

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Talquetamab (Talvey®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.09.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	35
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse der Studie MonumenTAL-1 zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens.....	26
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	35
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	35

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
CAR-T	Chimärer Antigen-Rezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells)
CD38	Cluster of Differentiation 38
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels
EQ-5D VAS	EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPRC5D	G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor Class C Group 5 Member D)
ICANS	Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Cell Associated Neurotoxic Syndrome)
ID	Identifikationsnummer
IVIG	intravenöses Immunglobulin
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification)
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
KI	Konfidenzintervall
MCID	Minimal Clinically Important Difference
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
n	Anzahl gültiger Ereignisse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
N	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population
NA	nicht verfügbar
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PR	partiellles Ansprechen (Partial Response)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RP2D	empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
TCRDT	T-Zell-Redirektionstherapie (T-Cell Redirection Therapy)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dokuments das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Talquetamab
Handelsname:	Talvey®
ATC-Code:	L01FX80
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50062
Pharmazentralnummer (PZN)	18754627 (2 mg/ml Injektionslösung) 18754633 (40 mg/ml Injektionslösung)
ICD-10-GM-Code	ICD-10 C90.00 – Multiples Myelom ohne Angabe einer kompletten Remission ICD-10 C90.01 – Multiples Myelom in kompletter Remission
Alpha-ID	Multiples Myelom (alphabetische Sortierung): I115395: Anaplastisches Plasmozytom I110218: Bence-Jones-Plasmozytom I21324: Hupert-Krankheit I11396: IgG [Immunglobulin G]-Plasmozytom I21326: Kahler-Buzzolo-Krankheit I21325: Kahler-Krankheit I21323: Malignes Plasmom I116106: Medulläres Plasmozytom I96470: Monostotisches Plasmazellenmyelom I21327: Morbus Kahler I94178: Multipler Plasmazelltumor I21328: Multiples Myelom I21320: Multiples Plasmazellenmyelom I64265: Multiples Plasmozytom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I24347: Myelom</p> <p>I18647: Myelomatose</p> <p>I21329: Myelozytom</p> <p>I116107: Plasmazellmyelom</p> <p>I21321: Reticulosis plasmacellularis</p> <p>I21322: Retikulosarkom mit plasmazellulärer Differenzierung</p> <p>I31055: Hupert-Krankheit in kompletter Remission</p> <p>I31063: IgA [Immunglobulin A]-Plasmozytom in kompletter Remission</p> <p>I31064: IgG [Immunglobulin G]-Plasmozytom in kompletter Remission</p> <p>I31057: Kahler-Buzzolo-Krankheit in kompletter Remission</p> <p>I31056: Kahler-Krankheit in kompletter Remission</p> <p>I31054: Malignes Plasmom in kompletter Remission</p> <p>I116108: Medulläres Plasmozytom in kompletter Remission</p> <p>I31058: Morbus Kahler in kompletter Remission</p> <p>I31059: Multiples Myelom in kompletter Remission</p> <p>I31051: Multiples Plasmazellenmyelom in kompletter Remission</p> <p>I31062: Myelom in kompletter Remission</p> <p>I31050: Myelomatose in kompletter Remission</p> <p>I31060: Myelozytom in kompletter Remission</p> <p>I116109: Plasmazellmyelom in kompletter Remission</p> <p>I31061: Plasmozytom in kompletter Remission</p> <p>I31052: Reticulosis plasmacellularis in kompletter Remission</p> <p>I31053: Retikulosarkom mit plasmazellulärer Differenzierung in kompletter Remission</p>
<p>Abkürzungen: ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; ID: Identifikationsnummer; IgA: Immunglobulin A; IgG: Immunglobulin G; PZN: Pharmazentralnummer</p>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	Decision Date: 21.08.2023 Notification Date 22.08.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Es liegt kein weiteres Anwendungsgebiet vor.	Nicht zutreffend.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom mit mindestens drei Vortherapien	<p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib Monotherapie - Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin - Bortezomib + Dexamethason - Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason - Carfilzomib + Dexamethason - Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason - Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		<ul style="list-style-type: none"> - Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason - Lenalidomid + Dexamethason - Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln) - Melphalan - Doxorubicin - Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison) - Vincristin - Dexamethason - Prednisolon - Prednison - Best-Supportive-Care <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei Talquetamab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission als belegt.

Während der medizinische Zusatznutzen für Talquetamab bereits belegt ist, ist unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise gemäß § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) das Ausmaß des Zusatznutzens zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

quantifizieren. Dazu zieht die Janssen-Cilag GmbH die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) als Komparator heran.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Bei Talquetamab handelt es sich um ein Orphan Drug. Der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission als belegt.

Während der medizinische Zusatznutzen für Talquetamab bereits belegt ist, ist unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Dazu werden Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie MonumentAL-1 im gegenständlichen Anwendungsgebiet aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Für die patientenberichteten Endpunkte werden die Ergebnisse der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Talquetamab herangezogen. Für die Analysen wird der Datenschnitt der Studie MonumentAL-1 vom 17.01.2023 herangezogen.

1.5.1.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Das Multiple Myelom ist eine maligne hämatologische Erkrankung. Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens* ist eines der zentralen Therapieziele in der Behandlung des Multiplen Myeloms.

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* sowie der Kohorte *RP2D TCRDT vortherapiert* wurde das mediane *Gesamtüberleben* unter Talquetamab noch nicht erreicht.

1.5.1.2 Morbidität

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird anhand der patientenrelevanten Endpunkte *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* sowie der *EQ-5D VAS*, den *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* und dem *PGI-S* nachgewiesen. Zudem werden die klinisch relevanten Endpunkte *PFS*, *Ansprechen*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *Dauer des Ansprechens* sowie die *MRD-Negativitätsrate* dargestellt.

Progressionsfreies Überleben

Die Bedeutung des *PFS* als klinisch relevanter Endpunkt zeigt sich in der herausgehobenen Rolle als primärer Endpunkt in pivotalen klinischen Studien in der Onkologie. *PFS* ist geeignet, bereits nach kurzer Studiendauer belastbare Aussagen über die Wirksamkeit von Therapien zu treffen. Des Weiteren stellt die Progressionsfreiheit ein relevantes Therapieziel dar. Insbesondere mehrfach vorbehandelte Patienten sollen möglichst lange in stabiler Remission gehalten werden, um eine positive Prognose im Hinblick auf den Gesundheitszustand und das Gesamtüberleben aufrechtzuerhalten. Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren wird kontrovers diskutiert, aufgrund der klinischen Bedeutung des Endpunktes werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier dargestellt.

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* beträgt das mediane *PFS* unter Talquetamab 9,56 Monate.

In der Kohorte *RP2D TCRDT vortherapiert* beträgt das mediane *PFS* unter Talquetamab 5,03 Monate.

Ansprechen

Das Erreichen eines bestmöglichen Ansprechens mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen ist das erste Ziel der Behandlung und demnach von hoher klinischer Relevanz. Das Ansprechen auf die Therapie misst die Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark und ist der früheste messbare Erfolg einer Behandlung. Darüber hinaus gibt es auch Auskunft über die Wirksamkeit und Prognose einer Therapie. Als Konsequenz hieraus ist das Ansprechen relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie. Die Endpunkte, die das Ansprechen betreffen, werden aufgrund ihrer klinischen Relevanz zur Unterstützung der Evidenz berichtet.

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* liegt die *Gesamtansprechrate* unter Talquetamab bei 72,9 %. Ein *Komplettes Ansprechen oder besser* erreichen 36,1 % der Studienteilnehmer und ein *Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser* 60,1 % der Studienteilnehmer. 26,7 % der Studienteilnehmer erreichen ein *Stringentes komplettes Ansprechen*, 9,4 % der Studienteilnehmer ein *Komplettes Ansprechen*, 24,0 % der Studienteilnehmer ein *Sehr gutes partielles Ansprechen* und 12,8 % der Studienteilnehmer ein *Partielles Ansprechen*.

In der Kohorte *RP2D TCRDT vortherapiert* liegt die *Gesamtansprechrate* unter Talquetamab bei 58,1 %. Ein *Komplettes Ansprechen oder besser* erreichen 32,3 % der Studienteilnehmer und ein *Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser* 51,6 % der Studienteilnehmer. 25,8 % der Studienteilnehmer erreichen ein *Stringentes komplettes Ansprechen*, 6,5 % der Studienteilnehmer ein *Komplettes Ansprechen*, 19,4 % der Studienteilnehmer ein *Sehr gutes partielles Ansprechen* und 6,5 % der Studienteilnehmer ein *Partielles Ansprechen*.

Zeit bis zum Ansprechen

Das Ansprechen soll möglichst rasch und umfassend erfolgen, weshalb die *Zeit bis zum Ansprechen* ein zusätzlicher relevanter Wirksamkeitsendpunkt in der Therapie des Multiplen Myeloms ist. In diesem Zusammenhang ist die *Zeit bis zum Ansprechen* relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie. Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* wird aufgrund seiner klinischen Relevanz zur Unterstützung der Evidenz berichtet.

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zum besten Ansprechen* unter Talquetamab 3,02 Monate. Die mediane *Zeit bis zum ersten Ansprechen* beträgt 1,28 Monate.

In der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zum besten Ansprechen* unter Talquetamab 2,27 Monate. Die mediane *Zeit bis zum ersten Ansprechen* beträgt 1,22 Monate.

Dauer des Ansprechens

Die *Dauer des Ansprechens* gilt als Beleg für die Wirkung einer Therapie und als essenzielles Therapieziel im Multiplen Myelom. Der Patient profitiert umso mehr, je länger die Zeitspanne anhält, in der die Gefahr eines Fortschreitens der Erkrankung reduziert wird. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird aufgrund seiner klinischen Relevanz zur Unterstützung der Evidenz berichtet.

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* beträgt die mediane *Dauer des Ansprechens* unter Talquetamab 14,13 Monate.

In der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* beträgt die mediane *Dauer des Ansprechens* unter Talquetamab 11,86 Monate.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Häufig ist das progrediente Voranschreiten der Erkrankung durch das Auftreten charakteristischer, schwerwiegender Symptome geprägt. In der Behandlung des Multiplen Myeloms werden Patienten daher eng überwacht. Sofern sich in der patientenindividuellen Betrachtung ein Hinweis auf eine bevorstehende Manifestation von bedrohlichen Symptomen ergibt, erfolgt in aller Regel eine unmittelbare Intervention, indem eine neue Myelomtherapie eingeleitet wird, um bereits das erstmalige oder erneute Auftreten schwerwiegender Symptome zu verhindern. Der Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie steht somit in unmittelbarem Zusammenhang mit einer drohenden spürbaren Zunahme der Morbidität, welche das Unterlassen dieser Intervention zur Folge hätte, und stellt daher ein patientenrelevantes Ereignis dar.

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* unter Talquetamab 11,73 Monate.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* unter Talquetamab 6,47 Monate.

MRD-Negativitätsrate

Durch Bestimmung der MRD-Negativität lässt sich die messbare Eliminierung der Myelomzellen feststellen. Dies fungiert als wichtiger prognostischer Faktor im Hinblick auf eine verzögerte Krankheitsprogression und ein verlängertes Gesamtüberleben. Dem Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA derzeit keine eigenständige Patientenrelevanz beigemessen, allerdings werden die Ergebnisse aufgrund der klinischen Relevanz zur Unterstützung der Evidenz berichtet.

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* liegt die *MRD-Negativitätsrate* mit einem Schwellenwert von 10^{-5} unter Talquetamab bei 30,2 %. Für den Schwellenwert von 10^{-6} liegt die *MRD-Negativitätsrate* bei 20,8 %.

In der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* liegt die *MRD-Negativitätsrate* mit einem Schwellenwert von 10^{-5} unter Talquetamab bei 6,5 %. Für den Schwellenwert von 10^{-6} liegt die *MRD-Negativitätsrate* bei 6,5 %.

EQ-5D VAS

Die VAS des patientenberichteten generischen Fragebogens EQ-5D-5L ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren.

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* sowie der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* wurde die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* des Gesundheitszustandes unter Talquetamab gemessen anhand der *EQ-5D VAS* noch nicht erreicht.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf die Symptomatik zu detektieren.

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* der Symptomatik unter Talquetamab gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für *Fatigue* 3,15 Monate, 2,79 Monate für *Schmerz* und 20,30 Monate für *Insomnie*. Für die übrigen Symptomskalen (*Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe*) wurde die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* noch nicht erreicht.

In der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* der Symptomatik unter Talquetamab gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für *Schmerz* 3,48 Monate. Für die übrigen Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und Erbrechen, Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe) wurde die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung noch nicht erreicht.

PGI-S

Der patientenberichtete Fragebogen *PGI-S* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung zu detektieren.

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* beträgt die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schwere der Erkrankung unter Talquetamab gemessen anhand des *PGI-S* 2,33 Monate.

In der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* beträgt die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schwere der Erkrankung unter Talquetamab gemessen anhand des *PGI-S* 3,81 Monate.

1.5.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen**

Die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand sowie die Funktionsskalen des patientenberichteten Fragebogens *EORTC QLQ-C30* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren.

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* beträgt die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Talquetamab gemessen anhand des *EORTC QLQ-C30* Items Allgemeiner Gesundheitszustand 6,44 Monate. Gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30* Funktionsskalen beträgt die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für die Rollenfunktion 8,61 Monate, 8,41 Monate für die Emotionale Funktion, 9,33 Monate für die Physische Funktion, 13,01 Monate für die Kognitive Funktion und 9,27 Monate für die Soziale Funktion.

In der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* wurde die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Talquetamab gemessen anhand des *EORTC QLQ-C30* Items Allgemeiner Gesundheitszustand noch nicht erreicht. Gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30* Funktionsskalen beträgt die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für die Emotionale Funktion 8,61 Monate. Für die übrigen Funktionsskalen (Rollenfunktion, Physische Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion) wurde die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung noch nicht erreicht.

1.5.1.4 Verträglichkeit

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Talquetamab zunächst in den Gesamtraten dargestellt.

Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* tritt bei allen 288 Studienteilnehmern ein *Unerwünschtes Ereignis (UE)* auf (100,0 %), darunter die *SOC Erkrankungen des Nervensystems* (84,0 %), *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* (82,3 %), *Erkrankungen des Immunsystems* (77,4 %), *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* (76,4 %), *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (71,5 %) sowie *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (62,5 %). Auch *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigen sich bei dem überwiegenden Anteil der Studienteilnehmer dieser Kohorte (77,8 %). Unter diesen sind besonders häufig *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (59,7 %). *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten bei 50,7 % der Studienteilnehmer dieser Kohorte auf, unter denen am häufigsten *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (17,4 %) und *Erkrankungen des Immunsystems* (13,5 %) beobachtet werden. 19 Studienteilnehmer brachen aufgrund von UE die Therapie mit Talquetamab ab (6,6 %).

In der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* tritt bei allen 31 Studienteilnehmern ein *UE* auf (100,0 %), darunter *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* (93,5 %), *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (93,5 %), *SOC Erkrankungen des Nervensystems* (87,1 %), *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (83,9 %), *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* (83,9 %) sowie *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (71,0 %). Auch *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigen sich bei fast allen Studienteilnehmern dieser Kohorte (96,8 %). Unter diesen sind besonders häufig die *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (80,6 %) sowie die *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (25,8 %). *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten bei 61,3 % der Studienteilnehmer dieser Kohorte auf, unter denen am häufigsten die *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (16,1 %) und die *SOC Erkrankungen des Immunsystems* (12,9 %) beobachtet werden. 2 Studienteilnehmer brachen aufgrund von UE die Therapie mit Talquetamab ab (6,5 %).

Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC und PT

Die zuvor genannten häufig beobachteten UE werden im Folgenden auf Ebene der SOC und auf Ebene der individuellen PT unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz näher charakterisiert.

SOC Erkrankungen des Nervensystems

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* der Studie MonumenTAL-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* häufig in der Kategorie *Gesamt UE* (84,0 %), von denen jedoch die meisten nur von einem geringen Schweregrad sind. 6,9 % der Studienteilnehmer weisen in dieser SOC *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf. Für 8,0 % der Studienteilnehmer wird in der gegenständlichen SOC ein schwerwiegendes UE gemeldet. Auf der Ebene der individuellen PT zeigen sich innerhalb der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* häufig die PT *Dysgeusie* (49,7 %), PT *Ageusie* (20,1 %) und PT *Kopfschmerz* (19,8 %). Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* führen diese in der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* insgesamt nur bei 2,1 % der Studienteilnehmer zu einem Abbruch der Therapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit Talquetamab (1,0 % PT *Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell Associated Neurotoxic Syndrome, ICANS)*; 0,7 % PT *Dysgeusie*; 0,3 % PT *Ataxie*).

In der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* der Studie MonumenTAL-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* häufig in der Kategorie *Gesamt UE* (87,1 %), von denen alle nur von einem geringen Schweregrad sind (*CTCAE-Grad 1 oder 2*). Für 6,5 % der Studienteilnehmer wird in der gegenständlichen *SOC* ein schwerwiegendes UE gemeldet. Auf der Ebene der individuellen PT zeigen sich innerhalb der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* häufig die PT *Dysgeusie* (58,1 %), PT *Kopfschmerz* (22,6 %) und PT *Ageusie* (12,9 %). Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* führen diese zu keinem Abbruch der Therapie mit Talquetamab.

Klinische Betrachtung

Die für das Target G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Class C, Group 5, Member D (GPCR5D) spezifisch auftretenden UE wie der PT *Dysgeusie* konnten durch Dosisreduktionen und Dosisintervallanpassungen reduziert werden. In diesem Zusammenhang gilt es zu beachten, dass es sich bei der zulassungsbegründenden Studie MonumenTAL-1 um eine Studie zur Erstanwendung am Menschen handelt. Der Umgang mit innovativen Substanzen, insbesondere wenn diese gegen neuartige Targets wie GPCR5D gerichtet sind, erfordert einen adaptiven Umgang mit spezifischen Nebenwirkungen, die sich von denen etablierter Therapiemöglichkeiten unterscheiden können. Beispielsweise wird angenommen, dass Supplementierung mit Zink die Proliferation von Basalzellen der Geschmacksknospen fördert. Es ist zu erwarten, dass sich mit zunehmendem Einsatz im klinischen Alltag sowie einer verbesserten Vernetzung verschiedener Fachdisziplinen untereinander ein routinierterer Umgang auch mit bisher noch neuen Nebenwirkungsprofilen einstellt. Um diesen Prozess der Reduzierung dieser Nebenwirkung zu beschleunigen, werden derzeit entsprechende Studienkonzepte aufgesetzt. In einer klinischen Studie werden zeitnah verschiedene Interventionen getestet, um Nebenwirkungen wie die *Dysgeusie* besser zu verstehen und reduzieren zu können.

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* der Studie MonumenTAL-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* häufig in der Kategorie *Gesamt UE* (82,3 %), von denen jedoch die meisten nur von einem geringen Schweregrad sind. Nur 3,5 % der Studienteilnehmer weisen in dieser *SOC Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf. Bei keinem der Studienteilnehmer wird in der gegenständlichen *SOC* ein *Schwerwiegendes UE* gemeldet. Auf der Ebene der individuellen PT zeigen sich innerhalb der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* häufig die PT *Exfoliation der Haut* (34,0 %), PT *Trockene Haut* (27,8 %), PT *Pruritus* (21,9 %) und PT *Nagelerkrankung* (21,9 %). Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* führen diese in der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* insgesamt nur bei 1,4 % der Studienteilnehmer zu einem Abbruch der Therapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit Talquetamab (0,7 % PT *Exfoliation der Haut*; 0,3 % PT *Dermatitis exfoliativa generalisiert*; 0,3 % PT *Trockene Haut*).

In der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* der Studie MonumenTAL-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* häufig in der Kategorie *Gesamt UE* (83,9 %), von denen jedoch alle nur von einem geringen Schweregrad sind (*CTCAE-Grad 1 oder 2*). Bei keinem der Studienteilnehmer wird in der gegenständlichen SOC ein *Schwerwiegendes UE* gemeldet. Auf der Ebene der individuellen PT zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* häufig die PT *Exfoliation der Haut* (45,2 %), PT *Nagelerkrankung* (32,3 %), PT *Pruritus* (29,0 %) und PT *Trockene Haut* (25,8 %). Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* führen diese in der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* zu keinem Abbruch der Therapie mit Talquetamab.

Klinische Betrachtung

Die in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* auftretenden UE stellen ein spezifisches Nebenwirkungsprofil für gegen das Target GPRC5D gerichtete Therapien wie Talquetamab dar, die insgesamt mit einem topischen Therapieansatz gut behandelbar sind. Feuchtigkeitsspendende Cremes, wie z. B. mit Ammoniumlaktat, können zur Behandlung der trockenen, juckenden oder schuppigen Haut eingesetzt werden und den Juckreiz lindern. Auch durch die Verwendung von topischen Steroiden können Entzündungen und Irritationen der Haut vermindert werden. Neben dem topischen Therapieansatz stellen auch moderne Antihistaminika ein wichtiges Element in der Behandlung gegen Entzündungen, Juckreiz und Rötungen dar, da sie neben der klassischen H₁-antagonistischen Wirkung auch antiinflammatorische Eigenschaften besitzen und somit antipruriginös wirken und nicht-sedierend sind.

SOC Erkrankungen des Immunsystems

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* weisen 77,4 % der Studienteilnehmer und in der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* 67,7 % der Studienteilnehmer *Gesamt UE* aus der SOC *Erkrankungen des Immunsystems* auf. Fast alle der in dieser SOC aufgetretenen UE, sind von einem geringen Schweregrad. In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* sind bei 13,5 % der Studienteilnehmer die UE innerhalb dieser SOC schwerwiegend. In der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* sind bei nur 12,9 % der Studienteilnehmer die UE innerhalb dieser SOC schwerwiegend. Auf der Ebene der individuellen PT zeigt sich innerhalb der SOC in beiden Kohorten hauptsächlich das PT *Zytokin-Freisetzungssyndrom*.

76,7 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* und 67,7 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* weisen auf der Ebene *Gesamt UE* ein Zytokin-Freisetzungssyndrom auf, von denen fast alle vom CTCAE-Grad 1 und 2 sind. Lediglich bei 4 Studienteilnehmern der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* zeigt sich ein Zytokin-Freisetzungssyndrom vom CTCAE-Grad ≥ 3 (1,4 %). Bei 13,5 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* und bei 12,9 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* sind die Zytokin-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Freisetzungssyndrome schwerwiegend. Bei einem Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* führt ein Zytokin-Freisetzungssyndrom zum Therapieabbruch.

Klinische Betrachtung

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist ein für den Einsatz von bispezifischen Antikörpern charakteristisches und vorhersehbares UE, welches mit dem Wirkmechanismus assoziiert ist. Da das Zytokin-Freisetzungssyndrom auch unter CAR-T-Zelltherapien auftritt, liegt Erfahrung in der Diagnose und Therapie dieses UE vor. Die Symptome umfassen unter anderem Fieber, Hypoxie und Hypotonie. In schweren Fällen können Funktionsstörungen der Organe bis hin zum Organversagen auftreten. Ausgehend von einem Zytokin-Freisetzungssyndrom kann es unter Beteiligung des zentralen Nervensystems auch zur Ausbildung eines ICANS kommen. ICANS können in seltenen Fällen schwer verlaufen, sodass eine frühe Diagnose und rasche Einleitung einer Therapie ggf. erforderlich sind. Gemäß der Fachinformation soll Talquetamab von Ärzten mit entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal und mit geeigneter medizinischer Ausrüstung angewendet werden, um schwere Reaktionen, einschließlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms und des ICANS, zu behandeln. Um das Risiko für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom zu verringern, wird Talquetamab schrittweise aufdosiert. Zudem wird eine Prämedikation während der Aufdosierungsphase mit einem Kortikosteroid, einem Antihistaminikum sowie einem Antipyretikum angewendet. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) und ICANS sind gängige UE und lassen sich durch mittlerweile etablierte Behandlungsprotokolle wie den prophylaktischen Einsatz von Tocilizumab beherrschen.

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* der Studie MonumenTAL-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (76,4 %). Die in dieser auftretenden UE der Kategorie *Gesamt UE* betreffen vor allem die *PT Mundtrockenheit* (33,3 %), *PT Diarrhoe* (26,4 %) und *PT Dysphagie* (24,3 %). Fast alle der in dieser SOC aufgetretenen UE, sind von einem geringen Schweregrad. In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* sind bei nur 6,9 % der Studienteilnehmer die UE innerhalb dieser SOC *schwere UE* (CTCAE Grad ≥ 3). Bei 3,5 % der Studienteilnehmer werden in der gegenständlichen SOC *Schwerwiegende UE* gemeldet. Trotz der häufig in der Kategorie *Gesamt UE* auftretenden UE innerhalb der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* führen diese insgesamt nur bei 0,7 % der Studienteilnehmer zu einem Abbruch der Therapie mit Talquetamab.

In der Kohorte *RP2D TCRDT vortherapiert* der Studie MonumenTAL-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (93,5 %), die alle von einem geringen Schweregrad sind. Bei 6,5 % der Studienteilnehmer treten in der gegenständlichen SOC *Schwerwiegende UE* auf. Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* führen diese zu keinem Abbruch der Therapie mit Talquetamab.

Klinische Betrachtung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* aufgetretenen UE stellen einen Teil des spezifischen Sicherheitsprofils aufgrund des Targets GPRC5D von Talquetamab dar. Möglichkeiten, diese Nebenwirkungen zu adressieren, können beispielsweise eine Veränderung der Essgewohnheiten sein, indem kleine und häufige Mahlzeiten eingenommen werden oder die Konsultation des Patienten mit einer ausgebildeten Fachkraft, wie beispielsweise einem Ökotrophologen, sein.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* der Studie MonumentAL-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (71,5 %). 59,7 % der Studienteilnehmer weisen in dieser SOC *schwere UE* (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Bei 29,5 % der Studienteilnehmer tritt der PT *Anämie*, bei 26,4 % der PT *Lymphopenie*, bei 26,4 % der PT *Neutropenie*, bei 19,4 % der PT *Thrombozytopenie* und bei 10,1 % der Studienteilnehmer der PT *Leukopenie* als *Schweres UE* auf. Für fast alle Studienteilnehmer werden keine in der gegenständlichen SOC *Schwerwiegende UE* gemeldet. Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* führen diese zu keinem Abbruch der Therapie mit Talquetamab.

In der Kohorte *RP2D TCRDT vortherapiert* der Studie MonumentAL-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (83,9 %). 80,6 % der Studienteilnehmer weisen in dieser SOC *Schwere UE* (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Bei 54,8 % der Studienteilnehmer tritt der PT *Neutropenie*, bei 35,5 % der PT *Anämie*, bei 32,3 % der PT *Thrombozytopenie*, bei 16,1 % der PT *Leukopenie* und bei 16,1 % der PT *Lymphopenie* als *Schweres UE* auf. Für 6,5 % der Studienteilnehmer werden in der gegenständlichen SOC *Schwerwiegende UE* gemeldet (6,5 % PT *Neutropenie*). Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* führen diese zu keinem Abbruch der Therapie mit Talquetamab.

Klinische Betrachtung

Zytopenien, insbesondere die in der PT-Aggregation Zytopenie enthaltenen PT *Neutropenie* und PT *Lymphopenie*, können zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen führen. Die aufgetretenen Zytopenien sind klinisch bekannt, in der Regel für die Studienteilnehmer nicht spürbar und gut therapierbar. Mögliche Komplikationen wie Infektion oder Sepsis sind präventiv wie auch elektiv mit Antibiotika gut behandelbar. Die aufgetretenen Ereignisse führen in der Studie MonumentAL-1 zu keinerlei Therapieabbrüchen.

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* der Studie MonumentAL-1 treten bei 62,5 % der Studienteilnehmer behandlungsbedingte Ereignisse der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in der Kategorie *Gesamt UE* auf. 18,8 % der Studienteilnehmer weisen in dieser SOC *Schwere UE* (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Für 17,4 % der Studienteilnehmer werden in der gegenständlichen SOC *Schwerwiegende UE* gemeldet. Trotz der häufig in der Kategorie *Schwerwiegende UE* auftretenden UE innerhalb der SOC *Infektionen und parasitäre*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erkrankungen führen diese insgesamt nur bei 0,7 % der Studienteilnehmer zu einem Abbruch der Therapie mit Talquetamab.

In der Kohorte *RP2D TCRDT vorthera*piert der Studie MonumentAL-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (71,0 %). 25,8 % der Studienteilnehmer weisen in dieser SOC *Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* auf. Bei 6,5 % der Studienteilnehmer tritt der PT *Harnwegsinfektion durch Escherichia*, bei 6,5 % der Studienteilnehmer der PT *Pneumonie* und bei 6,5 % der Studienteilnehmer der PT *Harnwegsinfektion* als *Schweres UE* auf. Für 16,1 % der Studienteilnehmer werden in der SOC *Schwerwiegende UE* gemeldet. Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* führen diese insgesamt zu keinem Abbruch der Therapie mit Talquetamab.

Klinische Betrachtung

Infektionen gehören zu den häufig in der Kategorie der *Schwerwiegende UE* auftretenden UE in der Studie MonumentAL-1. Diese sind zum einen bedingt durch die Therapie mit Talquetamab und treten zum anderen in einer Patientenpopulation auf, die aufgrund der mit der Grunderkrankung verbundenen Immunschwäche und der immunsuppressiven Wirkung vorangegangener Myelomtherapien anfälliger für Infekte ist. Diesen häufig mit der Behandlung mit bispezifischen Antikörpern assoziierten Infektionen kann durch die Gabe von Immunglobulinen i.v. sowie einer anti-viralen, anti-bakteriellen und anti-fungalen Prophylaxe entgegenwirkt werden.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multipl. Myelom mit mindestens drei Vortherapien	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die nachfolgende Tabelle 1-8 fasst das Ausmaß des Zusatznutzens von Talquetamab unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz der Studie MonumentAL-1 und der patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit zusammen.

Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse der Studie MonumentAL-1 zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MonumentAL-1^a			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Kohorte RP2D TCRDT vortherapiert
Endpunktkategorie Mortalität			
Gesamtüberleben	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	81/288 (28,1) NA [25,56; NA]	14/31 (45,2) NA [8,15; NA]
Endpunktkategorie Morbidität			
PFS			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	162/288 (56,3) 9,56 [7,46; 12,09]	21/31 (67,7) 5,03 [2,86; 13,01]
Ansprechen			
Gesamtansprechrates	n/N (%)	210/288 (72,9)	18/31 (58,1)
Komplettes Ansprechen oder besser	n/N (%)	104/288 (36,1)	10/31 (32,3)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser	n/N (%)	173/288 (60,1)	16/31 (51,6)
Stringentes komplettes Ansprechen	n/N (%)	77/288 (26,7)	8/31 (25,8)
Komplettes Ansprechen	n/N (%)	27/288 (9,4)	2/31 (6,5)
Sehr gutes partielles Ansprechen	n/N (%)	69/288 (24,0)	6/31 (19,4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MonumentAL-1 ^a			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Kohorte RP2D TCRDT vortherapiert
Partielles Ansprechen	n/N (%)	37/288 (12,8)	2/31 (6,5)
Zeit bis zum Ansprechen			
Zeit bis zum besten Ansprechen	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	210/288 (72,9) 3,02 [2,50; 3,61]	18/31 (58,1) 2,27 [1,64; 10,19]
Zeit bis zum ersten Ansprechen	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	210/288 (72,9) 1,28 [1,22; 1,38]	18/31 (58,1) 1,22 [1,08; 6,37]
Dauer des Ansprechens			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	93/210 (44,3) 14,13 [10,61; NA]	9/18 (50,0) 11,86 [3,71; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	157/288 (54,5) 11,73 [9,82; 14,36]	20/31 (64,5) 6,47 [4,34; NA]
MRD-Negativitätsrate			
Schwellenwert 10 ⁻⁵	n/N (%)	87/288 (30,2)	2/31 (6,5)
Schwellenwert 10 ⁻⁶	n/N (%)	60/288 (20,8)	2/31 (6,5)
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	77/231 (33,3) NA [12,26; NA]	8/19 (42,1) NA [2,10; NA]
EORTC QLQ-C30 – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte			
Fatigue	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	141/231 (61,0) 3,15 [2,10; 5,75]	6/19 (31,6) NA [2,14; NA]
Übelkeit und Erbrechen	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	40/231 (17,3) NA [NA; NA]	3/19 (15,8) NA [3,98; NA]
Schmerz	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	137/231 (59,3) 2,79 [2,14; 4,14]	12/19 (63,2) 3,48 [0,26; 14,75]
Dyspnoe	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	77/231 (33,3) NA [18,63; NA]	4/19 (21,1) NA [NA; NA]
Insomnie	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	86/231 (37,2) 20,30 [8,87; NA]	6/19 (31,6) NA [2,14; NA]
Appetitlosigkeit	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	62/231 (26,8) NA [NA; NA]	4/19 (21,1) NA [3,19; NA]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MonumentAL-1 ^a			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Kohorte RP2D TCRDT vortherapiert
Obstipation	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	50/231 (21,6) NA [NA; NA]	4/19 (21,1) NA [NA; NA]
Diarrhoe	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	68/231 (29,4) NA [NA; NA]	5/19 (26,3) NA [2,14; NA]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	155/231 (67,1) 2,33 [2,14; 4,01]	12/19 (63,2) 3,81 [0,33; 11,40]
Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30 – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte			
Allgemeiner Gesundheitszustand	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	117/231 (50,6) 6,44 [4,89; 8,87]	7/19 (36,8) NA [2,10; NA]
Rollenfunktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	103/231 (44,6%) 8,61 [5,75; 13,63]	4/19 (21,1) NA [6,04; NA]
Emotionale Funktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	110/231 (47,6) 8,41 [4,57; 11,27]	9/19 (47,4) 8,61 [0,26; NA]
Physische Funktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	105/231 (45,5) 9,33 [4,60; 14,95]	4/19 (21,1) NA [14,95; NA]
Kognitive Funktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	97/231 (42,0) 13,01 [7,92; NA]	6/19 (31,6) NA [3,25; NA]
Soziale Funktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	102/231 (44,2) 9,27 [6,57; 17,05]	7/19 (36,8) NA [2,04; NA]
Endpunktkategorie Verträglichkeit			
Gesamt UE (ergänzend dargestellt)	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	288/288 (100,0) 0,07 [NA; NA]	31/31 (100,0) 0,07 [0,03; 0,07]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	224/288 (77,8) 0,26 [0,20; 0,36]	30/31 (96,8) 0,23 [0,13; 0,26]
Schwerwiegende UE	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	146/288 (50,7) 8,48 [4,04; 15,80]	19/31 (61,3) 2,14 [0,46; NA]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MonumenTAL-1 ^a			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Kohorte RP2D TCRDT vortherapiert
UE, die zum Therapieabbruch führen	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	19/288 (6,6) NA [NA; NA]	2/31 (6,5) NA [17,18; NA]
a: Datenschnitt: 17.01.2023 Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale, KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T-Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis.			

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie MonumenTAL-1 zeigen in der Gesamtschau in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität übereinstimmende Vorteile für Talquetamab. Talquetamab zeigt bei dem im Anwendungsgebiet untersuchten mehrfach vorbehandelten Patientenkollektiv ein sehr tiefes und langanhaltendes Ansprechen mit einer besonders langanhaltenden progressionsfreien Überlebenszeit. Hierdurch ergibt sich ein therapierelevanter Nutzen bei gleichzeitiger Verbesserung krankheitsbedingter Symptome und gesundheitsbezogener Lebensqualität.

Hinsichtlich der Sicherheit zeigt Talquetamab ein vorhersehbares und klinisch beherrschbares Nebenwirkungsprofil, das sich in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung kontrollieren lässt. Bei der zulassungsbegründenden Studie MonumenTAL-1 handelt es sich um eine Studie zur Erstanwendung am Menschen. Der Umgang mit innovativen Substanzen, insbesondere wenn diese gegen neuartige Targets wie GPRC5D gerichtet sind, erfordert einen adaptiven Umgang mit spezifischen Nebenwirkungen, die sich von denen etablierter Therapiemöglichkeiten unterscheiden können. Die derzeit generierten Erfahrungen in der Anwendung von Talquetamab auch außerhalb der Studie ermöglichen einen immer routinierteren Umgang mit dem für den Wirkstoff spezifischen Nebenwirkungsprofil. Dazu gehören unter anderem Vernetzung mit anderen Fachdisziplinen, die prophylaktische Gabe von Tocilizumab zur Verminderung des Auftretens von CRS sowie das Reagieren auf Toxizitäten mit einer Anpassung des Dosierungsintervalls.

Zusammenfassend stellt Talquetamab durch sein neuartiges Target und seinen neuen Wirkmechanismus eine äußerst wertvolle Ergänzung der Therapielandschaft im Multiplen Myelom für ein stark vortherapiertes Patientenkollektiv mit eingeschränkten Behandlungsoptionen aufgrund zunehmender Refraktäritäten dar, das auch bei Mehrfachresistenzen eingesetzt werden kann. Insbesondere in hinteren Therapielinien beim

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorliegen einer mehrfach-refraktären Erkrankung ergibt sich ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf, da aufgrund der Mehrfachresistenzen die verbleibenden therapeutischen Optionen mit einer kürzeren Remissionszeit und einer schlechteren Überlebenschancen einhergehen, den die Behandlung mit Talquetamab adressiert. Durch die Studie MonumenTAL-1 konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass auch Patienten, die zuvor bereits eine T-Zell-Redirektionstherapie erhalten haben, von einer Therapie mit Talquetamab profitieren können. Mit Talquetamab kann nicht nur eine hohe Ansprechrate, sondern auch ein tiefes und dauerhaftes Ansprechen erreicht werden, das mit klinisch erwartbaren und kontrollierbaren Nebenwirkungen einhergeht.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet aufgrund der einarmigen zulassungsbegründenden Studie MonumenTAL-1 und des bestehenden Status eines Orphan Drug für Talquetamab **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Zur Quantifizierung der Zielpopulation sind keine direkten, publizierten Zahlen verfügbar. Es liegt allerdings ein Nutzenbewertungsverfahren in der gegenständlichen Indikation vor, aus dem sich die Größe der Zielpopulation übertragen lässt. Zur Bestimmung der Zielpopulation wird daher der G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Ciltacabtagene Autoleucel (Vorgangsnummer: 2023-02-15-D-919) aus dem Jahr 2023 herangezogen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bei einem Großteil der Zielpopulation handelt es sich um mehrfach refraktäre, mit einem Proteasom-inhibitor, einem Immunmodulator und einem 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. Während CAR-T-Zelltherapien mit Besonderheiten bezogen auf die patientenindividuelle Eignung verbunden sind, sind die weiteren neu zugelassenen Therapien mit Einschränkungen hinsichtlich des klinischen Nutzens und des Sicherheitsprofils verbunden. Demnach stehen nicht für das gesamte Patientenkollektiv wirksame und geeignete Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Das Wirkprinzip des bispezifischen Antikörpers Talquetamab basiert auf der Bindung zweier unterschiedlicher Oberflächenmoleküle: Zum einen bindet der Antikörper an den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. Im Vergleich zu anderen bispezifischen Antikörpern, die bspw. gegen Zielantigene gerichtet sind, die regelhaft auf gesunden B-Zellen exprimiert werden und die durch deren Lyse das Immunkompartiment stärker beeinträchtigen, weist Talquetamab eine geringere Infektionsrate auf.

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. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit (Progression Free Survival, PFS) beträgt für die Studienteilnehmer, die mit einer RP2D Talquetamab behandelt wurden und keine vorangegangene T-Zell-Redirektionstherapie erhalten haben (nutzenbewertungsrelevante Kohorte: Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*), 9,6 Monate. Für die Studienteilnehmer, die mit einer RP2D Talquetamab behandelt wurden und die zuvor eine T-Zell-Redirektionstherapie erhielten (nutzenbewertungsrelevante Kohorte: Kohorte *RP2D TCRDT vortherapiert*) beträgt die mediane PFS 5,0 Monate. Die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) liegt bei 72,9 % (Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*) und 58,1 % (Kohorte *RP2D TCRDT vortherapiert*), mit einem kompletten Ansprechen (Complete Response; CR) oder besser von 36,1 % (Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*) und 32,3 % (Kohorte *RP2D TCRDT vortherapiert*) und einem stringenten kompletten Ansprechen von 26,7 % (Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*) und 25,8 % (Kohorte *RP2D TCRDT vortherapiert*). Damit liegt die Gesamtansprechrates höher, als diese mit anderen Wirkstoffen bei ähnlichen Patientenpopulationen beobachtet wurde (bspw. 32 % ORR mit Belantamab-Mafodotin, 26,2 % ORR mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason) und ist zudem vergleichbar mit den CAR-T-Zelltherapien Idecabtagene vicleucel (67,1 % ORR) und Ciltacabtagene Autoleucel (84,1 % ORR). In der Studie MonumenTAL-1 präsentierte sich über alle Subgruppen hinweg eine konsistente ORR. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,3 Monaten (Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*) und 15,9 Monaten (Kohorte *RP2D TCRDT vortherapiert*) konnte eine mediane Dauer des Ansprechens von 14,1 Monaten (Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*) und 11,9 Monate (Kohorte *RP2D TCRDT vortherapiert*) gezeigt werden.

Bedingt durch den Wirkmechanismus von Talquetamab präsentiert sich ein Sicherheitsprofil, das erwartbar und durch entsprechende Maßnahmen klinisch beherrschbar ist. Zu den bei der Mehrheit der Studienteilnehmer auftretenden unerwünschten Ereignissen (UE) gehörten das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zytokin-Freisetzungssyndrom, 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. In der Studie zeigten sich zudem UE vom Schweregrad Grad 3 und 4 auf, wovon ein großer Anteil auf Anämien, Lymphopenien, Neutropenien und Thrombozytopenien entfiel. Grundsätzlich führten UE bei lediglich 6,6 % (Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*) und 6,5 % (Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert*) der Studienteilnehmer zum Absetzen der Behandlung. Gängige UE wie das CRS oder das ICANS lassen sich durch mittlerweile etablierte Behandlungsprotokolle wie den prophylaktischen Einsatz von Tocilizumab beherrschen. 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. Dabei ist zu bemerken, dass die Rate der opportunistischen Infektionen in der Studie MonumenTAL-1 gering war (4,5 % für Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* und 9,7 % für Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert*). Die für das Target GPRC5D spezifisch auftretenden haut- und nagelbezogenen UE sowie die Dysgeusie konnten durch Dosisreduktionen und Dosisintervallanpassungen adressiert werden.

Zusammenfassend stellt Talquetamab durch sein neuartiges Target und seinen neuen Wirkmechanismus eine äußerst wertvolle Ergänzung der Therapielandschaft im Multiplen Myelom für ein stark vorththerapiertes Patientenkollektiv mit eingeschränkten Behandlungsoptionen aufgrund zunehmender Refraktäritäten dar. Die bisher eingesetzten Therapien beim dreifach-refraktären rezidierten Multiplen Myelom zeigten eine sehr eingeschränkte Wirksamkeit. Erst durch den Einsatz moderner Immuntherapien (wie z. B. CAR-T-Zell-Therapien oder T-Zell-Redirektionstherapien über bispezifische Antikörper) konnte ein tiefes und dauerhaftes Ansprechen bei Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom mit vielen Vorththerapien erzielt werden. Durch die Studie MonumenTAL-1 konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass auch Patienten, die zuvor bereits eine T-Zell-Redirektionstherapie erhalten haben, von einer Therapie mit Talquetamab profitieren. Als subkutan applizierbarer bispezifischer Antikörper steht Talquetamab somit als wirksame Behandlungsoption unmittelbar zur Anwendung zur Verfügung, die ein tiefes und langes Ansprechen, bei einem klinisch erwartbaren und beherrschbaren Sicherheitsprofil, vermittelt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom mit mindestens drei Vortherapien	ca. 1.210 bis 1.310 Patienten (ca. 1.260 Patienten im Mittel)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Multiples Myelom mit mindestens drei Vortherapien	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	ca. 1.210 bis 1.310 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom mit mindestens drei Vortherapien	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 341.516,83 € bei wöchentlicher Gabe oder 345.451,51 € bei zweiwöchentlicher Gabe <u>Folgejahre:</u> 339.803,48 € bei wöchentlicher Gabe oder 337.203,48 € bei zweiwöchentlicher Gabe
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Multiples Myelom mit mindestens drei Vortherapien	Nicht zutreffend	Erwachsene 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.	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Janssen-Cilag International NV ist als Zulassungsinhaber verantwortlich für ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem einschließlich der Anpassungen des Risk-Management-Plans und dessen Umsetzung. Die Fachinformationsangaben sind bei der Verordnung und Anwendung des Arzneimittels Talvey® zu berücksichtigen.

Anwendungsgebiet von Talquetamab im Multiplen Myelom

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

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen einschließlich des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Talvey® soll von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms eingeleitet und überwacht werden.

Talvey® soll von Ärzten mit entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal und mit geeigneter medizinischer Ausrüstung angewendet werden, um schwere Reaktionen, einschließlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) und neurologische Toxizitäten, einschließlich des Immuneffektorzellenassoziierten Neurotoxizitätssyndroms (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS), zu behandeln.

Die Patienten sollen angewiesen werden, sich nach Anwendung aller Dosen im Rahmen der Talvey® Step-up Phase jeweils 48 Stunden lang in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufzuhalten, und auf Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei der Therapieinitiierung sind entsprechend aufgeführte Gegenanzeigen zu beachten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Prävention von Infektionen soll vor Beginn der Behandlung mit Talvey® eine Prophylaxe zur Verhinderung einer Infektion gemäß den lokalen Behandlungsleitlinien der Einrichtung in Betracht gezogen werden.

Die Patienten sollen so lange mit Talvey® behandelt werden, bis es zu einem Fortschreiten der Erkrankung oder zu einer inakzeptablen Toxizität kommt.

Arzneimittel zur Vorbehandlung

Die folgenden Arzneimittel zur Vorbehandlung müssen 1 bis 3 Stunden vor jeder Dosis Talvey® während der Step-up Phase angewendet werden, um das Risiko für ein CRS zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

- Kortikosteroid (orales oder intravenöses Dexamethason 16 mg oder Äquivalent)
- Antihistaminikum (orales oder intravenöses Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)
- Antipyretika (orales oder intravenöses Paracetamol 650 bis 1 000 mg oder Äquivalent)

Bei Patienten, die innerhalb der Talvey® Step-up Phase aufgrund von Dosisverzögerungen (siehe Tabelle 2 der Fachinformation) die Dosis wiederholen, oder bei Patienten, bei denen ein CRS auftrat (siehe Tabelle 3 der Fachinformation), sollen vor den nachfolgenden Dosen Arzneimittel zu Vorbehandlung angewendet werden.

Art der Anwendung

Talvey® ist zur subkutanen Anwendung bestimmt.

Die erforderliche Menge Talvey® soll in das Subkutangewebe am Bauch (bevorzugte Injektionsstelle) injiziert werden. Alternativ kann Talvey® auch an anderen Stellen (z. B. am Oberschenkel) in das Subkutangewebe injiziert werden. Wenn mehrere Injektionen erforderlich sind, sollen die Talvey®-Injektionen in einem Abstand von mindestens 2 cm zueinander erfolgen.

Talvey® darf nicht in Tätowierungen oder Narben oder in Bereiche, in denen die Haut gerötet, gequetscht, empfindlich, verhärtet oder nicht intakt ist, injiziert werden.

Die Talvey®-Durchstechflaschen werden als gebrauchsfertige Injektionslösung geliefert, die vor der Anwendung nicht verdünnt werden muss. Durchstechflaschen mit unterschiedlichen Konzentrationen von Talvey® sollen nicht kombiniert werden, um die Behandlungsdosis zu erreichen. Bei der Vorbereitung und Anwendung von Talvey® ist eine aseptische Technik anzuwenden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Weitere Hinweise**

Eine Zusammenfassung des Sicherheitsprofils, einschließlich der Auflistungen der Nebenwirkungen sowie Häufigkeitsangaben sind im Abschnitt 4.8 der Fachinformation beschrieben. Darüber hinaus sind folgende Punkte bei der Anwendung von Talvey® zu beachten:

- Es wurden keine Studien zur Erfassung von *Wechselwirkungen* durchgeführt.
- Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im *gebärfähigen Alter* soll vor Beginn der Behandlung mit Talvey® abgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und bis 3 Monate nach der letzten Dosis von Talvey® eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Talvey® bei Schwangeren oder tierexperimentelle Daten zur Bewertung des Risikos von Talvey® während der Schwangerschaft vor. Die Anwendung von Talvey® während der *Schwangerschaft* und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.
- Es ist nicht bekannt, ob Talquetamab in die Muttermilch übergeht. Da das Potenzial für schwerwiegende Nebenwirkungen von Talvey® bei gestillten Neugeborenen nicht bekannt ist, sollen Frauen während der Behandlung mit Talvey® und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.
- Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Talquetamab auf die *Fertilität* vor.
- Talvey® hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund des Potenzials für das Auftreten eines ICANS besteht bei Patienten, die Talvey® erhalten, das Risiko für eine Bewusstseinstörung (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Patienten sollen angewiesen werden, während der Step-up Phase und für 48 Stunden nach Abschluss der Step-up Phase (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) sowie bei erneutem Auftreten neurologischer Symptome bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.
- Die maximal verträgliche Dosis von Talquetamab wurde nicht ermittelt. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 1,2 mg/kg alle 2 Wochen und 1,6 mg/kg einmal pro Monat angewendet. Im Falle einer Überdosierung soll der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden, und es soll sofort eine angemessene Behandlung der Symptome eingeleitet werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Talvey® vermarktet wird, alle Patienten/Pflegekräfte, die voraussichtlich Talquetamab anwenden werden, Zugang zu der Patientenkarte haben bzw. diese ausgehändigt bekommen, die die Patienten über die Risiken von CRS informiert und aufklärt. Die Patientenkarte enthält auch einen entsprechenden Warnhinweis für das behandelnde medizinische Fachpersonal, dass der Patient Talquetamab erhält.

Die Patientenkarte enthält folgende Schlüsselaussagen:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Eine Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome von CRS und neurologischen Toxizitäten, einschließlich ICANS
- Eine Beschreibung, wann bei Anzeichen und Symptomen von CRS oder neurologischen Toxizitäten, einschließlich ICANS, dringend ein Arzt aufgesucht oder ein Notarzt gerufen werden sollte
- Eine Erinnerung daran, dass Patienten 48 Stunden nach Anwendung aller Dosen des Step-up Dosierungsschemas in der Nähe einer medizinischen Einrichtung bleiben sollten, in der sie Talquetamab erhalten haben
- Kontaktinformationen des verschreibenden Arztes.

Aufklärungsprogramm für Angehörige des Gesundheitswesens

Vor der Markteinführung von Talquetamab in jedem Mitgliedstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde über Inhalt und Format des Schulungsmaterials einigen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Talquetamab vermarktet wird, alle Angehörigen des Gesundheitswesens, von denen erwartet wird, dass sie Talquetamab verschreiben oder anwenden, medizinisches Schulungsmaterial erhalten, um:

- die Aufmerksamkeit für das Risiko neurologischer Toxizitäten, einschließlich ICANS, zu erhöhen und Empfehlungen zur Risikominimierung, einschließlich Informationen über Häufigkeiten, Schweregrade und Zeiten bis zum Auftreten, die bei mit Talquetamab behandelten Patienten beobachtet wurden, zu geben
- eine Erkennung von neurologischen Toxizitäten, einschließlich ICANS, zu erleichtern
- eine Behandlung neurologischer Toxizitäten, einschließlich ICANS, zu erleichtern
- die Überwachung neurologischer Toxizitäten, einschließlich ICANS, zu erleichtern
- sicherzustellen, dass Nebenwirkungen angemessen und in geeigneter Weise gemeldet werden.