9 (30)	19 (43)	10 (23)	59 (58)
Neutropenia	20 (67)	18 (60)	16 (36)	14 (32)	48 (47)
Lymphopenia	12 (40)	12 (40)	17 (39)	17 (39)	53 (52)
Thrombocytopenia	11 (37)	7 (23)	10 (23)	5 (11)	36 (35)
Leukopenia	12 (40)	9 (30)	8 (18)	6 (14)	38 (37)
Nonhematologic event					
Cytokine release syndrome	23 (77)	1 (3)	35 (80)	0	50 (49)
Skin-related event†	20 (67)	0	31 (70)	1 (2)	24 (24)
Dysgeusia	19 (63)	NA	25 (57)	NA	38 (37)
Fatigue	10 (33)	1 (3)	12 (27)	0	37 (36)
Nail-related event‡	17 (57)	0	12 (27)	1 (2)	20 (20)
Pyrexia	10 (33)	0	8 (18)	0	32 (31)
Headache	6 (20)	0	11 (25)	0	35 (34)
Rash-related event§	14 (47)	0	13 (30)	7 (16)	15 (15)
Diarrhea	9 (30)	0	7 (16)	0	29 (28)
Cough	6 (20)	0	5 (11)	0	36 (35)
Dry mouth	9 (30)	0	25 (57)	0	7 (7)
Nausea	9 (30)	0	7 (16)	0	23 (23)
Arthralgia	7 (23)	0	4 (9)	0	33 (32)
Decreased weight	9 (30)	0	14 (32)	1 (2)	12 (12)
Increased alanine aminotransferase	6 (20)	1 (3)	13 (30)	3 (7)	13 (13)
Increased aspartate aminotransferase	3 (10)	0	15 (34)	3 (7)	14 (14)
Back pain	3 (10)	0	9 (20)	0	22 (22)
Hypophosphatemia	8 (27)	5 (17)	8 (18)	3 (7)	19 (19)
Dysphagia	11 (37)	0	12 (27)	0	5 (5)
Decreased appetite	6 (20)	1 (3)	9 (20)	0	15 (15)
Constipation	2 (7)	0	6 (14)	0	18 (18)
Increased γ-glutamyltransferase	6 (20)	1 (3)	10 (23)	3 (7)	14 (14)

* Listed are adverse events of any grade that were reported in at least 15% of the patients. NA denotes not available.

† Skin-related adverse events included asteatotic eczema, dry skin, eczema, pruritus, exfoliation, fissures, hyperpigmentation, less toxic effects, and ulcers.

‡ Nail-related adverse events included nail-bed disorder, discoloration, disorders, dystrophy, hypertrophy, ridging, onycholysis, and onychomadesis.

Zusammen

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die häufigsten Nebenwirkungen waren hämatologisch: Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. Ein Cytokine-Release-Syndrom aller Schweregrade trat bei 77-80%% der Pat. auf, bei lediglich 3% im Schweregrad 3. Weitere, häufige und reversible Nebenwirkungen betreffen die Haut (67-70%), Nägel und Geschmackssinn (57-63%).	
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er enthält keine Vorschläge zur Festlegung des Zusatznutzens.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich keine Konsequenzen.
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Die Gabe von Talquetamab erfolgt als Monotherapie.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Talquetamab ist der zweite bispezifische Antikörper zur Therapie des rezidierten/refraktären MM, der für die EU zugelassen wurde. Eine Besonderheit ist die Bindung an GPRC5D. Die Funktion dieses Rezeptors ist unklar, insbesondere ist bisher keine spezifische Funktion im Immunsystems beschrieben worden. Das Patientenkollektiv der Zulassungsstudie MonumentAL-1 entspricht dem, was wir zunehmend in den Praxen und Ambulanzen sehen: Pat., die nicht mehr auf Proteasom-Inhibitoren, immunmodulatorische Substanzen (Lenalidomid) und Daratumumab ansprechen. Diese Pat. haben eine ungünstige Prognose, hier besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf.</p> <p>Hinzu kommt, dass durch die zunehmende Anzahl an gegen BCMA-gerichteten Therapien (Ciltacaptagen autoleucel, Idecabtagen vicleucel, Elranatamab, Teclistamab und Belantamab Mafodotin) ein hoher Bedarf an therapeutischen Optionen nach einer solchen Therapie bestehen wird. Hier sind Medikamente, die sich gegen ein anderes Ziel auf der Myelomzelle richten, von besonderer Bedeutung.</p> <p>Zu diskutieren in der frühen Nutzenbewertung von Talquetamab sind vor allem:</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Die Gesamtansprechrates liegt bei über 60%, mehr als die Hälfte der Pat. erreicht mindestens eine sehr gute partielle Remission (VGPR). Diese Daten liegen weit oberhalb der Ansprechrates der</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Talvey mit dem Wirkstoff Talquetamab.</p> <p>Talquetamab wurde zugelassen als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem 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.</p> <p>Für die Nutzenbewertung liegen Daten der zulassungsbegründenden, einarmigen, multizentrischen Phase-I/II-Studie MonumentAL-1 vor.</p> <p>Zur Studie MonumentAL-1 hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Mortalität, Morbidität,</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>meisten anderen Therapieoptionen in dieser Behandlungssituation und etwa im Bereich von Teclistamab.</p> <p><u>Vergleich mit anderen Arzneimitteln in dieser Behandlungssituation</u></p> <p>Der pU legt keine Daten zum Vergleich von Talquetamab mit anderen Arzneimitteln vor. Aus unserer Sicht geeignet wäre ein Vergleich mit Daten aus LocoMMotion, einer internationalen, prospektiven Beobachtungsstudie bei Pat. mit Multiplem Myelom mit intensiver Beteiligung deutscher Zentren. Aufgenommen in LocoMMotion wurden Pat. nach mindestens 3 Vortherapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers. Zu diesem Zeitpunkt standen weder CAR T-Zellen noch bispezifische Antikörper zur Verfügung. Diese Daten waren zwar vom G-BA im Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Ciltacabtagen Autoleucel nicht für die Bewertung des Zusatznutzens akzeptiert worden, sie bieten aber eine auch für den deutschen Versorgungsstand akzeptable Vergleichskohorte.</p> <p>Selbstverständlich bietet sich ein Vergleich mit MajesTEC-1, der Zulassungsstudie von Teclistamab an [5]. Hier standen vor allem die schweren Infektionen aufgrund der nachhaltigen Immunsuppression im Vordergrund der unerwünschten Ereignisse. Die Rate an Infektionen, v.a. schweren Infektionen, ist nach Talquetamab-Therapie deutlich geringer als nach BCMA-gerichteter Therapie (z.B. Teclistamab, Elranatamab) aufgrund einer geringeren Depletion an B-Zellen. Unter Talquetamab dominieren neben der hämatologischen Toxizität reversible Nebenwirkungen der Haut, der Schleimhäute, der Finger- und Zehennägel sowie Geschmacksstörungen. Diese können die Lebensqualität der Pat. beeinträchtigen, differenzierte Daten hierzu fehlen im Dossier.</p>	<p>Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign ermöglichen diese Daten jedoch keine vergleichende Bewertung.</p> <p>In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum entspricht der zielgerichteten Immuntherapie, sowohl bei den CAR-T-Zellen als auch bei den bispezifischen Antikörpern. Eine erhöhte nicht progressionsassoziierte Todesfallrate, wie bei BCMA gerichteten Therapien beobachtet, zeigt sich unter Talquetamab nicht</p> <p><u>Weitere Daten</u></p> <p>Daten direkt vergleichender Studien zu Talquetamab stehen aus. Auch Daten indirekter Vergleiche fehlen [6].</p> <p>Talquetamab ist eine hoch wirksame Ergänzung der Therapie von Pat. mit rezidiviertem / refraktärem MM nach mindestens 3 Vortherapien. Aufgrund des Fehlens von Daten vergleichender Studien ist ein Zusatznutzen weder nachweis- noch quantifizierbar.</p>	

Literaturverzeichnis

1. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-035OL%20KF.html>
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
3. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al.: Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 32:309-322, 2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.11.014](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014)
4. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG et al.: Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. N Engl Med 387:2232-2244, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2204591](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204591)
5. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N et al.: Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl Med 387:495-505, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2203478](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203478)
6. Mateos MV, Chari A, Usmani SZ et al.: Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of APOLLO, POLLUX, CASTOR, and EQUULEUS Clinical Trials in Patients With Triple-class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 23:385-393, 2023. DOI: [10.1016/j.clml.2023.02.006](https://doi.org/10.1016/j.clml.2023.02.006)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Talquetamab (D-981)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 22. Januar 2024

von 10:00 Uhr bis 10:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Sindern

Frau Dr. Huschens

Herr Frosien

Herr Dr. Falter

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)**

Herr Prof. Dr. Einsele

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldeter Teilnehmender für die **German speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (entschuldigt)

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel

Frau Dr. Floßmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Herzberg (nicht zugeschaltet)

Frau Kauffmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Adad

Frau Zader

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Frau Dr. Kellershohn

Frau Dr. Riplinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Steinbach-Büchert

Herr Strangl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Kähm

Frau Dr. Hoppe

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA! Wir haben Montag, Anhörungstag. Wir beginnen heute mit Talquetamab, einem Orphan, eingesetzt beim multiplen Myelom in der vierten Therapielinie. Basis der heutigen Anhörung ist die Nutzenbewertung des G-BA vom 15. Dezember 2023. Zu der haben Stellungnahmen abgegeben der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gemeinsam mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und der GMMG, als pharmazeutische Unternehmen AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmith Kline, Pfizer und Roche sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, damit das im Wortprotokoll dokumentiert ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Dr. Sindern, Frau Dr. Huschens, Herr Frosien und Herr Dr. Falter zugeschaltet, für die DSMM Herr Professor Dr. Einsele, für die DGHO Frau Professor Dr. Weisel, für den vfa Herr Dr. Rasch, für Amgen Frau Dr. Ertel und Frau Dr. Floßmann, für Pfizer Frau Kauffmann – Frau Dr. Herzberg ist nicht eingeloggt –, für Glaxo Frau Adad und Frau Zader, für Roche Frau Dr. Kellershohn und Frau Dr. Riplinger, für AbbVie Frau Steinbach-Büchert und Herr Strangl sowie für Bristol Frau Dr. Kähm und Frau Dr. Hoppe.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Ich nehme an, Sie machen das, Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich danke für die Möglichkeit der einleitenden Worte. Wir können gewissermaßen direkt an die Anhörung vor zwei Wochen anknüpfen. Denn Talquetamab ist wie Teclistamab ein bispezifischer Antikörper, der für Patienten mit mindestens drei Vortherapien bei multiplem Myelom zugelassen ist. Wie bereits in der letzten Anhörung sind Frau Dr. Susanne Huschens und Herr Markus Frosien aus der Abteilung Marktzugang hier. In der Medizinabteilung ist Herr Dr. Friedrich Falter verantwortlich für Talquetamab. Mein Name ist Jörn Sindern. Ich leite bei Janssen die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang.

Aus der Anhörung vor zwei Wochen möchte ich ein Wort von Professor Goldschmidt aufgreifen, der davon gesprochen hat, dass mit Talquetamab eine neue Tür geöffnet wird. Der Schlüssel zu der neuen Tür – um im Bild zu bleiben – ist das neue Zielantigen GPRC5D, über das Talquetamab an die Tumorzellen bindet. Darin ist Talquetamab einzigartig und unterscheidet sich von den zugelassenen anderen nichtspezifischen Antikörper- und CAR-T-Zell-Therapien, die alle BCMA-gerichtet sind. Durch diese Sonderstellung von Talquetamab innerhalb der neuen Immuntherapien ergibt sich Flexibilität für die Therapiesequenz. Wie die Studie MonumenTAL-1 zeigt, kann Talquetamab wirksam sein, wenn bereits neue BCMA-gerichtete Therapien angewendet wurden, oder es kann vor BCMA-gerichteten Wirkstoffen eingesetzt werden, womit die Option einer BCMA-gerichteten Therapie für eine nachfolgende Linie weiter zur Verfügung steht.

In der Zulassungsstudie MonumenTAL-1 wurden zwei Kohorten untersucht. In der einen Kohorte haben die Patienten zusätzlich zu den mindestens drei vorherigen Therapielinien bereits eine CAR-T-Zell-Therapie oder einen bispezifischen Antikörper erhalten, die zusammengefasst als T-Zell-Redirektionstherapie bezeichnet werden. Das waren weitgehend Therapien mit dem Zielantigen BCMA. In beiden Kohorten hat Talquetamab zu einer Ansprechrate geführt, die für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet mit der bisherigen Standardtherapie nicht erreicht wurde. Fast 73 Prozent der Patienten ohne vorherige T-Zell-Redirektionstherapie hatten ein Ansprechen erreicht bzw. 58 Prozent der Patienten mit vorheriger T-Zell-Redirektionstherapie. Diese Zahlen sind in derselben Größenordnung wie bei den CAR-T-Zell-Therapien oder bei Teclistamab.

Das Nebenwirkungsprofil von Talquetamab umfasst Ereignisse, die spezifisch für das Target GPRC5D sind. Hier sind zum einen nagel- und hautgezogene Nebenwirkungen und zum anderen Geschmacks- und Schluckstörungen zu nennen. Ereignisse in der SOC-Erkrankung der Haut traten in der Studie bei über 80 Prozent der Patienten auf. In den allermeisten Fällen war der Schweregrad gering. Die Geschmacksstörungen sind innerhalb der SOC-Erkrankung des Nervensystems die häufigsten Ereignisse. Über drei Viertel der Patienten sind davon betroffen. Jedoch waren in der Studie MonumentAL-1 nagel- und hautbezogene Nebenwirkungen bzw. Geschmacksstörungen jeweils nur für etwa 1 Prozent der Patienten der Grund für einen Abbruch der Therapie. Über alle Nebenwirkungen summiert, wurde die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei etwa sechseinhalb Prozent der Patienten abgebrochen. Das spricht dafür, dass man das Nebenwirkungsprofil insgesamt als klinisch handhabbar ansehen kann.

Da es sich bei der MonumentAL-1 um die Studie handelt, in der erste Erfahrungen an erkrankten Patienten gemacht wurden, ist das Design komplex. Denn die zuerst generierten Daten wurden genutzt, um Informationen für spätere Teile derselben Studie zu gewinnen. Wir sind auf das Design in der schriftlichen Stellungnahme eingegangen und haben dort das Schaubild nochmals überarbeitet, um zu erläutern, wie die Teile, Phasen und Kohorten in der Studie MonumentAL-1 zusammengehören. Alle Patienten in der Auswertung haben eine der beiden zulassungskonformen Dosierungen erhalten. Bei den Patienten mit vorheriger T-Zell-Redirektionstherapie war ein Zuschnitt erforderlich, um die zulassungskonforme Refraktärität auf die Vortherapie sicherzustellen. Am Ende ergeben sich die beiden für die Nutzenbewertung relevanten Kohorten von 288 Patientinnen und Patienten ohne vorherige T-Zell-Redirektionstherapie bzw. 31 mit einer vorherigen T-Zell-Redirektionstherapie. Wir hoffen, wir konnten mit der schriftlichen Stellungnahme die in der Nutzenbewertung aufgeworfenen Fragen beantworten. Wir sind im Detail auf die Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben eingegangen und haben zusätzliche Auswertungen von MMRM-Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten EORTC QLQ-C30 und PGI-S eingereicht.

Zusammenfassend zeigen die Daten ein schnelles, tiefes und lang anhaltendes Ansprechen, das mit den bisherigen etablierten Therapieoptionen im Anwendungsgebiet bei Patientinnen und Patienten mit oftmals multiplen Resistenzen nur selten erreicht werden konnte. Dabei kann Talquetamab dank des neuen Zielantigens GPRC5D auch dann wirksam sein, wenn nach den etablierten Optionen schon BCMA-orientierte Therapien eingesetzt wurden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Frau Professor Weisel und Herrn Professor Einsele. Wir haben auch eine Kritik der EMA gesehen. Nach deren Einschätzung war die Studienpopulation tendenziell zu jung und zu fit im Vergleich zum Normpatienten. Wie schätzen Sie das Nebenwirkungsprofil im klinischen Versorgungskontext ein? Wie gut sind die Nebenwirkungen behandelbar? Herr Sindern ist darauf eingegangen. – Frau Professor Weisel, Sie haben sich als Erste gemeldet.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Vielen Dank. – In der Tat ist die Studienpopulation, die untersucht wurde, eher typisch für eine Phase-I-Studie, die extendiert wurde. In der Phase I hat man Patienten, die meistens ein bisschen besser ausgewählt sind als in der breiten Phase-III-Studie. Nichtsdestotrotz wurde extendiert. Wir hatten sehr früh die Möglichkeit, selbst Erfahrungen zu sammeln. Insgesamt ist das aus meiner Sicht eine Substanz, die unter entsprechender Überwachung der typischen Myelompopulation, auch der älteren Population, zur Verfügung gestellt werden kann und in Zukunft auch wird und sollte. Allerdings ist es so, dass vor allen Dingen die typische Geschmacksstörung, die die Patienten erleiden, sehr häufig ist. Fast jeder meiner Patienten hat in irgendeiner Form diese Nebenwirkung beschreiben können. Das ist für den Patienten oder die Patientin sicherlich das Evidenteste, auch die Einschränkung dadurch. Wir haben mit der Zeit und im Austausch mit den internationalen Kolleginnen und Kollegen gelernt, dass man durch Modifikation des Schemas, indem man das

Applikationsintervall erweitert, dem begegnen kann, vor allem, wenn die Remission erreicht ist. Da bedurfte es einer gewissen Lernkurve.

Zusammenfassend würde ich sagen: absolut anwendbar auch auf ältere und alte Patienten, natürlich nicht bei allen Patienten. Bei schwer komorbiden Patienten ist es problematisch. Es gibt ein gutes Supportivmanagement, aber wir sind schon einer relevanten Nebenwirkung begegnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Einsele, bitte.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Ich würde mich den Ausführungen von Frau Weisel gerne anschließen wollen, vielleicht noch kurz ergänzen. Man hat in diese Studie Patienten eingeschlossen – das ist auch angesprochen worden –, die bereits mit BCMA-gerichteten Therapien vorbehandelt waren. Das heißt, es waren Patienten, die zum Teil schon CAR-T-Zellen bekommen haben, andere bispezifische Antikörper. Darin unterscheidet sich diese Studie zum Beispiel von der Studie mit dem Teclistamab, die vor zehn Tagen besprochen worden ist. Das heißt natürlich auch, dass die Patienten stärker vorbehandelt waren als die Patienten, die wir zu Teclistamab diskutiert haben.

Was ist der Vorteil dieser Therapie? Wir haben inzwischen Immunkonjugate, wir haben bispezifische Antikörper, wir haben CAR-T-Zellen, die das BCMA als Zielmolekül adressieren. Man sieht inzwischen leider auch, wie das bei den meisten Immuntherapien ist, dass die Myelomzelle, die genetisch instabil ist, irgendwo lernt, mit diesem Angriff auf ein Antigen umzugehen. Das heißt, wir sehen Antigenverluste. Daher ist es wichtig, dass man zusätzlich zu den BCMA-gerichteten Immuntherapien weitere Immuntherapien verfügbar hat, die gerade bei Patienten, die auf BCMA-gerichtete Therapien nicht mehr ansprechen, noch ansprechen können. Man sieht zum Beispiel bei Patienten, die mit BCMA-gerichteten CAR-T-Zellen behandelt werden, bis zu 10 Prozent Antigenverlust. Man sieht bei den bispezifischen Antikörpern sogar noch höhere Prozentsätze als Antigenverlust. Das heißt, wir brauchen neue Target-Antigene. Daher ist es eine neue Substanz für den Einsatz beim Patienten.

Vielleicht noch zu den Nebenwirkungen. Wir haben bisher sehr wenige Patienten gesehen, die aufgrund der Nebenwirkungen die Therapie abgebrochen haben. Frau Weisel hat darauf hingewiesen. Wir wissen inzwischen, wenn man die Dosis der Substanz modifiziert, wenn man die Intervalle zwischen den Applikationen verlängert, kann man diese Nebenwirkungen deutlich reduzieren. Wir haben hier lokal eine ganze Reihe von Strategien, indem man lokale, topische Behandlung anbietet, womit man diese Nebenwirkungen, auch den Geschmacksverlust oder die Veränderung des Geschmacks, deutlich modifizieren kann. Wir haben natürlich auch gelernt, mit diesen Nebenwirkungen umzugehen. Ich glaube, dass wir es inzwischen schaffen, die Nebenwirkungen – die Rate des Abbruchs aufgrund von Nebenwirkungen liegt bei 1 Prozent – für die Patienten erträglich zu gestalten und sicherzustellen, dass die Patienten diese Therapie längerfristig durchhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Einsele. – Ich schaue in die Runde: Fragen? – Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Meine Frage richtet sich an den pU. Vor zwei Wochen hatten wir die mündliche Anhörung zu Teclistamab. Da haben wir über Verzögerung bei der Verfügbarkeit der direkt vergleichenden Daten gesprochen. Wann werden erste Ergebnisse aus der MonumenTAL-3 vorliegen, und wann rechnen Sie mit der Zulassung der Kombinationstherapie mit Talquetamab?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Pitura. – Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen): Wir erwarten derzeit Daten zur MonumenTAL-3-Studie zwischen 2026 und 2027. Sie können den Zulassungsunterlagen entnehmen, dass diese Daten der EMA vorzulegen sind. Das ist der Rahmen, in dem wir Stand heute mit der Zulassung rechnen. Ich möchte wie bei anderen Myelomstudien – Sie haben die Anhörung vor zwei Wochen

angesprochen – einschränkend hinzufügen, dass sich die relevanten Ereignisse langsam akkumulieren. Das liegt auch daran, dass immer öfter auch bei frühen Datenschnitten angestrebt wird, dass belastbare Daten zum Gesamtüberleben vorliegen. Dadurch können sich die Datenschnitte verzögern und werden dementsprechend von der Verbesserung der Versorgung beeinflusst. Die MonumentAL-3-Studie – Sie werden das wissen – evaluiert Patienten mit mindestens einer Vortherapie. Es ist eine gute Nachricht für die Patientinnen und Patienten, dass sich die Versorgung verbessert. Mit Blick auf die Datenverfügbarkeit benötigt das aber mehr Geduld. Die Annahmen in den Auslesezeitpunkten überholen sich dadurch immer wieder.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Frosien. – Frau Pitura, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

(Frau Pitura: Vielen Dank!)

Frau Rabe, bitte.

Frau Rabe: Guten Tag! Ich habe zwei Fragen zu den nachgereichten MMRM-Analysen für die PRO-Instrumente. Die erste Frage betrifft die Kohorte B, die Personen einschloss, die eine T-Zell-Redirektionstherapie erhalten haben. Hier liegen ausschließlich Daten für Zyklus 1 Tag 1 vor. Bei Zyklus 1 Tag 1 handelt es sich um die erste Behandlungsdosis von Talquetamab. Gemäß Studienprotokoll erhielten alle eingeschlossenen Personen eine Step-up-Dosis im Abstand von zwei bis vier Tagen vor Zyklus 1. Können Sie hierzu bitte ausführen und erläutern? Denn für alle nachfolgenden Zyklen liegt der Rücklauf unter 70 Prozent. Das betrifft sowohl die Symptome als auch die Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie den PGI-S.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Huschens.

Frau Dr. Huschens (Janssen): Wenn ich Sie richtig verstanden habe, beziehen Sie sich ausschließlich auf die Kohorte B und dass Daten nur in Zyklus 1 vorliegen. Bei der gesamten Studie sind die Rücklaufquoten insgesamt relativ niedrig. Deshalb haben wir bei den MMRM-Analysen auch nur Change from Baseline bis Zyklus 3 berechnet. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rabe.

Frau Rabe: Vielen Dank. – Noch nicht richtig. Hintergrund ist, dass wir uns fragen, inwiefern die Daten für die Kohorte B sinnvoll interpretiert werden können, da Zyklus 1 Tag 1 gemäß den Studienunterlagen der erste Tag der Dosis von Talquetamab bei einer Zykluslänge von 28 Tagen ist. Daher interessiert uns, wie die Step-up-Dosis gegeben wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Huschens.

Frau Dr. Huschens (Janssen): Die PRO-Erhebungen werden immer mit Tag 1 entsprechend angewendet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rabe.

Frau Rabe: Aussagen zur Step-up-Dosis können Sie nicht machen, die im Abstand von zwei bis vier Tagen gegeben wurde?

Frau Dr. Huschens (Janssen): Für alle PRO-Erhebungen sind die Erhebungszeitpunkte die gleichen, unabhängig von der Kohorte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rabe.

Frau Rabe: Okay, vielen Dank an dieser Stelle. – In meiner zweiten Frage geht es um die Datenaufbereitung der nachgereichten Zusatzanalysen. Sie unterscheiden sich sehr zum originären Studienbericht. Können Sie die SAS-Outputs für die nachgereichten MMRM-Analysen aufbereiten bzw. nachreichen? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Huschens. – Das wird nachgereicht, danke schön. – Frau Rabe, sind Ihre Fragen beantwortet? – Frau Wernecke, Sie hatten eine Nachfrage zur Antwort von Herrn Frosien.

Frau Wernecke: Ich habe eine Nachfrage zu den geplanten Studien zu Talquetamab. Sind auch für die Monotherapie, wie wir sie jetzt im Anwendungsgebiet haben, in dieser Therapielinie vergleichende Studien oder Ähnliches geplant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer macht das? – Herr Frosien wieder.

Herr Frosien (Janssen): Derzeit läuft keine Studie zu Talquetamab in der Monotherapie. Mit der MonumenTAL-5-Studie lief eine RCT mit Talquetamab als Monotherapie. Sie lief gegenüber Belantamab bei Patienten mit mindestens vier Vortherapien. Diese Studie wurde allerdings gestoppt, nachdem die FDA-Zulassung von Belantamab in dieser Indikation zurückgenommen wurde. Das klinische Entwicklungsprogramm von Talquetamab – das möchte ich hinzufügen – ist noch nicht abgeschlossen. Es werden noch weitere Studien mit Talquetamab sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie geprüft. Derzeit kann ich noch keine Details mitteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Frosien. – Frau Wernecke, mehr bekommen wir nicht heraus. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Wie ordnen die Kliniker diesen bispezifischen Antikörper im Therapiealgorithmus ein, gerade im Vergleich zu den anderen Immuntherapien? Es gibt zwei CAR-T-Zellen und andere bispezifische Antikörper. Wie entscheiden Sie in einem konkreten Fall, was Sie davon einsetzen, gerade angesichts der Tatsache, dass es keine direkt vergleichenden Studien gibt, und auch angesichts der Tatsache, dass bei diesem Produkt das von den Infektionen her anscheinend günstiger verlief und keine progressionsassoziierten Todesfälle aufgetreten sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Herr Einsele hat mit dem Kopf genickt. Bitte, Herr Professor Einsele.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Vielen Dank. – Ich hatte in meinen ersten Ausführungen schon angesprochen, dass wir – das ist bei allen bispezifischen Antikörpern und CAR-T-Zellen bekannt –, einen Antigenverlust sehen. Das heißt, wir sehen, dass das Zielantigen eines bispezifischen Antikörpers oder einer CAR-T-Zelle nicht mehr auf der Tumorzelle exprimiert wird. Es ist wichtig, dass wir zusätzliche Möglichkeiten haben, die eben nicht BCMA-gerichtet sind. Von daher kommt Talquetamab sozusagen nach BCMA, aber möglicherweise eben auch vor BCMA infrage, weil wir ein anderes Target-Antigen angehen. Es ist einfach eine Erweiterung des therapeutischen Arsenal, das wir haben. Sie haben zu Recht angesprochen, Frau Holtkamp, dass die Infektionsrate relativ gering ist. Wir haben bei dem Talquetamab tatsächlich die Situation, dass insgesamt weniger B-Zellen depletiert werden als zum Beispiel bei anderen bispezifischen Antikörpern oder CAR-T-Zellen. Das wirkt sich positiv auf die Infektionsrate aus. Wir haben hier eine zusätzliche Option. Wir besprechen mit den Patienten die Vor- und Nachteile von BCMA- oder GPRC5D-gerichteten Therapien und wählen das Talquetamab teils vor BCMA, teils nach BCMA. Insgesamt ist es eine Erweiterung des therapeutischen Arsenal für unsere Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Einsele. – Frau Professor Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Vielen Dank. – Dem kann ich absolut zustimmen. Vielleicht, Frau Holtkamp, ist es für uns, wie Herr Einsele schon sagte, wirklich schwierig. Wir haben im Moment fünf Säulen der Myelomtherapie: Proteasom-Inhibition, Immunmodulation, Anti-CD38, die große vierte Säule Anti-BCMA. Dann kommt jetzt die fünfte kleinere Säule mit dem G-Protein-gekoppelten Rezeptor. Wenn wir einen Patienten haben, der die drei ersten Säulen hinter sich hat, Triple-Class-exponiert, gehen die Augen hin: Welche gegen BCMA-gerichtete Therapie wählen wir bei dem Gros der Patienten aus? Wenn das nicht wirkt oder nicht infrage

kommt, geht quasi die fünfte Säule auf. Man hat manchmal die Situation, dass man Patienten hat, bei denen man denkt: Wenn ich den eingefangen bekomme, kann er in Zukunft eine CAR-T-Zelle bekommen. Dann wird man nicht das gleiche Zielantigen nehmen, sondern man wird dann das Talquetamab nehmen, um ihm die Option Anti-BCMA, CAR-T noch offenzulassen. Umgekehrt kann es manchmal sein, es gibt Myelompatientinnen und -patienten, die in ihrer Geschichte schon viele, teilweise intensivmedizinisch zu betreuende Infektionen hatten, schwerwiegendste Infektionen, vielleicht pulmonal, von der Lunge her wirklich schlecht dastehen. Dann würde man gerade in den Wintermonaten eher zu Talquetamab greifen als zu Teclistamab, wenn man die Auswahl hat, und das mit dem Patienten besprechen. Das wäre so ungefähr der Duktus, auch wenn wir im Moment sicherlich eine ganz große Herausforderung haben, für jeden Patienten optimal zu sequenzieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank. – Ich nehme mit, es ist ziemlich patientenindividuell, aber tendenziell eher nach BCMA.

(Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ja!)

– Okay. – Dann habe ich eine Nachfrage an den pU zu dem Studienprogramm. Sie haben erwähnt, es sei durchaus angedacht, eine Monotherapiestudie zu machen. Wann können Sie dazu etwas Genaueres sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen): Ich bitte um Verständnis, dass ich keine Details zu möglichen weiteren Studien mitteilen kann, solange die nicht an anderer Stelle bereits announced sind. Ich kann vielleicht einschränkend dazu sagen: Wir haben sowohl in der Teclistamab-Anhörung als auch jetzt in der Talquetamab-Anhörung viel über Datenverfügbarkeit und Dauern von Studien gesprochen. Ich glaube, auch das muss man hier berücksichtigen. Wir sprechen von fünf Jahren plus, die man nach Studienbeginn einrechnen muss, bis belastbare Daten für einen initialen Datenschnitt, wenn überhaupt, zur Verfügung stehen. Dann kommt es auch auf das Studiendesign an. Bei der MonumentAL-3-Studie haben wir, wie Sie wissen, ein Dreiarmsdesign. In dem initialen Datenschnitt werden die beiden Interventionsarme – das ist zumindest derzeit der Plan – kombiniert evaluiert. Das heißt, dann würde man wahrscheinlich noch länger warten müssen, bis man reife, belastbare Daten für die individuellen Interventionsarme sehen würde. Wie das mit den Zulassungen aussieht, ist noch einmal eine andere Frage.

Wir sprechen beim multiplen Myelom von einem Indikationsgebiet, gerade weil das Gesamtüberleben immer wichtiger wird, nicht nur für die Nutzenbewertung, sondern auch für die Zulassung, für das man Geduld braucht. Das bedeutet nicht, dass wir nicht weiter daran arbeiten, auch für das Studienprogramm für Talquetamab weitere Studien aufzusetzen. Aber ich möchte ein bisschen Erwartungsmanagement machen, dass die Evidenz nicht in den nächsten zwei oder drei Jahren zu erwarten ist, vor allem, wenn die Indikationen in frühere Therapielinien rutschen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Frosien. – Frau Holtkamp, ist ihre Frage beantwortet? Oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Das nehmen wir so mit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, vielleicht auch an die Fachgesellschaften. Wir haben die beiden vergleichenden Studien, die MonumentAL-5, die wegen des Komparators gestoppt wurde, und die MonumentAL-3, wo es um eine Kombitherapie geht. Es wurde schon angesprochen, wann erste Ergebnisse zu erwarten sind, Zulassung usw. Wo sehen Sie den Stellenwert der Kombitherapien und wo den der Monotherapie, gerade vor dem Hintergrund,

was die Fachgesellschaften über den Stellenwert von Talquetamab erläutert haben? Denn das zielt stark darauf ab, dass es einen anderen Angriffspunkt hat und man sich Therapieoptionen offenhält. Sie haben beides gestartet, erst die Monotherapie und dann die Kombitherapie. Jetzt überlegen Sie, für die Monotherapie andere vergleichende Studien zu machen. Was ist der Zusammenhang für Ihre Entscheidung, beides parallel laufen zu lassen? Wie sehen die Fachgesellschaften das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Ich glaube, das ist ein wichtiges Thema. Diese Frage kann man jetzt nicht beantworten. Dazu braucht man die Evidenz. Da muss man die Studienergebnisse abwarten. Ich möchte keine Spekulation über den Stellenwert der Mono- oder der Kombinationstherapien anstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sindern. – Frau Professor Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Frau Müller, aus klinischer Sicht ist eine Kombinationstherapie zu evaluieren ein großes Bedürfnis. Wir wissen, dass das theoretisch gehen muss und dass eine Stärke solcher bispezifischen Konstrukte im Vergleich zu CAR-T-Zellen herrscht. Da kann man nicht so einfach kombinieren. Wir wissen aus der Erfahrung mit monoklonalen Antikörpern wie den Anti-CD38- oder den Anti-SLAMF7-Antikörpern, dass Kombinationstherapien teilweise erst zum wirklichen Durchbruch der Entwicklungen geführt haben. Wir sind beim Myelom immer noch nicht da, wo wir sein möchten, nämlich dass wir zu einem kurativen Ansatz kommen. So sehr wir uns freuen, wenn wir bei Patientinnen und Patienten, wo wir wissen, dass sie ein mittleres Überleben von unter einem Jahr haben, plötzlich progressionsfreie Zeiten erzielen, die über den Überlebensraten liegen, so kann das jedoch nur ein erster Schritt hin zu einer weiteren Optimierung sein. Die Prognose für einen Patienten sollte noch viel höher liegen. Deswegen wird man immer versuchen, sinnvoll zu kombinieren, insbesondere weil Patienten schon aus Kombinationstherapien ganz am Anfang kommen. Natürlich ist es eine theoretische Überlegung, die Sinn macht, die insgesamt bewiesen werden muss, sowohl vom Effekt als auch von Nebenwirkungen her.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Einsele.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Es gibt eine Reihe von immunbiologischen und tumorbiologischen Überlegungen, die eine solche Kombination für sinnvoll erachten lassen. Wir wissen, mit den bispezifischen Antikörpern werden die T-Zellen, also die Immunzellen, maximal stimuliert. Dadurch kommt es zum Teil zur Erschöpfung der T-Zellen. Es kommt zur Hochregulation bestimmter Moleküle, die die Funktionalität der T-Zellen beeinträchtigen. Daher versucht man, durch Zusatz von weiteren Substanzen die Fitness der T-Zellen zu verbessern, zum Teil die Antigenexpression, also das Zielantigen auf der Oberfläche der Tumorzelle, in seiner Expression zu verstärken und dadurch die Wirksamkeit zu verbessern. Wir haben im Augenblick bei den bispezifischen Antikörpern eine Ansprechrate, die sich zwischen 60 und 70 Prozent bewegt. Die komplette Remissionsrate ist zwischen 30 und maximal 40 Prozent. Man kann davon ausgehen, dass durch geeignete Kombinationen diese Wirksamkeit verbessert werden kann. Zumindest sieht es bisher danach aus, als wenn es nicht wesentlich zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen führt. Von daher macht es absolut Sinn, Kombinationstherapien zu evaluieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Einsele. – Frau Professor Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ein weiteres Ziel ist natürlich – Herr Einsele ist vorhin auf die klonale Instabilität eingegangen –, dass wir versuchen, durch Kombination und das breite Unterdrücken der Myelomerkrankung die Resistenzentwicklung zu vermindern oder zumindest zu verzögern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet? Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Die Frage ist relativ ausführlich beantwortet. Ich nehme mit, dass Sie sich von den Kombis im Vergleich zur Monotherapie tendenziell weitere Benefits erwarten. Nun frage ich den pU. Sie haben die MonumenTAL-3-Studie gegen Dara/Pom/Dex; das läuft als Vergleichsarm mit. Es sind zwei investigative Arme und ein Vergleichsarm. Alle diese Fragen sind offen; es lässt sich keine klare Präferenz für eine bestimmte Linie, eine frühere oder spätere, herauslesen. Diese Studie läuft in einer früheren, als hier die Zulassung erfolgt ist. Es wäre bezüglich der Erkenntnis hilfreich, wenn in dieser Studie noch ein Monotherapiearm mitlaufen würde. Denn dann hätte man alles. Dann hätte man den Vergleich gegenüber einer Kombitherapie, und man hätte den direkten Vergleich. Ich erwähne das nur, weil Sie jetzt überlegen, eine vergleichende Studie für die Monotherapie aufzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Frosien, dazu.

Herr Frosien (Janssen): Vielen Dank, Frau Müller. – Vielleicht kann ich hier auf die Studie MajesTEC-7 verweisen. Die Studie läuft neben einem Teclistamab-Interventionsarm auch mit einem Talquetamab-Interventionsarm. Der wurde erst letztes Jahr hinzugefügt. Die Studie MajesTEC-7, wie der Name schon sagt, lief ursprünglich als Studie nur für Teclistamab. Die Studie schließt Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom ein. In den 2030er-Jahren kann man Daten erwarten. Es ist durchaus eine Möglichkeit, einen Studienarm zu ergänzen, wie wir das bei der MajesTEC-7 getan haben. Es ist aber kompliziert, in einer Studie, die bereits läuft, einen weiteren Interventionsarm hinzuzufügen. Ich höre heraus, Sie wollen etwas herauskitzeln, wie es mit der Monotherapie weitergeht. Ich kann Ihnen dazu nicht mehr sagen als das, was ich Ihnen bereits mitgeteilt habe.

Eine Ergänzung würde ich gerne noch machen. Die MonumenTAL-1-Studie ist die erste klinische Phase-I/II-Studie mit dieser Substanz. Wir kamen auf Basis der Studienergebnisse zu dem Entschluss, dass man aus medizinischen Gesichtspunkten einen frühzeitigen Zugang zu Talquetamab ermöglichen sollte. Die EMA unterstrich – auch auf Basis des beschleunigten positiven Zulassungsverfahrens – das berechtigte Interesse an einem frühen Patientenzugang. Wenn bei einer Phase-I/II-Studie sehr positive Ergebnisse vorliegen, dann kann zu diesem Zeitpunkt eine Phase-III-Studie nicht vorliegen, da diese auf Basis der Dosisfindungsstudie, welche die MonumenTAL-1-Studie ist, aufbaut. Die Konsequenz eines frühen Zugangs ist zeitweise limitierte Evidenz. Das ist der Umstand, den wir bei Talquetamab sehen. Es ist der Umstand, den wir bei Teclistamab vor zwei Wochen gesehen haben. Deswegen benötigen wir Geduld bei den Kombinationstherapien mindestens bis 2026/27, bei den Monotherapien – Sie haben es vor zwei Wochen bei Teclistamab gehört und wahrscheinlich bei Talquetamab noch einmal – ein paar Jahre später.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Frosien. – Frau Müller, der Versuch der Konkretisierung und des Mehr-Erfahrens ist wieder an Herrn Frosien gescheitert. Sollen wir es noch einmal probieren? – Nein, es hat keinen Zweck mehr. Wer hat sonstige Fragen, bitte? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, zusammenzufassen. Herr Sindern, Sie machen das, vermute ich.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Vielen Dank. – Die Anhörung hat deutlich gemacht, dass das neue Zielantigen GPRC5D eine neue Option bietet, zumindest eine Erweiterung des therapeutischen Arsenal. Das neue Zielantigen erlaubt, Talquetamab vor oder nach den anderen neuen, in diesem Fall BCMA-gerichteten Therapien einzusetzen. Die Studie hat gezeigt, dass die Wirksamkeit in diesen beiden Gruppen sehr hoch ist. Wir haben die hohen Ansprechraten, wie wir sie bei den anderen bispezifischen Antikörpern oder den CAR-T-Zell-Therapien gesehen haben. Mit dem neuen Zielantigen verbunden ist ein charakteristisches Nebenwirkungsprofil. Darüber hatten wir gesprochen, auch über die Nagel- und Hautstörung, über die Geschmacksstörung, die neuartig sind. Wir haben auch gehört, dass man im klinischen Alltag damit umgehen kann und lernt, damit umzugehen. Insbesondere in den

hinteren Therapielinien, wo ein hoher therapeutischer Bedarf besteht, wo Mehrfachresistenzen auftreten, hat man somit eine neue therapeutische Option, die ein tiefes dauerhaftes Ansprechen bei diesen stark vorbehandelten Patienten im Rezidiv ermöglicht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Zusammenfassung! Herzlichen Dank, Frau Weisel, Herr Einsele dafür, dass Sie uns als klinische Experten zur Verfügung gestanden haben! Wir werden das selbstverständlich diskutieren, was heute hier besprochen worden ist. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, sofern Sie uns verlassen.

Damit ist diese Anhörung geschlossen.

Schluss der Anhörung: 10:44 Uhr

