

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Talquetamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien)

Vom 7. März 2024

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 T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) 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 TT. MM JJJJ Bx

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 MonumentTAL-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

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

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
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 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 höheren 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-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.

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 Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des

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

ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

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