

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Talquetamab (Talvey®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	18
Abkürzungsverzeichnis.....	59
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	66
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	67
4.1.1 Fragestellung	67
4.1.2 Datenquellen.....	68
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien.....	68
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen	69
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	69
4.1.5.1 Mortalität	69
4.1.5.2 Morbidität	69
4.1.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	73
4.1.5.4 Verträglichkeit	73
4.1.5.5 Subgruppenanalysen	79
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	79
4.2 Methodik.....	84
4.2.1 Fragestellung	84
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	87
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	90
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	91
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	91
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	92
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	94
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	95
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	96
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	98
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	98
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	98
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	99
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte.....	101
4.2.5.2.2.1 Mortalität	102
4.2.5.2.2.2 Morbidität	102
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	112
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit	113
4.2.5.2.3 Analyse-Populationen	115
4.2.5.2.4 Erläuterung der verwendeten statistischen Methoden.....	116
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	117
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	118

4.2.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	119
4.2.5.5.1	Übersicht über die Subgruppen.....	120
4.2.5.5.2	Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen	122
4.2.5.5.3	Methodik der Subgruppenanalysen.....	122
4.2.5.6	Indirekte Vergleiche	122
4.3	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	125
4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	125
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	126
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	130
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	130
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	132
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	134
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	135
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	135
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	140
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	142
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	142
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	142
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	142
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	142
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	143
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	143
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	145
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	145
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	145
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	145
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	146
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	147
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	147
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	148
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	148
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	148
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	148

4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	149
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	150
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	153
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	154
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	156
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	156
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	196
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	197
4.3.2.3.3.1	Endpunkte weitere Untersuchungen	198
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	543
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	553
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	553
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	553
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	554
4.4.2.1	Mortalität	555
4.4.2.2	Morbidität	555
4.4.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	558
4.4.2.4	Verträglichkeit	559
4.4.2.5	Subgruppenanalysen	565
4.4.2.6	Gesamtschau	565
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	569
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	570
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	570
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	570
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	570
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	570
4.6	Referenzliste.....	572
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		579
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		584
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		588
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		589
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		598
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		637
Anhang 4-G : Kaplan-Meier-Kurven der SOC und PT der Studie MonumenTAL-1 ..		656
Anhang 4-H : Spezifizierung der nicht über SOC, PT, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse.....		793
Anhang 4-I : Subgruppen der Studie MonumenTAL-1 – Tabellarische Darstellung ...		794

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse der Studie MonumenTAL-1 zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens.....	80
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-3: Analyse Populationen der Studie MonumenTAL-1	116
Tabelle 4-4: Subgruppen für die Studie MonumenTAL-1	120
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	138
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	141
Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	141
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	143
Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	143

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	144
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	144
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	144
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	146
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	147
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	147
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	147
Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vorthapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen –Vollpopulation <i>RP2D TCRDT vorthapiert</i> und <i>RP2D TCRDT vorthapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-38: Angaben zum Studienverlauf – weitere Untersuchungen – MonumenTAL-1	186
Tabelle 4-39: Datenschnitte der Studie MonumenTAL-1.....	193
Tabelle 4-40: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	197
Tabelle 4-42: Operationalisierung von <i>Gesamtüberleben</i>	198
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Gesamtüberleben</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199

Tabelle 4-44: Ergebnisse für <i>Gesamtüberleben – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Tabelle 4-45: Ergebnisse für <i>Gesamtüberleben – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-46: Operationalisierung von <i>Progressionsfreies Überleben</i>	202
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Progressionsfreies Überleben</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <i>Progressionsfreies Überleben – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-49: Ergebnisse für <i>Progressionsfreies Überleben – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <i>Ansprechen</i>	207
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Ansprechen</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-52: Ergebnisse für <i>Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-53: Ergebnisse für <i>Ansprechen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <i>Zeit bis zum Ansprechen</i>	212
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zum Ansprechen</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	213
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <i>Zeit bis zum Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	214
Tabelle 4-57: Ergebnisse für <i>Zeit bis zum Ansprechen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <i>Dauer des Ansprechens</i>	218
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Dauer des Ansprechens</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-60: Ergebnisse für <i>Dauer des Ansprechens – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-61: Ergebnisse für <i>Dauer des Ansprechens – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	221
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i>	223
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-64: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Tabelle 4-65: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <i>MRD-Negativitätsrate</i>	227

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>MRD-Negativitätsrate</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	228
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <i>MRD-Negativitätsrate</i> – <i>RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-69: Ergebnisse für <i>MRD-Negativitätsrate</i> – <i>RP2D TCRDT</i> vorththerapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	230
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <i>EQ-5D VAS</i>	230
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EQ-5D VAS</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-72: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D-5L</i> nach Erhebungszeitpunkt, Studie MonumenTAL-1	234
Tabelle 4-73: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> – <i>RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> – <i>Erstmalige Verbesserung</i> $\geq$ <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> – <i>RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> – <i>Erstmalige Verschlechterung</i> $\geq$ <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> – <i>RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	240
Tabelle 4-76: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> – <i>RP2D TCRDT</i> vorththerapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> – <i>Erstmalige Verbesserung</i> $\geq$ <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> – <i>RP2D TCRDT</i> vorththerapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> – <i>Erstmalige Verschlechterung</i> $\geq$ <i>Schwellenwert 15 Punkte</i> – <i>RP2D TCRDT</i> vorththerapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-C30</i> – <i>Symptomskalen</i>	245
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EORTC QLQ-C30</i> – <i>Symptomskalen</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-81: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>EORTC QLQ-C30</i> nach Erhebungszeitpunkt, Studie MonumenTAL-1	250
Tabelle 4-82: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30</i> – <i>Fatigue</i> – <i>RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Tabelle 4-83: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30</i> – <i>Übelkeit und Erbrechen</i> – <i>RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Tabelle 4-84: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30</i> – <i>Schmerz</i> – <i>RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	256

Tabelle 4-85: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	257
Tabelle 4-86: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	259
Tabelle 4-87: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	260
Tabelle 4-88: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	262
Tabelle 4-89: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	263
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	271
Tabelle 4-92: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	277
Tabelle 4-93: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	278
Tabelle 4-94: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	280
Tabelle 4-95: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	281
Tabelle 4-96: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	283
Tabelle 4-97: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	284
Tabelle 4-98: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	286
Tabelle 4-99: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	287
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	289

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	295
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <i>PGI-S</i>	301
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>PGI-S</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	302
Tabelle 4-104: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PGI-S</i> nach Erhebungszeitpunkt, Studie MonumenTAL-1	304
Tabelle 4-105: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>PGI-S – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	306
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Morbidität – <i>PGI-S – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	308
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Morbidität – <i>PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	310
Tabelle 4-108: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>PGI-S – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	311
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Morbidität – <i>PGI-S – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	313
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Morbidität – <i>PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	314
Tabelle 4-111: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	316
Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	318
Tabelle 4-113: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	320
Tabelle 4-114: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	322
Tabelle 4-115: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	323
Tabelle 4-116: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	325

Tabelle 4-117: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	326
Tabelle 4-118: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	328
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	330
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	335
Tabelle 4-121: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	340
Tabelle 4-122: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	341
Tabelle 4-123: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	343
Tabelle 4-124: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	344
Tabelle 4-125: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	346
Tabelle 4-126: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	347
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	349
Tabelle 4-128: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	354
Tabelle 4-129: Operationalisierung von <i>Unerwünschte Ereignisse</i>	358
Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	362

Tabelle 4-131: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	364
Tabelle 4-132: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	368
Tabelle 4-133: Ergebnisse für <i>Gesamt UE (unabhängig vom Schweregrad)</i> , die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – <i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	371
Tabelle 4-134: Ergebnisse für <i>Gesamt UE (unabhängig vom Schweregrad)</i> , die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	379
Tabelle 4-135: Ergebnisse für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – <i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	383
Tabelle 4-136: Ergebnisse für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	385
Tabelle 4-137: Ergebnisse für <i>Schwerwiegende UE</i> , die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – <i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	387
Tabelle 4-138: Ergebnisse für <i>Schwerwiegende UE</i> , die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	388
Tabelle 4-139: Ergebnisse für <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> , ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT – <i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	389
Tabelle 4-140: Ergebnisse für <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> , ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT – <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	392
Tabelle 4-141: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	393

Tabelle 4-142: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	397
Tabelle 4-143: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Neurologische UE – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	401
Tabelle 4-144: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Neurologische UE – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	405
Tabelle 4-145: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	409
Tabelle 4-146: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	414
Tabelle 4-147: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	419
Tabelle 4-148: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	424
Tabelle 4-149: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	429
Tabelle 4-150: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	433
Tabelle 4-151: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	437
Tabelle 4-152: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	441
Tabelle 4-153: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	445
Tabelle 4-154: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	449
Tabelle 4-155: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Zytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	453
Tabelle 4-156: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Zytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	457
Tabelle 4-157: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Anämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	461

Tabelle 4-158: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Anämie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	465
Tabelle 4-159: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Neutropenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	469
Tabelle 4-160: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	473
Tabelle 4-161: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	477
Tabelle 4-162: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	481
Tabelle 4-163: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Lymphopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	485
Tabelle 4-164: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Lymphopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	489
Tabelle 4-165: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Infektionen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	493
Tabelle 4-166: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Infektionen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	497
Tabelle 4-167: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	501
Tabelle 4-168: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	505
Tabelle 4-169: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	509
Tabelle 4-170: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	513
Tabelle 4-171: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Toxizität der Haut – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	517
Tabelle 4-172: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Toxizität der Haut – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	521
Tabelle 4-173: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Orale Toxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	525
Tabelle 4-174: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Orale Toxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	529

Tabelle 4-175: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Nageltoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	533
Tabelle 4-176: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Nageltoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	537
Tabelle 4-177: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	540
Tabelle 4-178: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	542
Tabelle 4-179: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie MonumenTAL-1	544
Tabelle 4-180: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie MonumenTAL-1	552
Tabelle 4-181: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen.....	553
Tabelle 4-182: Übersicht der Studienergebnisse der Studie MonumenTAL-1 zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens	565
Tabelle 4-183: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	569
Tabelle 4-184 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library	580
Tabelle 4-185 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE	580
Tabelle 4-186 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Embase	581
Tabelle 4-187 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library	582
Tabelle 4-188 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE	582
Tabelle 4-189 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Embase	583
Tabelle 4-190 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	584
Tabelle 4-191 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Register	585
Tabelle 4-192 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Information System	585
Tabelle 4-193 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP Search Portal.....	585
Tabelle 4-194 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	586
Tabelle 4-195 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Register	586
Tabelle 4-196 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Information System	586
Tabelle 4-197 (Anhang):: Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP Search Portal....	587
Tabelle 4-198 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	589

Tabelle 4-199 (Anhang): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	589
Tabelle 4-200 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	594
Tabelle 4-201 (Anhang): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	594
Tabelle 4-202 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MonumenTAL-1.....	599
Tabelle 4-203 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	638
Tabelle 4-204 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Gesamtüberleben – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i>	794
Tabelle 4-205 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Gesamtüberleben – RP2D TCRDT vorththerapiert</i>	797
Tabelle 4-206 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i>	798
Tabelle 4-207 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben – RP2D TCRDT vorththerapiert</i>	801
Tabelle 4-208 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i>	803
Tabelle 4-209 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Ansprechen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i>	816
Tabelle 4-210 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Zeit bis zum Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i>	818
Tabelle 4-211 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Zeit bis zum Ansprechen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i>	824
Tabelle 4-212 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i>	827
Tabelle 4-213 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i>	830
Tabelle 4-214 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i>	833
Tabelle 4-215 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>MRD-Negativitätsrate – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i>	835
Tabelle 4-216 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i>	839
Tabelle 4-217 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i>	842

Tabelle 4-218 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i>	845
Tabelle 4-219 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i>	865
Tabelle 4-220 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vortherapiert</i>	885
Tabelle 4-221 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vortherapiert</i>	886
Tabelle 4-222 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>PGI-S – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i>	887
Tabelle 4-223 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1 – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i>	890
Tabelle 4-224 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>PGI-S – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 – RP2D TCRDT vortherapiert</i>	893
Tabelle 4-225 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i>	894
Tabelle 4-226 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i>	909
Tabelle 4-227 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vortherapiert</i>	925
Tabelle 4-228 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i>	926
Tabelle 4-229 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse – RP2D TCRDT vortherapiert</i>	936

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	139
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Abbildung 4-6: Studiendesign der Studie MonumenTAL-1 und die nutzenbewertungsrelevanten Kohorten	188
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	201
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	202
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	206
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	207
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Zeit bis zum besten Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	215
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	215
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Zeit bis zum besten Ansprechen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	217
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	217
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	221
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	222

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	225
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	227
Abbildung 4-19: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	238
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	239
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	241
Abbildung 4-22: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	242
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	244
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	245
Abbildung 4-25: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Fatigue – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	254
Abbildung 4-26: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	255
Abbildung 4-27: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	257
Abbildung 4-28: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	258
Abbildung 4-29: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	260
Abbildung 4-30: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	261
Abbildung 4-31: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	263

Abbildung 4-32: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	264
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Fatigue – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	267
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	267
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	268
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	268
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Insomnie – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	269
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	269
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	270
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	270
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Fatigue – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	273
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	273
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Schmerz – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	274
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	274
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Insomnie – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	275

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	275
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	276
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	276
Abbildung 4-49: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	278
Abbildung 4-50: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	279
Abbildung 4-51: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	281
Abbildung 4-52: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	282
Abbildung 4-53: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	284
Abbildung 4-54: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	285
Abbildung 4-55: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	287
Abbildung 4-56: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	288
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Fatigue – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	291
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	291
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	292
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	292
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Insomnie – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	293

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	293
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	294
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	294
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Fatigue – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	297
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	297
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Schmerz – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	298
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	298
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Insomnie – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	299
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	299
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	300
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	300
Abbildung 4-73: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>PGI-S – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	308
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>PGI-S – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	309
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	311
Abbildung 4-76: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>PGI-S – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	312

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>PGI-S – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	314
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	315
Abbildung 4-79: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	321
Abbildung 4-80: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	323
Abbildung 4-81: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	324
Abbildung 4-82: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	326
Abbildung 4-83: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	327
Abbildung 4-84: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	329
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	331
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	332
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	332
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	333
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	333
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	334

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	337
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	337
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	338
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	338
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	339
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	339
Abbildung 4-97: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	341
Abbildung 4-98: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	342
Abbildung 4-99: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	344
Abbildung 4-100: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	345
Abbildung 4-101: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	347
Abbildung 4-102: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	348
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	351
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	351

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	352
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	352
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	353
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	353
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	355
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	356
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	356
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	357
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	357
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	358
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	365
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	366
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	366
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	367

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	369
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	369
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	370
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	370
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	394
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	395
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	395
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	396
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	398
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	399
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	399
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	400
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurologische UE – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	402
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurologische UE – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	403
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurologische UE – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	403

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurologische UE – RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	404
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurologische UE – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	406
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurologische UE – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	407
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurologische UE – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	407
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurologische UE – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	408
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	410
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	411
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	411
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	412
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	412
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	413
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	415
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	416
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	416

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	417
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	417
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	418
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	420
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	421
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	421
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	422
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	422
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	423
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	425
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	426
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	426
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	427
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	427

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	428
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	430
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	431
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	431
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	432
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	434
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	435
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	435
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	436
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	438
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	439
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	439

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	440
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	442
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	443
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	443
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	444
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	446
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	447
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	447
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	448
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	450
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Hypogammaglobulinämie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	451
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	451
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Hypogammaglobulinämie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	452
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	454

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytopenie – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	455
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytopenie – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	455
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytopenie – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	456
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytopenie – RP2D TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	458
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytopenie – RP2D TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	459
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytopenie – RP2D TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	459
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytopenie – RP2D TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	460
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Anämie – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	462
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Anämie – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	463
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Anämie – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	463
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Anämie – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	464
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Anämie – RP2D TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	466
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Anämie – RP2D TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	467
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Anämie – RP2D TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	467

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Anämie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	468
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neutropenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	470
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neutropenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	471
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neutropenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	471
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neutropenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	472
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	474
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	475
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	475
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	476
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Thrombozytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	478
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Thrombozytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	479
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Thrombozytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	479
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Thrombozytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	480
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	482

Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	483
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	483
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	484
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Lymphopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	486
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Lymphopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	487
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Lymphopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	487
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Lymphopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	488
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Lymphopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	490
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Lymphopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	491
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Lymphopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	491
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Lymphopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	492
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Infektionen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	494
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Infektionen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	495
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Infektionen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	495

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Infektionen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	496
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Infektionen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	498
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Infektionen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	499
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Infektionen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	499
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Infektionen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	500
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	502
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	503
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	503
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	504
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	506
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	507
Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	507
Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	508

Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	510
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	511
Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	511
Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	512
Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Tumorlysesyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	514
Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Tumorlysesyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	515
Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Tumorlysesyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	515
Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Tumorlysesyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	516
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Toxizität der Haut – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	518
Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Toxizität der Haut – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	519
Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Toxizität der Haut – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	519
Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Toxizität der Haut – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	520
Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Toxizität der Haut – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	522
Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Toxizität der Haut – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	523

Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Toxizität der Haut – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	523
Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Toxizität der Haut – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	524
Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Orale Toxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	526
Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Orale Toxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	527
Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Orale Toxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	527
Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Orale Toxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	528
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Orale Toxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	530
Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Orale Toxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	531
Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Orale Toxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	531
Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Orale Toxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	532
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Nageltoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	534
Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Nageltoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	535
Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Nageltoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	535
Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Nageltoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	536

Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Nageltoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	538
Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Nageltoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	539
Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Nageltoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	539
Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Nageltoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	540
Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Sekundärmalignome – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	541
Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Sekundärmalignome – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	543
Abbildung 4-277 (Anhang): Flussdiagramm zum Patientenfluss der Studie MonumenTAL-1 (Primärer Datenschnitt: 16.05.2022)	635
Abbildung 4-278 (Anhang): Flussdiagramm zum Patientenfluss der Studie MonumenTAL-1 (Nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt: 17.01.2023)	636
Abbildung 4-279 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	656
Abbildung 4-280 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Anämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	657
Abbildung 4-281 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	657
Abbildung 4-282 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	658
Abbildung 4-283 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	658
Abbildung 4-284 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	659
Abbildung 4-285 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Herzerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	659

Abbildung 4-286 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Herzerkrankungen – PT Tachykardie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	660
Abbildung 4-287 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	660
Abbildung 4-288 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Augenerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	661
Abbildung 4-289 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Augenerkrankungen – PT Trockenes Auge – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	661
Abbildung 4-290 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	662
Abbildung 4-291 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Zahnschmerzen – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	662
Abbildung 4-292 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Erbrechen – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	663
Abbildung 4-293 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Abdominalschmerz – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	663
Abbildung 4-294 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Schmerzen Oberbauch – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	664
Abbildung 4-295 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	664
Abbildung 4-296 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Diarrhoe – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	665
Abbildung 4-297 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	665
Abbildung 4-298 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Dysphagie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	666
Abbildung 4-299 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Glossitis – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	666

Abbildung 4-300 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Übelkeit – RP2D nicht-TCRDT</i> vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	667
Abbildung 4-301 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Stomatitis – RP2D nicht-TCRDT</i> vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	667
Abbildung 4-302 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT</i> vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	668
Abbildung 4-303 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie – RP2D nicht-TCRDT</i> vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	668
Abbildung 4-304 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schleimhautentzündung – RP2D nicht-TCRDT</i> vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	669
Abbildung 4-305 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost – RP2D nicht-TCRDT</i> vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	669
Abbildung 4-306 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung – RP2D nicht-TCRDT</i> vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	670
Abbildung 4-307 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle – RP2D nicht-TCRDT</i> vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	670
Abbildung 4-308 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher – RP2D nicht-TCRDT</i> vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	671
Abbildung 4-309 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schmerz – RP2D nicht-TCRDT</i> vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	671
Abbildung 4-310 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Fieber – RP2D nicht-TCRDT</i> vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	672

Abbildung 4-311 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Leber- und Gallenerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	672
Abbildung 4-312 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Leber- und Gallenerkrankungen – PT Hyperbilirubinämie – RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	673
Abbildung 4-313 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	673
Abbildung 4-314 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Zytokin-Freisetzungsyndrom – RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	674
Abbildung 4-315 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	674
Abbildung 4-316 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	675
Abbildung 4-317 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie – RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	675
Abbildung 4-318 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis – RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	676
Abbildung 4-319 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT COVID-19 – RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	676
Abbildung 4-320 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Nasopharyngitis – RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	677
Abbildung 4-321 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Atemwegsinfektion – RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	677
Abbildung 4-322 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Rhinovirusinfektion – RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	678
Abbildung 4-323 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Infektion der oberen Atemwege – RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	678
Abbildung 4-324 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Harnwegsinfektion – RP2D nicht-TCRDT</i> vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	679

Abbildung 4-325 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	679
Abbildung 4-326 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – PT Sturz – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	680
Abbildung 4-327 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Untersuchungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	680
Abbildung 4-328 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Gewicht erniedrigt – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	681
Abbildung 4-329 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	681
Abbildung 4-330 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	682
Abbildung 4-331 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Aspartataminotransferase erhöht – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	682
Abbildung 4-332 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	683
Abbildung 4-333 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Kreatinin im Blut erhöht – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	683
Abbildung 4-334 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT C-reaktives Protein erhöht – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	684
Abbildung 4-335 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Lipase erhöht – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	684
Abbildung 4-336 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	685
Abbildung 4-337 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hyperkalzämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	685

Abbildung 4-338 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie – RP2D nicht-TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	686
Abbildung 4-339 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypophosphatämie – RP2D nicht-TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	686
Abbildung 4-340 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hyponatriämie – RP2D nicht-TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	687
Abbildung 4-341 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert – RP2D nicht-TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	687
Abbildung 4-342 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hyperamylasämie – RP2D nicht-TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	688
Abbildung 4-343 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hyperglykämie – RP2D nicht-TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	688
Abbildung 4-344 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hyperurikämie – RP2D nicht-TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	689
Abbildung 4-345 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypoalbuminämie – RP2D nicht-TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	689
Abbildung 4-346 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokalzämie – RP2D nicht-TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	690
Abbildung 4-347 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypomagnesiämie – RP2D nicht-TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	690
Abbildung 4-348 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	691
Abbildung 4-349 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – PT Arthralgie – RP2D nicht-TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	691
Abbildung 4-350 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – PT Rückenschmerzen – RP2D nicht-TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	692

Abbildung 4-351 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – PT Knochenschmerzen – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	692
Abbildung 4-352 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	693
Abbildung 4-353 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – PT Myalgie – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	693
Abbildung 4-354 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – PT Schmerz in einer Extremität – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	694
Abbildung 4-355 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	694
Abbildung 4-356 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	695
Abbildung 4-357 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Dysgeusie – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	695
Abbildung 4-358 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	696
Abbildung 4-359 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Ageusie – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	696
Abbildung 4-360 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Schwindelgefühl – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	697
Abbildung 4-361 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Kopfschmerz – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	697
Abbildung 4-362 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Parästhesie – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	698

Abbildung 4-363 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensorische Neuropathie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	698
Abbildung 4-364 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Geschmacksstörung – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	699
Abbildung 4-365 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	699
Abbildung 4-366 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Angst – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	700
Abbildung 4-367 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	700
Abbildung 4-368 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	701
Abbildung 4-369 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege – PT Akute Nierenschädigung – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	701
Abbildung 4-370 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	702
Abbildung 4-371 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	702
Abbildung 4-372 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	703
Abbildung 4-373 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Dyspnoe – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	703
Abbildung 4-374 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Epistaxis – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	704
Abbildung 4-375 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Hypoxie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	704

Abbildung 4-376 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Nasenverstopfung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	705
Abbildung 4-377 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Schmerzen im Oropharynx – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	705
Abbildung 4-378 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Rhinorrhoe – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	706
Abbildung 4-379 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	706
Abbildung 4-380 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Trockene Haut – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	707
Abbildung 4-381 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Exfoliation der Haut – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	707
Abbildung 4-382 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	708
Abbildung 4-383 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Pruritus – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	708
Abbildung 4-384 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Ausschlag – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	709
Abbildung 4-385 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Ausschlag makulo-papulös – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	709
Abbildung 4-386 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Alopezie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	710
Abbildung 4-387 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Erythem – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	710

Abbildung 4-388 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Nagelerkrankung – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	711
Abbildung 4-389 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Nageldystrophie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	711
Abbildung 4-390 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Nagelfurchung – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	712
Abbildung 4-391 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Onychoklasie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	712
Abbildung 4-392 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Onycholyse – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	713
Abbildung 4-393 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Onychomadesis – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	713
Abbildung 4-394 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Gefäßerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	714
Abbildung 4-395 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Gefäßerkrankungen – PT Hypertonie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	714
Abbildung 4-396 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Gefäßerkrankungen – PT Hypotonie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	715
Abbildung 4-397 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	715
Abbildung 4-398 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Anämie – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	716
Abbildung 4-399 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	716
Abbildung 4-400 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	717
Abbildung 4-401 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	717

Abbildung 4-402 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	718
Abbildung 4-403 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Herzerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	718
Abbildung 4-404 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Augenerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	719
Abbildung 4-405 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	719
Abbildung 4-406 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	720
Abbildung 4-407 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Diarrhoe – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	720
Abbildung 4-408 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	721
Abbildung 4-409 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Dysphagie – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	721
Abbildung 4-410 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Übelkeit – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	722
Abbildung 4-411 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Stomatitis – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	722
Abbildung 4-412 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Erbrechen – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	723
Abbildung 4-413 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	723
Abbildung 4-414 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	724
Abbildung 4-415 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost –</i>	

<i>RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>724</i>
<i>Abbildung 4-416 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>725</i>
<i>Abbildung 4-417 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>725</i>
<i>Abbildung 4-418 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Fieber – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	<i>726</i>
<i>Abbildung 4-419 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	<i>726</i>
<i>Abbildung 4-420 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Zytokin-Freisetzungsyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	<i>727</i>
<i>Abbildung 4-421 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>727</i>
<i>Abbildung 4-422 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Infektion der oberen Atemwege – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	<i>728</i>
<i>Abbildung 4-423 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamt UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>728</i>
<i>Abbildung 4-424 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamt UE – SOC Untersuchungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>729</i>
<i>Abbildung 4-425 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Gewicht erniedrigt – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	<i>729</i>
<i>Abbildung 4-426 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>730</i>
<i>Abbildung 4-427 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Aspartataminotransferase erhöht – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>730</i>

Abbildung 4-428 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	731
Abbildung 4-429 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert – RP2D TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	731
Abbildung 4-430 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypoalbuminämie – RP2D TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	732
Abbildung 4-431 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie – RP2D TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	732
Abbildung 4-432 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypophosphatämie – RP2D TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	733
Abbildung 4-433 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	733
Abbildung 4-434 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – PT Arthralgie – RP2D TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	734
Abbildung 4-435 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – PT Rückenschmerzen – RP2D TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	734
Abbildung 4-436 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – PT Knochenschmerzen – RP2D TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	735
Abbildung 4-437 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend – RP2D TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	735
Abbildung 4-438 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – PT Schmerz in einer Extremität – RP2D TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	736
Abbildung 4-439 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – Gesamte SOC – RP2D TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	736
Abbildung 4-440 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Ageusie – RP2D TCRDT</i> vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	737

Abbildung 4-441 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Dysgeusie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	737
Abbildung 4-442 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Kopfschmerz – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	738
Abbildung 4-443 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	738
Abbildung 4-444 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	739
Abbildung 4-445 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	739
Abbildung 4-446 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	740
Abbildung 4-447 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Dyspnoe – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	740
Abbildung 4-448 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	741
Abbildung 4-449 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Trockene Haut – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	741
Abbildung 4-450 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Nagelerkrankung – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	742
Abbildung 4-451 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Pruritus – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	742
Abbildung 4-452 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Ausschlag – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	743
Abbildung 4-453 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Exfoliation der Haut – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	743
Abbildung 4-454 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Gefäßerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	744

Abbildung 4-455 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Gefäßerkrankungen – PT Hypotonie – RP2D TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	744
Abbildung 4-456 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	745
Abbildung 4-457 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Anämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	746
Abbildung 4-458 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	746
Abbildung 4-459 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	747
Abbildung 4-460 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	747
Abbildung 4-461 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	748
Abbildung 4-462 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	748
Abbildung 4-463 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	749
Abbildung 4-464 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	749
Abbildung 4-465 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	750

Abbildung 4-466 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Untersuchungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	750
Abbildung 4-467 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Untersuchungen – PT Gewicht erniedrigt – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	751
Abbildung 4-468 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Untersuchungen – PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	751
Abbildung 4-469 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	752
Abbildung 4-470 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	752
Abbildung 4-471 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypophosphatämie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	753
Abbildung 4-472 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	753
Abbildung 4-473 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Nervensystems – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	754
Abbildung 4-474 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	754
Abbildung 4-475 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	755
Abbildung 4-476 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Gefäßerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	755
Abbildung 4-477 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Gefäßerkrankungen – PT Hypertonie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	756

Abbildung 4-478 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	756
Abbildung 4-479 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Anämie – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	757
Abbildung 4-480 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	757
Abbildung 4-481 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	758
Abbildung 4-482 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	758
Abbildung 4-483 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	759
Abbildung 4-484 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	759
Abbildung 4-485 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	760
Abbildung 4-486 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Harnwegsinfektion durch Escherichia – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	760
Abbildung 4-487 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	761
Abbildung 4-488 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Harnwegsinfektion – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	761

Abbildung 4-489 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	762
Abbildung 4-490 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Untersuchungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	762
Abbildung 4-491 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Untersuchungen – PT Lipase erhöht – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	763
Abbildung 4-492 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Gefäßerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	763
Abbildung 4-493 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Gefäßerkrankungen – PT Hypertonie – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	764
Abbildung 4-494 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	765
Abbildung 4-495 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	765
Abbildung 4-496 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Fieber – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	766
Abbildung 4-497 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	767
Abbildung 4-498 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	767
Abbildung 4-499 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	768
Abbildung 4-500 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	768
Abbildung 4-501 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Gesamte SOC –</i>	

<i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>769</i>
Abbildung 4-502 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	<i>769</i>
Abbildung 4-503 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>770</i>
Abbildung 4-504 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	<i>770</i>
Abbildung 4-505 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	<i>771</i>
Abbildung 4-506 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	<i>771</i>
Abbildung 4-507 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>772</i>
Abbildung 4-508 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Fieber – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>772</i>
Abbildung 4-509 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>773</i>
Abbildung 4-510 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	<i>773</i>
Abbildung 4-511 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	<i>774</i>
Abbildung 4-512 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>774</i>
Abbildung 4-513 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>775</i>

Abbildung 4-514 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Herzerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	776
Abbildung 4-515 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Herzerkrankungen – PT Herzstillstand – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	777
Abbildung 4-516 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Herzerkrankungen – PT Sinusbradykardie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	777
Abbildung 4-517 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	778
Abbildung 4-518 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Kolitis – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	778
Abbildung 4-519 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Orale Toxizität – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	779
Abbildung 4-520 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	779
Abbildung 4-521 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	780
Abbildung 4-522 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	780
Abbildung 4-523 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schleimhautentzündung – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	781
Abbildung 4-524 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Immunsystems – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	781
Abbildung 4-525 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Zytokin-</i>	

<i>Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>782</i>
<i>Abbildung 4-526 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>782</i>
<i>Abbildung 4-527 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pilzsepsis – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>783</i>
<i>Abbildung 4-528 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>783</i>
<i>Abbildung 4-529 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Untersuchungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	<i>784</i>
<i>Abbildung 4-530 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Untersuchungen – PT Gewicht erniedrigt – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	<i>784</i>
<i>Abbildung 4-531 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>785</i>
<i>Abbildung 4-532 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hyperkalzämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>785</i>
<i>Abbildung 4-533 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>786</i>
<i>Abbildung 4-534 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – PT Akute myeloische Leukämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	<i>786</i>
<i>Abbildung 4-535 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Nervensystems – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>787</i>
<i>Abbildung 4-536 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Ataxie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....</i>	<i>787</i>

Abbildung 4-537 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Dysgeusie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	788
Abbildung 4-538 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	788
Abbildung 4-539 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	789
Abbildung 4-540 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Dermatitis exfoliativa generalisiert – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	789
Abbildung 4-541 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Trockene Haut – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	790
Abbildung 4-542 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Exfoliation der Haut – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	790
Abbildung 4-543 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Immunsystems – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	791
Abbildung 4-544 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Graft-versus-Host-Syndrom – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	791
Abbildung 4-545 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Untersuchungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	792
Abbildung 4-546 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Untersuchungen – PT Gewicht erniedrigt – RP2D TCRDT vorthherapiert</i> , Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	792

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate)
AlloSCT	Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASTCT	Amerikanische Gesellschaft für Transplantation und Zelltherapie (American Society for Transplantation and Cellular Therapy)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bzw.	beziehungsweise
CAR-T	Chimärer Antigen-Rezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells)
CBR	Rate des klinischen Benefits (Clinical Benefit Rate)
CD	Cluster of Differentiation
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CGI	Clinical Global Impression
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	
CR	komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRF	Erhebungsbogen (Case Report Form)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trial Information System
d. h.	das heißt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	Dosierungslimitierende Toxizität

Abkürzung	Bedeutung
DNA	Desoxyribonukleinsäure (DeoxyriboNucleic Acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensions Questionnaire
EQ-5D VAS	EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale
EQ-5D-3L/5L	EuroQoL-5 Dimensions 3 or 5 Levels
ESMO	European Society for Medical Oncology
et al.	und andere (et alii)
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
EuroQoL	European Quality of Life
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (Fluorescence in situ Hybridisation)
FLC	Freie Leichtketten (Free Light Chain)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GPRC5D	G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D)
h	Stunde
HCV	Hepatitis-C-Virus

Abkürzung	Bedeutung
HIV	Humanes Immunschwäche Virus (Human Immunodeficiency Virus)
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
i.v.	intravenös
ISR	Reaktion an der Injektionsstelle (Injection Site Reaction)
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICANS	Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell Associated Neurotoxic Syndrome)
ICE	Immuneffektorzellenassoziierte Enzephalopathie (Immune effector Cell associated Encephalopathy)
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgG-4 PAA	humanisierte Immunglobulin-4-Prolin, Alanin, Alanin
IgM	Immunglobulin M
IMiD	Immunmodulator (Immunomodulatory imide Drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee)
IRR	infusionsbedingte Reaktion (Infusion-Related Reaction)
ISS	International Staging System
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
m ²	Quadratmeter
MABEL	minimal zu erwartende biologische Wirkung (Minimal Anticipated Biological Effect Level)
MCID	Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)

Abkürzung	Bedeutung
mCRM	Methode der kontinuierlichen Neubewertung (modified Continual Reassessment Method)
MCT	Schwellenwert für die bedeutsame Veränderung (Meaningful Change Threshold)
MDRD	Änderung der Ernährung bei Nierenerkrankungen (Modification of Diet in Renal Disease)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
min	Minutes
ml	Milliliter
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed effect Model Repeat Measurement)
MR	geringes Ansprechen (Minor Response)
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRU	Nutzung medizinischer Ressource (Medical Resource Utilization)
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population
n	Anzahl gültiger Ereignisse
n.a.	nicht angegeben
n.d.	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt
NA	nicht verfügbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network®
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
NGS	Next Generation Sequencing
NK	Natürliche Killerzellen
ORR	Gesamtansprechrates (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p.o.	per os
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PD	Pharmakodynamik/pharmakodynamisch

Abkürzung	Bedeutung
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PGI	Patient Global Impression
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PI	Proteasominhibitor
PK	Pharmakokinetik
POEMS	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen
PP	per Protokoll
PR	partiell Ansprechen (Partial Response)
PRO	patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
Q2W	zweiwöchentliches Dosierungsschema
Q4W	vierwöchentliches Dosierungsschema
QW	wöchentliches Dosierungsschema
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
R-ISS	überarbeitetes ISS (Revised ISS)
RNA	Ribonukleinsäure (RiboNucleic Acid)
RP2D	empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose)
s.c.	subkutan
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
sARR	Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction)
sCR	stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SET	Safety Evaluation Team
SF	Short Form
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklassen (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

Abkürzung	Bedeutung
SUE	Schwerwiegendes UE
TCRDT	T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)
TEAE	unter Behandlung auftretendes unerwünschte Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event)
TNF-R	Tumornekrosefaktor-Rezeptor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTNT	Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie (Time To Next Treatment)
TTR	Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time To Response)
T-Zellen	T-Lymphozyten
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
β-hCG	β-humanes Choriongonadotropin

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers 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.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

4.1.1 Fragestellung

Modul 4A des vorliegenden Dossiers beantwortet die Frage nach dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Talquetamab als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Bei Talquetamab handelt es sich um ein Orphan Drug. Der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission als belegt (1, 2).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für das gegenständliche Anwendungsgebiet fest:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- 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)
- 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

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

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 quantifizieren (3). Dazu zieht die Janssen-Cilag GmbH die für das gegenständliche Anwendungsgebiet vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie als Komparator heran.

4.1.2 Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche (SLR) in den Datenbanken *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*, *Excerpta Medica Database (EMBASE)* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern *Clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register (EU-CTR)*, *Clinical Trial Information System (CTIS)*, *WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)* und dem Arzneimittelinformationssystem (*AMIce*) sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde *Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA)* ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des *Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)* durchsucht.

Der Nachweis des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Talquetamab wird auf Basis der Zulassungsstudie 64407564MMY1001, einer Phase I/II-Studie (NCT03399799), im Folgenden MonumenTAL-1, bewertet.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation von Studien im Anwendungsgebiet von Talquetamab, die für die Beantwortung der im vorliegenden Dossier adressierten Fragestellung geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevanter Endpunkte, Studiendesign und weitere festgelegt. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-2. Für die Nutzenbewertung werden solche Studien als geeignet betrachtet, die alle Einschlusskriterien erfüllen.

4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten Studie MonumenTAL-1 wird gemäß den in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet. Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der Statistische Analyseplan, der Studienbericht und die Angaben in Studienregistern zur Studie MonumenTAL-1.

Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen. Auf eine Bewertung endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte wird entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage ebenfalls verzichtet.

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse zum Nachweis des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Talquetamab hinsichtlich der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit dargestellt.

4.1.5.1 Mortalität

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

4.1.5.2 Morbidität

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird anhand der patientenrelevanten Endpunkte *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* sowie der *EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)*, den *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)* Symptomskalen und dem *Patient Global Impression of Severity (PGI-S)* nachgewiesen. Zudem werden die klinisch relevanten Endpunkte *Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival; PFS)*, *Ansprechen*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *Dauer des Ansprechens* sowie die *Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease; 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 vorththerapiert* beträgt das mediane *PFS* unter Talquetamab 9,56 Monate.

In der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* 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 vorththerapiert* liegt die *Gesamtansprechrte* 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 vorththerapiert* liegt die *Gesamtansprechrte* 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.

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 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.

4.1.5.3 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.

4.1.5.4 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 *System Organ Class (System Organ Class; 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 (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)* zeigen sich bei dem überwiegenden Anteil der Studienteilnehmern 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 Bevorzugter Begriffe (Preferred Term; 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 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, GPRC5D) 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 GPRC5D gerichtet sind, erfordert einen adaptiven Umgang mit spezifischen Nebenwirkungen, die sich von denen etablierter Therapiemöglichkeiten unterscheiden können. Beispielweise wird angenommen, dass Supplementierung mit Zink die Proliferation von Basalzellen der Geschmacksknospen fördert (4). 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 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. Feuchtigkeitspendende 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 nur 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 Studienteilnehmern der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* und bei 12,9 % der Studienteilnehmern der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* sind die Zytokin-Freisetzungssyndrome schwerwiegend. Bei einem Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* 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 Chimärer Antigen-Rezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells; CAR-T)-Zelltherapien auftritt, liegt Erfahrung in der Diagnose und Therapie dieses UE vor (5). 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 (6). 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 (7).

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* 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 vorththerapiert* 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 vorththerapiert* 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

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 (8).

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert* 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 vorthherapiert* 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 vorthherapiert* 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 Erkrankungen* führen diese insgesamt nur bei 0,7 % der Studienteilnehmer zu einem Abbruch der Therapie mit Talquetamab.

In der Kohorte *RP2D TCRDT vorthherapiert* der Studie MajesTEC-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 intravenöse (i.v.) Gabe von Immunglobulinen sowie einer anti-viralen, anti-bakteriellen und anti-fungalen Prophylaxe entgegenwirkt werden (7, 9).

4.1.5.5 Subgruppenanalysen

Aufgrund des einarmigen Studiendesign der Studie MonumenTAL-1 haben die präsentierten Subgruppenresultate lediglich einen informativen Charakter und werden im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Talquetamab. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation nachgewiesen.

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die nachfolgende Tabelle 4-1 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 4-1: 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)
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]

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MonumenTAL-1 ^a			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte RP2D nicht-TCRDT vorthapiert	Kohorte RP2D TCRDT vorthapiert
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]
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 (%)	155/231 (67,1)	12/19 (63,2)

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MonumenTAL-1 ^a			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Kohorte RP2D TCRDT vortherapiert
	Median [95%-KI], Monate	2,33 [2,14; 4,01]	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]
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]

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MonumenTAL-1 ^a			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte RP2D nicht-TCRDT vorthapiert	Kohorte RP2D TCRDT vorthapiert
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 Questionnaire Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Ereignisse; n: Anzahl gültiger Ereignisse; NA: nicht verfügbar; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PGI-S: Patient Global Impression of Severity; 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 vorthapiertes Patientenkollektiv mit eingeschränkten Behandlungsoptionen aufgrund zunehmender Refraktäritäten dar, das auch bei Mehrfachresistenzen eingesetzt werden kann. Insbesondere in hinteren Therapielinien beim 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

Überlebenswahrscheinlichkeit 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 Ansprechrates, 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**.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Modul 4A des vorliegenden Dossiers beantwortet die Frage nach dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Talquetamab als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und

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

Bei Talquetamab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) (2).

Patientenpopulation

Die für die Fragestellung in Betracht kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor sowie einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Intervention

Die in diesem Dossier dargestellte Intervention ist der bispezifische Antikörper Talquetamab. Talquetamab ist gemäß Fachinformation anzuwenden (6).

Vergleichstherapie

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 (1, 2).

Die Janssen-Cilag GmbH nahm am 10.06.2020 für den Wirkstoff Teclistamab in der Indikation erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom nach § 8 AM-NutzenV ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummer 2020-B-041) (10). Mit dem Schreiben vom 13.04.2022 teilte der G-BA eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für den Wirkstoff Teclistamab mit (2022-B-031-z (2020-B-041)) (11). Das gegenständliche Anwendungsgebiet des Wirkstoffes Talquetamab ist vollumfänglich durch das dem Beratungsgespräch zu Teclistamab zugrunde liegende Anwendungsgebiet abgedeckt. Mit dem Beschluss von Melphalanflufenamid vom 16.03.2023 (12) nahm der G-BA im gegenständlichen Anwendungsgebiet weitere Arzneimittelkombinationen als zVT auf. Die im Rahmen des Beschlusses von Melphalanflufenamid neu benannte zVT für das gegenständliche Anwendungsgebiet lautet:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- 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)
- 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

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

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 (3). Dazu zieht die Janssen-Cilag GmbH die für das gegenständliche Anwendungsgebiet vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie als Komparator heran.

Endpunkte

Der Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (13) anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte. Die endpunktspezifische Beschreibung der unmittelbaren Patientenrelevanz befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung wird die bestverfügbare Evidenz herangezogen. Dabei wird die Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA zugrunde gelegt (13). Vorrangig werden für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien (RCT) der Evidenzstufe 1b berücksichtigt. Sofern Evidenz dieser Güte nicht identifiziert wird, werden für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens Studienergebnisse herangezogen, die sich für nicht randomisierte bzw. adjustierte indirekte Vergleiche eignen. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wird anhand des Verzerrungspotentials bewertet (siehe Anhang 4-F).

Die Zulassung von Talquetamab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte basierend auf der einarmigen, kombinierten Phase I/II-Studie 64407564MMY1001 (im Folgenden MonumenTAL-1). Es werden Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe eingereicht, der Evidenz der einarmigen Studie MonumenTAL-1.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der in diesem Dossier adressierten Fragestellung geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind daher wie folgt definiert und begründet:

Patientenpopulation

Die für die Fragestellung in Betracht kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-inhibitor sowie einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Intervention

Für die Nutzenbewertung werden solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Talquetamab entsprechend der Fachinformation verabreicht wurde.

Vergleichstherapie

Bei Talquetamab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) (2). Die Janssen-Cilag GmbH zieht die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie als Komparator heran. Die vom G-BA benannte zVT für das gegenständliche Anwendungsgebiet ist im Abschnitt 4.2.1 aufgeführt.

Endpunkte

Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein. Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studientyp

Der Einschluss des Studientyps orientiert sich an der Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA und berücksichtigt solche, welche mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind (13).

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die den Kriterien der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)- bzw. Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. Ebenfalls ausgeschlossen werden Abstracts oder Poster sowie Reviews.

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Die Tabelle 4-2 gibt eine abschließende Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien sowie deren Begründung.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen	E1	Studienpopulation nicht dem zugelassenen	A1	Konsistenz der Studienpopulation mit

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
	Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor sowie einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben		Anwendungsgebiet entsprechend		der Fachinformation (6)
Intervention	Talquetamab – Verabreichung gemäß Fachinformation	E2	Intervention abweichend, Verabreichung nicht gemäß Fachinformation	A2	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation (6)
Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie in Übereinstimmung mit der im Anwendungsgebiet vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie	E3	Vergleichstherapie abweichend	A3	Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet (10, 12)
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung von - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit und Verträglichkeit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerO des G-BA (1, 13)
Studientyp	RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	E5	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	A5	Gemäß 4. Kapitel, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerO des G-BA ist die Ergebnisunsicherheit bei RCTs am geringsten (Evidenzklasse Ib)
	Nicht randomisierte, vergleichende, klinische Studien		Studien, die nicht vergleichend oder nicht klinisch sind		Falls keine RCT identifiziert werden, wird auf die nächstmögliche verfügbare Evidenz zurückgegriffen.
	Nicht-vergleichende, klinische Studien		- Nicht klinische Studien - Case Reports		Falls keine vergleichenden klinischen Studien identifiziert werden, wird auf die

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
					nächstmögliche verfügbare Evidenz zurückgegriffen.
Studiendauer	Jede Studiendauer	E6	Nicht anwendbar	A6	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist
Publikationstyp ^a	- Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT- oder TREND-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen - Doppelpublikation mit Mehrinformation	E7	Review, Abstract, Poster	A7	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA (13)
Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	E8	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	A8	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
Publikations-sprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	E9	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	A9	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie
a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese im Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden. Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; h: Stunde; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SGB: Sozialgesetzbuch; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerfO: Verfahrensordnung					

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen werden systematische bibliografische Literaturrecherchen durchgeführt. Diese erfolgen für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Für die Recherchen wird auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) nach relevanten Treffern gesucht. Für jede Datenbank wird eine individuell adaptierte Suchstrategie unter Verwendung der spezifischen Thesauri und von Synonymen entwickelt. Die Suchstrategie wird jeweils an die jeweilige Datenbank angepasst. Es wird nach Studien mit der Intervention Talquetamab und den entsprechenden Synonymen gesucht (Suchzeitpunkt: 01.08.2023). Aufgrund der überschaubaren Anzahl von Treffern wird auf eine weitere Einschränkung auf Suchblöcke nach PICO-Schema verzichtet.

Es werden ausschließlich in Fachzeitschriften veröffentlichte Vollpublikationen berücksichtigt. Die relevanten Publikationen werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert. Die Treffer für diese umfassende Recherche werden gemäß den Selektionskriterien sowohl für die Identifizierung von RCT als auch der weiteren Untersuchungen herangezogen.

Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und 4.3.2.3.1.2 dargestellt. Die detaillierte Suchstrategie für die jeweilige Datenbank ist in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel->

informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>), Clinical Trial Information System (CTIS; <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>) sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP; <https://trialsearch.who.int>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 01.08.2023).

Ebenso werden das Arzneimittelinformationssystem (AMIS; <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>) und das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA, (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)) (Suchzeitpunkt: 05.09.2023) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Die Suchen werden an die jeweilige Datenbank angepasst. Nach Talquetamab wird mit dem Wirkstoffnamen, dem Handelsnamen Talvey® und der Produktbezeichnung gesucht. Die detaillierten Suchstrategien für das jeweilige Studienregister sind in Anhang 4-B dokumentiert und die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen in Abschnitt 4.3.1.1.3 und Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 31.08.2023). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff (Talquetamab), der Markenname (Talvey®), die Produktbezeichnung (JNJ-64407564) und die Studienbezeichnung (MonumenTAL-1, 64407564MMY1001) verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

zweiten Schritt erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet. Die Ergebnisse werden in den Abschnitten 4.2.3.4 und 4.3.2.3.1.4 dargestellt

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand der Angaben in ihrem Registereintrag auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende

Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F werden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene gemäß der vom G-BA oben beschriebenen Vorgaben extrahiert und dokumentiert. Diese werden dann zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien herangezogen.

A: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene fließen Aspekte des Studiendesigns für nicht randomisierte Vergleiche ein, u. a. die Verblindung von Studienteilnehmern und behandelnden Personen. Des Weiteren wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im Statistischen Analyseplan und in Studienregistern verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wird die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung, ggf. auch von Interimsanalysen und nachträglichen Änderungen, werden beurteilt. Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen.

B: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte u. a. zur Verblindung, zur Umsetzung des ITT-Prinzips (ITT: Intention to treat), zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung des Endpunkts und sonstige, potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorzunehmen.

C: Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und niedrig. Da keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorgenommen wird, erfolgt auch keine Kategorisierung der Ergebnissicherheit.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Informationen zur eingeschlossenen offenen, einarmigen Phase I/II-Studie MonumentAL-1 werden anhand der Items 1 bis 22 des TREND-Statements dargestellt (Tabelle 4-202). Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie werden die Protokolle, der Statistische Analyseplan sowie die Studienberichte herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossene Studie MonumenTAL-1 werden folgende Baseline-Charakteristika zur Charakterisierung der Studienteilnehmer in Abschnitt 4.3.2.3.2 dargestellt:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnizität
- Gewicht
- Größe
- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) zu Baseline

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Myelom-Typ gemäß Immunfixation oder Bestimmung der freien Leichtketten (Free Light Chain, FLC) im Serum
- Messbare Erkrankung gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG)
- Internationales Staging System (International Staging System; ISS)-Stadium
- Überarbeitetes Internationales Staging System (Revised International Staging System; R-ISS)-Stadium
- Zeit von der Diagnose bis zur ersten Gabe
- Anzahl der lytischen Knochenläsionen
- Anzahl der extramedullären Plasmazytome
- Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)
- Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)

- Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)
- Zytogenetisches Risikoprofil
- Knochenmarkzellularität
- Tumor-GPRC5D-Expression

Therapiehistorie

- Anzahl vorangegangener Therapielinien
- Art der vorangegangenen Therapie
 - Vorangegangene Therapie mit einem Proteasominhibitor (PI)
 - Bortezomib
 - Carfilzomib
 - Ixazomib
 - Vorangegangene Therapie mit einem Immunmodulator (IMiD)
 - Lenalidomid
 - Pomalidomid
 - Thalidomid
 - Vorangegangene Therapie mit einem Anti-CD38-Antikörper
 - Daratumumab
 - Isatuximab
 - Vorangegangene Therapie mit Selinexor
 - Vorangegangene Therapie mit Melphalan-Flufenamid
 - Vorangegangene Therapie mit CAR-T-Zellen (nur Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert*)
 - Vorangegangene Therapie mit Belantamab
 - Vorangegangene Therapie mit einem bispezifischen Antikörper (nur Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert*)
 - Vorangegangene Therapie mit Elotuzumab
 - Vorangegangene Therapie mit Panobinostat
 - Vorangegangene Therapie mit einem PI und IMiD
 - Vorangegangene Therapie mit einem PI und IMiD und Anti-CD-38-Antikörper
 - Fünffach-exponiert
 - Vorangegangene Transplantation
 - autologe Stammzelltransplantation (ASCT)

- allogene Stammzelltransplantation (AlloSCT)
 - o Vorangegangene Strahlentherapie
 - o Vorangegangene tumorbedingte Operation/Prozedur

Refraktäritätsstatus

- Refraktärität gegenüber einer der vorangegangenen Therapien
- Refraktärität gegenüber
 - o PI
 - o IMiD
 - o Anti-CD38-Antikörper
 - o Doppelt refraktär (PI und IMiD)
 - o Dreifach refraktär (PI und IMiD und Anti-CD38-Antikörper)
 - o Fünffach refraktär (2 PI und 2 IMiD und Anti-CD-38-Antikörper)
- Refraktärität gegenüber der letzten vorangegangenen Therapielinie
- Refraktärität gegenüber einzelnen Substanzen

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte

In dem vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten dargestellt. Ergänzend werden die Ergebnisse klinisch relevanter Endpunkte ohne unmittelbare Patientenrelevanz dargestellt, wenn diese zur Verdeutlichung des Nutzens von Talquetamab in einer der benannten Nutzenkategorien beitragen können. Eine Beschreibung der eingeschlossenen Endpunkte zur Darstellung der jeweiligen Nutzenkategorien hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der in der Studie MonumentAL-1 erhobenen Endpunkte findet sich in nachfolgenden Abschnitten.

Es werden die folgenden Endpunkte im vorliegenden Dossier dargestellt:

- **Mortalität**
 - o Gesamtüberleben
- **Morbidität**
 - o Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)
 - o Ansprechen
 - o Zeit bis zum Ansprechen
 - o Dauer des Ansprechens
 - o Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
 - o Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)-Negativitätsrate

- o EuroQol-5 Dimensions Questionnaire Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)
- o European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomskalen
- o Patient Global Impression of Severity (PGI-S)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - o EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
- **Verträglichkeit**
 - o Unerwünschte Ereignisse

4.2.5.2.2.1 Mortalität

4.2.5.2.2.1.1 Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens*, d. h. die Verzögerung des Todes, ist ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und stellt in onkologischen und angrenzenden Erkrankungen ein essenzielles Therapieziel dar (14, 15). Das Gesamtüberleben wird unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patienten bzw. der behandelnden Personen erhoben und ist klar definiert (Tod unabhängig von der Ursache zählt als Ereignis).

Validität

Der patientenrelevante Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Kategorie Mortalität unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Die Validität ist daher auch bei Studien in einem offenen Studiendesign gegeben.

Operationalisierung

Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist in der Studie MonumenTAL-1 operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Datum des Todes des Studienteilnehmers jeglicher Ursache.

4.2.5.2.2.2 Morbidität

4.2.5.2.2.2.1 Progressionsfreies Überleben

Patientenrelevanz

Das *Progressionsfreie Überleben* gilt neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit als zentrales Therapieziel im Multiplen Myelom (16, 17) und wird von regulatorischen Behörden als Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien in der Onkologie bevorzugt (18, 19). Die klinische Relevanz ist gegeben, da unbehandelte bzw. unzureichend behandelte Patienten unter belastenden und schmerzhaften Symptomen oder lebensbedrohlichen Komplikationen leiden (20). Des Weiteren ist der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* geeignet, um auch bei Studien mit kleinen Fallzahlen oder einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Therapie zu ermöglichen (21). Die unmittelbare Patientenrelevanz im Sinne

der oben genannten Kriterien wird aufgrund der Operationalisierung der Progressionsparameter kontrovers diskutiert.

Ergebnisse zum Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt, allerdings nicht für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

Die Feststellung der Progressionsfreiheit erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC), gemäß Parametern zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basierend auf den IMWG-Kriterien, deren Validität bestätigt ist (22). Somit ist die Feststellung des *Progressionsfreien Überlebens* eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation.

Operationalisierung

Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* ist in der Studie MonumenTAL-1 operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien (22) oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.

4.2.5.2.2.2.2 Ansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens

Patientenrelevanz

Das Erreichen eines bestmöglichen *Ansprechens* mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen ist das erste Ziel der Behandlung (17). Das Ansprechen auf die Therapie misst die Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark und ist der früheste messbare Erfolg einer Behandlung, das darüber hinaus auch Auskunft über die Wirksamkeit und Prognose einer Therapie gibt. Die Reduktion der Myelomzellen bzw. deren Verschwinden drückt sich primär in einer Senkung des M-Proteins im Blut oder Serum aus. 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. Beide Endpunkte sind relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie. Ein Ansprechen ist mit einer Senkung der Tumorlast, der komplikationsauslösenden Substanzen im Blut und somit einer Senkung der krankheitsspezifischen Ereignisse verbunden. Je länger die Zeitspanne, in der die Gefahr eines Fortschreitens der Erkrankung reduziert wird, anhält, desto mehr profitiert der Patient. Deshalb ist die *Dauer des Ansprechens* auch ein Beleg für die Wirkung der Therapie und ein essenzielles Therapieziel in der Behandlung des Multiplen Myeloms. Sowohl die Art bzw. Tiefe des *Ansprechens* als auch die *Dauer des Ansprechens* sind prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten (23) und essenziell für die Ausrichtung weiterer Therapieoptionen des Patienten. Die Endpunkte, die das Ansprechen betreffen, werden zur Unterstützung der Evidenz berichtet, allerdings nicht für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

Die IMWG-Kriterien (22), die für die Bestimmung der *Ansprechraten*, der *Zeit bis zum Ansprechen* und der *Dauer des Ansprechens* herangezogen werden, sind international anerkannt und werden in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) aufgeführt (17). Die Validität der das Ansprechen betreffenden Endpunkte ist somit gegeben.

Operationalisierung

Der Endpunkt *Gesamtansprechrates ORR* (Overall Response Rate) ist in der Studie MonumenTAL-1 operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation, jedoch vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie gemäß den IMWG-Kriterien von 2016 (22) ein partielles Ansprechen (Partial Response, PR) oder besser erreicht haben (Gesamtansprechrates: $ORR = \geq PR = sCR + CR + VGPR + PR$). Weiterhin wird der Anteil der Studienteilnehmer bestimmt, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation ein *komplettes Ansprechen* (Complete Response, CR) oder besser, ein *sehr gutes partielles Ansprechen* (Very Good Partial Response, VGPR) oder besser, ein *stringentes komplettes Ansprechen* (stringent Complete Response, sCR), ein CR, ein VGPR oder ein PR erreicht haben.

Der Endpunkt *Zeit bis zum **ersten** Ansprechen* ist in der Studie MonumenTAL-1 operationalisiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und der ersten Wirksamkeitsevaluation, zu welcher der Studienteilnehmer alle Kriterien für ein PR oder besser erfüllt.

Der Endpunkt *Zeit bis zum **besten** Ansprechen* ist in der Studie MonumenTAL-1 operationalisiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und der ersten Wirksamkeitsevaluation, zu welcher der Studienteilnehmer die Kriterien für das individuell beste erreichte Ansprechen (PR, VGPR, CR oder sCR) erreicht.

Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie MonumenTAL-1 operationalisiert als die Zeit zwischen dem Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (PR oder besser) und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.

4.2.5.2.2.3 Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Patientenrelevanz

Nach dem Erreichen der bestmöglichen Remission ist ein zentrales Ziel der Behandlung von Patienten, bei denen Symptomkontrolle und die Normalisierung von myelombedingten Komplikationen erreicht wurden, den Eintritt von körperlichen Schädigungen wie z. B. Organversagen, Knochenbrüche, Infektionen und die Gefahr eines anämischen Zustandes, zu verhindern bzw. so lange wie möglich zu verzögern. Sofern vor dem Hintergrund einer patientenindividuellen klinischen Beurteilung Symptomatik droht, deren Folgen zum Teil lebensgefährliche Komplikationen sind, muss eine nachfolgende Myelomtherapie eingeleitet werden. Ein tiefes und nachhaltiges Ansprechen verzögert diesen Zeitpunkt. Wie auch in der

mündlichen Anhörung zu einer CAR-T Zelltherapie in der bewertungsrelevanten Indikation durch klinische Experten bestätigt wurde, stellt ein therapiefreies Intervall ein von Patienten und behandelnden Ärzten angestrebtes Ziel von herausragender Bedeutung und eigenständiger Patientenrelevanz dar (24).

Validität

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 6. Mai 2014 weist der G-BA auf die Schwierigkeit in der Operationalisierung dieses Endpunktes aufgrund der starken Abhängigkeit von individuellen Patienten-Arzt-Entscheidungen hin (25). Auch in der Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel (Vorgangsnummer D-831) stellt der G-BA heraus, dass Kriterien einer erneuten Therapiebedürftigkeit benannt sein müssten, um den Nutzen der Studienmedikation im Sinne einer Krankheits- und Symptomkontrolle abzuleiten (26). Vor dem Hintergrund der eigenständigen Patientenrelevanz des therapiefreien Intervalls limitieren diese Schwierigkeiten in der Operationalisierung für die vorliegende Bewertung jedoch nicht die Validität des Endpunktes. Die Einleitung einer nachfolgenden Therapie stellt ein objektiv messbares, patientenrelevantes Ereignis dar. Der Endpunkt ist damit als valide anzusehen und wird zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Operationalisierung

Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie* ist in der Studie MonumenTAL-1 operationalisiert als die Zeit zwischen dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Datum des Beginns der nächsten Therapielinie (nachfolgende Myelomtherapie).

4.2.5.2.2.2.4 MRD-Negativitätsrate

Patientenrelevanz

Klinisches Ansprechen gilt als primäres und unter innovativen Therapien zunehmend erreichtes Therapieziel in der Behandlung des Multiplen Myeloms (27). Allerdings ist eine komplette Remission noch kein Nachweis für eine vollständige Eliminierung der Myelomzellen. Diese Tiefe des Ansprechens kann durch die MRD-Negativitätsrate festgestellt werden und fungiert im Vergleich zur Ansprechrateschätzungsrate verlässlicher als prognostischer Faktor für eine verzögerte Krankheitsprogression und ein verlängertes Gesamtüberleben (28). Patienten mit einem kompletten Ansprechen und dem Nachweis einer MRD-Negativität zeigen gegenüber Patienten mit einem kompletten Ansprechen ohne MRD-Negativität eine Verdopplung des PFS und eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens (29, 30). Das verminderte Sterberisiko steht als patientenrelevanter Endpunkt in direktem Zusammenhang mit der Tiefe des Ansprechens (23). Infolge der Korrelation einer MRD-Negativität mit einem verlängerten PFS und Gesamtüberleben stellt die MRD-Negativität ein valides Surrogat für die Überlebenszeit von Patienten mit Multiplem Myelom dar (31). Auch die Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) (32), des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) (33) sowie die S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (16) empfehlen die Messung der MRD-Negativität in klinischen Studien.

Nach Ansicht des G-BA handelt es sich bei dem Endpunkt MRD-Negativitätsrate um einen asymptomatischen Befund, welcher auf Laborparametern basiert und daher nicht unmittelbar patientenrelevant ist. Der prognostische Stellenwert der MRD-Negativitätsrate sei für das Multiple Myelom noch unklar. Da es sich trotzdem um einen relevanten Prognosefaktor im Multiplen Myelom handeln kann, befürwortet der G-BA die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt im Dossier (34). Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate wird daher zur Unterstützung der Evidenz berichtet, aber nicht für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

Bei dem Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* handelt es sich um einen validen Endpunkt im Rahmen klinischer Studien. Ausstehend ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt eine Validierung als Surrogatendpunkt.

Operationalisierung

Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* ist in der Studie MonumenTAL-1 operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der initialen Dosis und vor Krankheitsprogression oder der Initiation einer nachfolgenden Myelomtherapie einen *MRD-Negativitätsstatus von 10^{-5} bzw. 10^{-6}* erreichen.

4.2.5.2.2.5 EQ-5D VAS

Das Instrument EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt.

Die erste Komponente, ein deskriptiver Teil, setzt sich aus fünf Dimensionen mit je drei oder fünf Antwortmöglichkeiten (EuroQoL-5 Dimensions 3 or 5 Levels; EQ-5D-3L oder EQ-5D-5L) zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Die zweite Komponente ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala. Auf dieser 20 cm langen Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen. Es liegen für den EQ-5D in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten (35), unter anderem für Deutschland (36).

Patientenrelevanz

Mit der *EQ-5D VAS* gibt der Patient selbst Auskunft über seinen Gesundheitszustand. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV (3) ist der Nutzen eines Arzneimittels gegeben, wenn patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität

nachgewiesen werden können. Die Patientenrelevanz ist damit für die *EQ-5D VAS* zweifelsfrei gegeben. Der mittels der *EQ-5D VAS* ermittelte Gesundheitszustand wird vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren (z. B. Avelumab (37)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Validität

Das Erhebungsinstrument EQ-5D ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weitverbreitet (38). Der G-BA hat das Instrument auch mit beiden Komponenten bereits anerkannt (39). Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (40). Da in dieser Nutzenbewertung ausschließlich die *EQ-5D VAS* ausgewertet wird, beschränkt sich die Darstellung der Validität und Operationalisierung auf ebendiese.

Die *EQ-5D VAS* wurde von König et al. In einer Studie mit 152 Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen validiert. Dabei erhalten die Patienten die generischen Erhebungsinstrumente EQ-5D und Short Form (SF)-36 sowie einen krankheitsspezifischen Fragebogen (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) (41). Untersucht wurden die Konstruktvalidität, die Kriteriumsvalidität, die Test / Retest-Reliabilität sowie die Responsivität. Durch die Validierungsstudie von König et al. (41) kann das Erhebungsinstrument *EQ-5D VAS* als validiert angesehen werden. Dieses wird durch Validierungsstudien in anderen Indikationen bestätigt (Rheumatoide Arthritis (42), Ösophaguskarzinom (43)). Als generisches Instrument ist die *EQ-5D VAS* vom G-BA in den Tragenden Gründen von zahlreichen anderen hämatologischen Erkrankungen (z. B. Ibrutinib, (44)) bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen worden und ist als valide anzusehen.

Operationalisierung

In der Studie MonumenTAL-1 wird die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie gemessen mittels *EQ-5D VAS* operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die jeweils vor allen anderen Prozeduren stattfindende Erhebung des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der *EQ-5D VAS* durch den Studienteilnehmer sind wie folgt:

- Zeitpunkt des Screenings (≤ 28 Tage vor der ersten Studienmedikation) (Baseline)
- An Tag 1 von Zyklus 1
- An Tag 1 eines jeden ungeraden Zyklus (z. B. Tag 1 von Zyklus 3, 5, 7, 9, 11, etc.) bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Behandlungsende
- Zum Behandlungsende: ≤ 30 Tage (+7 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer neuen Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt.
- Follow-up: alle 16 Wochen nach Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Behandlungsende, je nachdem, was zuerst eintritt.

In diesem Dossier werden die klinisch bedeutsamen Veränderungen durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (26). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 (14), demzufolge bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetigen Daten die Responderanalysen herangezogen werden.

Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den Vorgaben der Modulvorlage und damit der VerfO (13) durchgeführt, die denjenigen im IQWiG Methodenpapier 6.1 (14) entsprechen. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird dementsprechend ein Responsekriterium in Höhe von 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments verwendet. Dieses sind für die *EQ-5D VAS* 15 Punkte.

Es wird die *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* bzw. *Verschlechterung* dargestellt.

4.2.5.2.2.2.6 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung von Lebensqualität und Symptomen. Das Instrument EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden:

Multi-Item-Symptomskalen

- Fatigue (3 Fragen)
- Schmerz (2 Fragen)
- Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen)

Single-Item Symptomskalen

- Dyspnoe
- Appetitlosigkeit
- Insomnie
- Obstipation
- Diarrhoe
- Finanzielle Schwierigkeiten

Die Symptomskalen werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Das Single-Item Finanzielle Schwierigkeiten ist im Kontext der frühen Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht dargestellt (45).

Funktionsskalen

- Physische Funktion (5 Fragen)

- Kognitive Funktion (2 Fragen)
- Emotionale Funktion (4 Fragen)
- Soziale Funktion (2 Fragen)
- Rollenfunktion (2 Fragen)

Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese und die Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte). Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (46) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl bedeutet einen höheren (besseren) Allgemeinen Gesundheitszustand, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommniveau (46).

Patientenrelevanz

Symptomatik per se gilt gemäß der Verfo des G-BA (13) als patientenrelevant. Die mittels des onkologiespezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhobene Symptomatik wird vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren in der Onkologie (z. B. Abemaciclib (47)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (48)) und auch in der bewertungsgegenständlichen Indikation Multiples Myelom (z. B. Elotuzumab (49), Carfilzomib (50), Daratumumab (51, 52) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Validität

Eine der ersten Veröffentlichungen zum EORTC QLQ-C30 in Hinblick auf die Validität des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 stammt aus dem Jahr 1993 (53). In der der Publikation zugrunde liegenden Studie wurden 305 Patienten mit Lungenkrebs gebeten, das Erhebungsinstrument vor und ein weiteres Mal während der Behandlung auszufüllen. Ziel war es, die Reliabilität und die Validität des Instruments zu überprüfen. Zusätzlich wurde die Multitrait-Skalierungsanalyse (54) angewendet, mit der untersucht wird, ob die einzelnen Elemente, aus denen der EORTC QLQ-C30 besteht, zu einem begrenzten Satz von summierten Skalen zusammengefasst werden können, ob also die Konstruktvalidität gegeben ist. Konvergenzvalidität und diskriminante Validität sind zwei fundamentale Aspekte der Konstruktvalidität (55). Durch die Validierungsstudie von Aaronson et al. (53) kann das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 als validiert angesehen werden. Für die Validität des Fragebogens ist es wichtig, ob die Fragen und Antwortkategorien der Fragebögen zur Selbsteinschätzung für die Patienten und für diejenigen, die die Daten berichten und interpretieren, dieselbe Bedeutung haben. Dieser Frage geht die Studie von Groenvold et al. Nach (56). Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen ebenfalls die Validität des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30. Neben den genannten Validierungsuntersuchungen

ist für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 auch die Test- / Retest-Reliabilität untersucht worden (57). Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Test- / Retest-Reliabilität ebenfalls gegeben ist.

Auch für Patienten mit Multiplem Myelom ist das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 validiert (58). Die Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom erhalten vor der Behandlung und in den Monaten 1, 6, 12, 24, 36 und 48 das Erhebungsinstrument zum Ausfüllen. Das zur Bestimmung der Reliabilität herangezogene Cronbach's alpha liegt für alle Skalen mit Ausnahme der Rollenfunktion oberhalb von 0,7, sodass die Reliabilität gegeben ist. Die klinische Validität ist ebenfalls gegeben, da die Skalen des Erhebungsinstrumentes in der Lage sind zwischen dem Krankheitsstadium des Patienten (WHO-Status, Stadium nach Durie&Salmon) zu unterscheiden. Die Responsivität des Instruments ist ebenfalls gegeben, da sich die Veränderung des klinischen Status durch die Therapie (Ansprechen, Stabile Erkrankung, Krankheitsprogression) durch das Erhebungsinstrument widerspiegelt. Somit gilt der EORTC QLQ-C30 auch für Patienten mit Multiplem Myelom reliabel und valide.

Operationalisierung

In der Studie MonumenTAL-1 wird die Änderung in den *Symptomskalen* unter der Therapie gemessen mittels *EORTC QLQ-C30* operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die jeweils vor allen anderen Prozeduren stattfindende Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer können dem Abschnitt 4.2.5.2.2.2.5 entnommen werden.

In diesem Dossier werden die klinisch bedeutsamen Veränderungen durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (48). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 (14), demzufolge bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetigen Daten die Responderanalysen herangezogen werden.

Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den *Antworten auf häufig gestellte Fragen pharmazeutischer Unternehmer – Dossiererstellung* zur Darstellung der klinischen Relevanzschwellen im Dossier für die Erhebungsinstrumente der EORTC durchgeführt (59). Demnach ist für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 und die entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodule ein Responsekriterium von 10 Punkten für die Responderanalysen anzuwenden. Dieses weicht damit von den Vorgaben der Modulvorlage und damit der VerFO (13) sowie den Vorgaben im IQWiG Methodenpapier 6.1 (14) ab, bei der zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein Responsekriterium in Höhe von 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstrumentes verwendet wird.

Es wird die *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung* dargestellt.

4.2.5.2.2.2.7 PGI-S

Das Erhebungsinstrument *Patient Global Impression of Severity (PGI-S)* ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung der Schwere einer Erkrankung.

Es besteht aus einem Item, das die Bewertung der Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Patienten ermöglicht. Die folgenden 5 Antwortoptionen auf einer Likert-Skala sind möglich: „Sehr stark“ (4 Punkte), „Stark“ (3 Punkte), „Moderat“ (2 Punkte) und „Gering“ (1 Punkt) und „Nicht vorhanden“ (0 Punkte) (60). Die Skalenspannweite beträgt somit 4 Punkte.

Patientenrelevanz

Mit dem PGI-S gibt der Patient selbst Auskunft über die Schwere seiner Erkrankung. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV (3) ist der Nutzen eines Arzneimittels gegeben, wenn patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden können. Die Patientenrelevanz ist damit für den PGI-S zweifelsfrei gegeben. Die mittels dem PGI-S ermittelte Schwere der Erkrankung wird vom G-BA im Rahmen verschiedener Nutzenbewertungsverfahren (z. B. Dapagliflozin (61) bzw. Avapritinib (62) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt

Validität

Das Erhebungsinstrument PGI ist das patientenberichtete Gegenstück zur Clinical Global Impression Skala (CGI), die 1976 vom National Institute of Mental Health veröffentlicht wurde. Während der CGI in der Veröffentlichung von 1976 aus 4 Items bestand, besteht der PGI nur aus einem Item mit dem Titel „Global Improvement“, das als patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome; PRO) angepasst wurde. Der Patient muss aus den Antwortmöglichkeiten diejenige auswählen, die die Schwere seiner Erkrankung im Vergleich zu einem früheren Zeitpunkt am genauesten beschreibt. Der PGI-S wurde bereits in verschiedenen Indikationen validiert und zeigt eine hohe Konstruktvalidität (63-66).

Operationalisierung

In der Studie MonumenTAL-1 wird die Änderung der Schwere der Erkrankung unter der Therapie gemessen mittels *PGI-S* operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die jeweils vor allen anderen Prozeduren stattfindende Erhebung des Instruments *PGI-S* durch den Studienteilnehmer können dem Abschnitt 4.2.5.2.2.2.5 entnommen werden.

In diesem Dossier werden die klinisch bedeutsamen Veränderungen durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (48). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 (14), demzufolge bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetigen Daten die Responderanalysen herangezogen werden.

Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den Vorgaben der Modulvorlage und damit der VerfO (13) durchgeführt, die denjenigen im IQWiG Methodenpapier 6.1 (14) entsprechen. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird dementsprechend ein

Responsekriterium in Höhe von 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments verwendet. Dieses sind für das Instrument *PGI-S* $\geq 0,6$ Punkte, gerundet 1 Punkt.

Es wird die *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung* dargestellt.

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.2.5.2.2.3.1 EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Die Beschreibung des Erhebungsinstruments ist unter der Nutzenkategorie Morbidität dargestellt.

Patientenrelevanz

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V (3) patientenrelevant. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden der Allgemeine Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Diese sind in diesem Kontext vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren in der Onkologie (z. B. Abemaciclib (47)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (48)) und auch in der bewertungsgegenständlichen Indikation Multiples Myelom (z. B. Elotuzumab (49), Carfilzomib (50), Daratumumab (51, 52) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt worden.

Validität

Die Validität für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 sind unter der Nutzenkategorie Morbidität für die Symptomskalen dargestellt und gelten ebenso für den *Allgemeinen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30*.

In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (48). Dieses ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 (14), demzufolge bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetigen Daten die Responderanalysen herangezogen werden.

Es werden zeitadjustierte Analysen für die *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bzw. Verbesserung* dargestellt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den *Antworten auf häufig gestellte Fragen pharmazeutischer Unternehmer – Dossiererstellung* zur Darstellung der klinischen Relevanzschwellen im Dossier für die Erhebungsinstrumente der EORTC durchgeführt (59). Demnach ist für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 und die entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodule ein Responsekriterium von 10 Punkten für die Responderanalysen anzuwenden. Dieses weicht damit von den Vorgaben der Modulvorlage und damit der Verfo (13) sowie den Vorgaben im IQWiG Methodenpapier 6.1

(14) ab, das zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein Responsekriterium in Höhe von 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments verwendet.

Operationalisierung

In der Studie MonumenTAL-1 wird die Änderung des Allgemeinen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen unter der Therapie operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die jeweils vor allen anderen Prozeduren stattfindende Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer können dem Abschnitt 4.2.5.2.2.2.5 entnommen werden).

In diesem Dossier werden die klinisch bedeutsamen Veränderungen durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (48). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 (14), das bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetigen Daten die Responderanalysen heranzieht.

Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den *Antworten auf häufig gestellte Fragen pharmazeutischer Unternehmer – Dossiererstellung* zur Darstellung der klinischen Relevanzschwellen im Dossier für die Erhebungsinstrumente der EORTC durchgeführt (59). Demnach ist für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 und die entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodule ein Responsekriterium von 10 Punkten für die Responderanalysen anzuwenden. Dieses weicht damit von den Vorgaben der Modulvorlage und damit der VerFO (13) sowie den Vorgaben im IQWiG Methodenpapier 6.1 (14) ab, bei der zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein Responsekriterium in Höhe von 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments verwendet wird.

Es wird die *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung* dargestellt.

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

4.2.5.2.2.4.1 Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Nahezu alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse ist abhängig von ihrem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung.

Die *unerwünschten Ereignisse* (UE) können dabei aufgrund ihrer Symptomatik unmittelbar die Gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. Zusätzlich können UE zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann.

Daher ist eine Verringerung von Nebenwirkungen entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (3).

Validität

Alle *Unerwünschten Ereignisse* werden hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der aktuellen Version (MonumenTAL-1: Version 4.03) dokumentiert. Die Codierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt basierend auf den Freitextfeldern des Erhebungsbogens (Case Report Form, CRF) gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (MonumenTAL-1: Version 24.1) nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT). Die Erfassung der *Unerwünschten Ereignisse* erfolgt demnach gemäß den Leitlinien für Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice (GCP), die aus der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Conference on Harmonisation, ICH) resultiert. Die Dokumentation und die Codierung der *Unerwünschten Ereignisse* entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

Operationalisierung

Alle *Unerwünschten Ereignisse* (UE), unabhängig davon, ob schwerwiegend oder nicht-schwerwiegend, werden von dem Zeitpunkt der unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung bis 100 Tage (für Phase I) bzw. 30 Tage (für Phase II) nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was zuerst eintritt, dokumentiert.

Die UE werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) dargestellt. Diese sind definiert als:

- Jedes UE, das bei oder nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Tag der letzten Dosis plus 30 Tage für Phase II (100 Tage für Phase I) oder vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was zuerst eintritt, auftritt
- Jedes UE, das im Zusammenhang mit einem bestehenden behandlungsbedingten UE steht, mit Datum und Uhrzeit des Beginns später als 30 Tage (für Phase II) nach der letzten Dosis der Studienmedikation (100 Tage für Phase I), aber vor Beginn einer nachfolgenden Therapie auftritt

Weiterhin werden folgende Ereignisse als unter Behandlung auftretend angesehen:

- Wenn das Ereignis am Tag der ersten Verabreichung der Studienintervention auftritt und entweder der Zeitpunkt des Ereignisses oder der Zeitpunkt der Verabreichung fehlen,
- Wenn das Datum des Ereignisses nur teilweise oder gar nicht erfasst wird, es sei denn, es ist bekannt, dass das Ereignis basierend auf dem Datum des Auftretens oder dem Datum der Auflösung, vor der ersten Verabreichung der Studienintervention liegt,

- Wenn das Ereignis als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend betrachtet wird, unabhängig vom Datum des Beginns des Ereignisses;
- Wenn ein Ereignis, das bei Studienbeginn vorhanden ist, sich im Grad der Toxizität verschlechtert oder vom Prüfer nachträglich als mit dem Studienmedikament zusammenhängend eingestuft wird.

Im Weiteren wird die Bezeichnung *Unerwünschte Ereignisse* im Sinne dieser Definition von TEAE verwendet.

Darstellung im Dossier

Die *Unerwünschten Ereignisse* werden differenziert nach den Schweregraden *Gesamt UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* berichtet. In der Detaildarstellung nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT) werden die *Unerwünschten Ereignisse* wie folgt berichtet:

- *Gesamt UE (unabhängig vom Schweregrad)*, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- *Schwerwiegende UE*, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- *UE, die zum Therapieabbruch führen ohne Schwellenwert*

Des Weiteren werden verschiedene im Statistischen Analyseplan präspezifizierte *UE von besonderem Interesse* differenziert nach den genannten Schweregraden berichtet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1.4).

4.2.5.2.3 Analyse-Populationen

Für die Studie MonumenTAL-1 werden die Analysen der betrachteten Endpunkte an den folgenden Analyse-Populationen durchgeführt:

- Für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* stellt die ITT-Population die Population aller Studienteilnehmer dar, die in die Studie eingeschlossen wurden. In der Studie MonumenTAL-1 umfasst dies alle geeigneten Patienten der genannten Kohorte nach dem Screening. Da es sich um eine Phase I/II-Studie handelt, umfasst die ITT-Population alle Studienteilnehmer der Kohorte, die eine Behandlung erhalten haben. Für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* wird innerhalb der ITT-Population ein Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets

gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Dies bedeutet für diese Kohorte den Ausschluss von 27 Patienten. In die Analyse der patientenberichteten Endpunkte gehen nur Studienteilnehmer der Phase II ein, da die patientenberichteten Endpunkte nur in dieser Phase der Studie erhoben wurden.

- Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR: definiert als die Population mit einer angemessenen Krankheitsbeurteilung nach Baseline und vor Beginn einer nachfolgenden Therapie, die mindestens ein PR oder besser erreicht haben.

Die Angabe der zugrundeliegenden Analyse-Population ist in der Operationalisierung des jeweiligen Endpunktes angegeben. Die Größe der jeweiligen Analyse-Population für die Studie MonumentAL-1 ist in Tabelle 4-3 angegeben.

Tabelle 4-3: Analyse Populationen der Studie MonumentAL-1

Analyse-Population	Studien-Population	Patientenzahl	Angewendet auf folgende Endpunkte
MonumenTAL-1			
ITT-Population	RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	N=288 (PRO: N=231)	Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben, Ansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, MRD-Negativitätsrate, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, PGI-S EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verträglichkeit
	Vollpopulation RP2D TCRDT vortherapiert	N=51 (PRO: N=31) Vollpopulation RP2D TCRDT vortherapiert (im Folgenden: RP2D TCRDT vortherapiert): N=31 (PRO: N=19)	
Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR	RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	N=210	Dauer des Ansprechens
	RP2D TCRDT vortherapiert	N=18	
Abkürzungen: 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; ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PRO: patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)			

4.2.5.2.4 Erläuterung der verwendeten statistischen Methoden

Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse aus der Studie MonumentAL-1 präsentiert.

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* wird die mediane Überlebenszeit in Monaten inklusive 95 %-Konfidenzintervall (KI) mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter der Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Für die Endpunkte *Progressionsfreies Überleben*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, *Zeit bis zum Ansprechen* und *Dauer des Ansprechens* erfolgen die Auswertungen analog zur Auswertung des Gesamtüberlebens.

Für die Auswertung der Endpunkte zum *Ansprechen* wird der Anteil der Studienteilnehmer mit *Ansprechen* dargestellt. Für die Auswertung der Endpunkte zur *MRD-Negativitätsrate* wird der Anteil der Studienteilnehmer mit der jeweiligen *MRD-Negativitätsrate* dargestellt.

Die Auswertung der *patientenberichteten Endpunkte* erfolgt in Form von Responderanalysen unter Verwendung von validierten klinischen Relevanzschwellen bzw. des Responsekriteriums in Höhe von 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments. Dabei wird sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Es wird jeweils der Anteil der Patienten, der eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung aufweist, dargestellt. Zudem wird die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung inklusive 95%-KI mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Entsprechende Ereigniszeitanalysen werden für die erstmalige Verbesserung bzw. Verschlechterung durchgeführt. Die erstmalige Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als das erstmalige Erreichen einer Veränderung gegenüber Baseline um mindestens den definierten Schwellenwert.

Für die Auswertung zur *Verträglichkeit* wird jeweils der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt. Zudem wird die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95%-KI mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da für Talquetamab nur Ergebnisse einer Studie für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens vorliegen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach

Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen

Entsprechend den Vorgaben des G-BA sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Im Rahmen nicht-kontrollierter Studien sind Interaktionstests allerdings nicht möglich. Bei einarmigen Studien kann nicht zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen prognostischen Faktor oder unterschiedliche Basisrisiken differenziert werden. Die für die im Dossier vorgelegte einarmige Studie MonumentAL-1 präsentierten Subgruppenresultate haben somit lediglich einen informativen Charakter.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppen entsprechen den vom G-BA vorgegebenen Faktoren (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte).

Die Tabelle 4-4 zeigt alle durchgeführten Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte für die Studie MonumentAL-1.

Tabelle 4-4: Subgruppen für die Studie MonumentAL-1

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)
Alter ^{a, b}	• <65 Jahre • 65 bis <75 Jahre • ≥75 Jahre
Geschlecht ^{a, b}	• männlich • weiblich
Abstammung ^{a, b}	• weiß • afroamerikanisch • andere
ECOG-PS zu Baseline ^a	• 0 • ≥1
Nierenfunktion zu Baseline ^{a, b}	Wirksamkeitsendpunkte: • ≤60 ml/min/1,73 m² • >60 ml/min/1,73 m² Sicherheitsendpunkte: • <30 ml/min/1,73 m² • 30 bis <60 ml/min/1,73 m² • 60 bis <90 ml/min/1,73 m² • ≥90 ml/min/1,73 m²

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)
Leberfunktion zu Baseline ^b	• normal • beeinträchtigt
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien ^a	• <4 • ≥4
Refraktärität ^a	• ja ^c
ISS-Stadium zu Baseline ^a	• Stadium I • Stadium II • Stadium III
R-ISS-Stadium zu Baseline ^a	• Stadium I • Stadium II • Stadium III
Vorangegangene ASCT ^a	• ja • nein
Myelomtyp ^a	• IgG • Nicht-IgG
Zytogenetisches Risikoprofil ^a	• Hochrisiko (definiert als t(4;14), t(14;16) und/oder 17p-Deletion) • Standardrisiko
Anteil Plasmazellen im Knochenmark ^{a, b}	• ≤30 % • >30 % bis <60 % • ≥60 %
Region	• USA ^d • Andere ^d
Extramedulläre Plasmozytome ^a	• 0 • ≥1
GPRC5D-Expression des Tumors zu Baseline ^a	• ≥Medianwert • <Medianwert
Vorangegangene ADC-Therapie	• ja
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität	• ≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär
Dosierung	• 0,4 mg/kg ^d • 0,8 mg/kg ^d
a: Präspezifiziert für die Wirksamkeitsendpunkte. Alle nur für die Wirksamkeitsendpunkte präspezifizierten Subgruppen werden auch für die Sicherheitsendpunkte durchgeführt und sind in den Zusatzanalysen (67, 68) aufgeführt. B: Präspezifiziert für die Sicherheitsendpunkte. Alle nur für die Sicherheitsendpunkte präspezifizierten Subgruppen werden auch für die Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt und sind in den Zusatzanalysen (67, 68) aufgeführt.	

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)
C:	Einschließlich der letzten vorangegangenen Therapielinie, PI + IMiD, PI + IMiD + Anti-CD38-Antikörper, mind. 2 PIs + mind. 2 IMiDs + 1 Anti-CD38-Antikörper
d:	Post hoc definierte Subgruppe entsprechend den Anforderungen für die Nutzenbewertung.
Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); IMiD: Immunmodulator (Immunomodulatory imide Drug); IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; min: Minute; ml: Milliliter; PI: Proteasom-inhibitor; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)	

4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen

In der Studie MonumenTAL-1 sind die Trennpunkte der ausgewerteten Subgruppen abhängig davon, ob sie für einen Wirksamkeits- oder einen Sicherheitsendpunkt angewendet werden (siehe Tabelle 4-4). Die Trennpunkte aller Subgruppen entsprechen allgemein gebräuchlichen Abgrenzungen oder gebräuchlichen Einteilungen im Anwendungsgebiet.

4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens zehn Studienteilnehmer umfasst und darüber hinaus bei binären Endpunkten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien dokumentiert wurden. Für die Nutzenbewertung werden alle Subgruppenanalysen der einzelnen Endpunkte dargestellt.

Die Darstellung der Ergebnisse für die Subgruppen erfolgt deskriptiv und wird im Anhang 4-I tabellarisch dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Es wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Abkürzung: RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-5 entsprechen dem Stand vom 01.08.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Es wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Abkürzung: RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie

viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

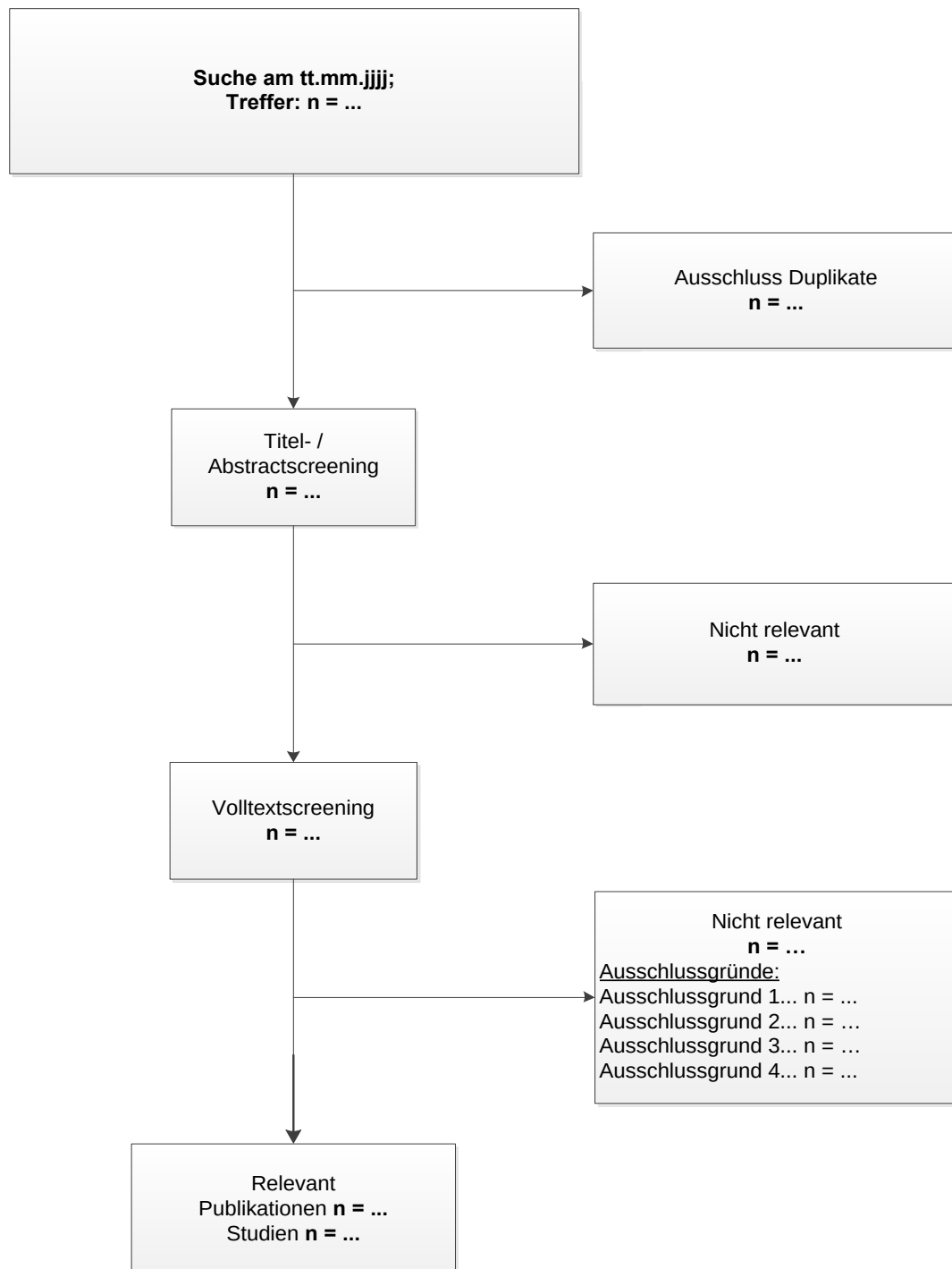


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

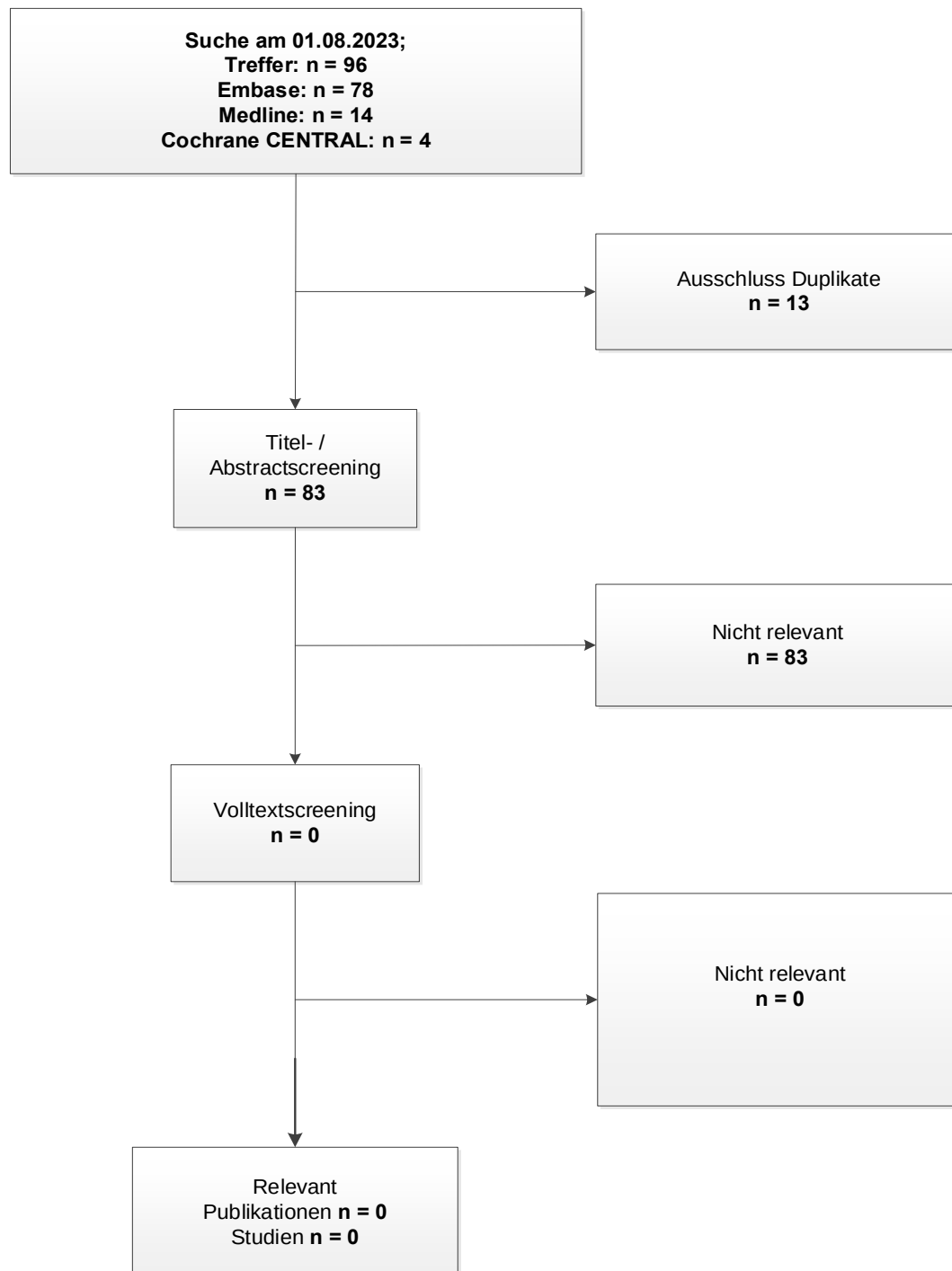


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche am 01.08.2023 erzielt insgesamt 96 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=13) werden Titel und Abstract der verbleibenden 83 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Es werden keine Publikationen als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; NCT: National Clinical Trial; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-7 entsprechen dem Stand vom 01.08.2023.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-8 entsprechen dem Stand vom 01.08.2023.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Es wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); z. B.: zum Beispiel						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. N.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-19 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*

- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapie- arme
MonumenTAL-1, MMY1001 (NCT03399799) • TALMMY1001 (Phase I, NCT03399799) • TALMMY1001 -Part 3 (Phase II, NCT04634552)	ja	ja	laufend	Studiendauer: Ereignisgesteuert <u>Datenschnitt</u> Primärer Datenschnitt: 16.05.2022 Nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt: 17.01.2023	nicht vergleichend, Talquetamab
MonumenTAL-1 – Japanische Kohorte: NCT04773522	nein	ja	laufend	Studiendauer: Ereignisgesteuert	nicht vergleichend, Talquetamab
MonumenTAL-1 – Chinesische Kohorte	nein	ja	laufend	Studiendauer: Ereignisgesteuert	nicht vergleichend, Talquetamab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-29 entsprechen dem Stand vom 06.09.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-29 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MonumenTAL-1 – Japanische Kohorte: NCT04773522	Es handelt sich um eine laufende Studie. Es liegen noch keine Ergebnisse vor.
MonumenTAL-1 – Chinesische Kohorte	Es handelt sich um eine laufende Studie. Es liegen noch keine Ergebnisse vor.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

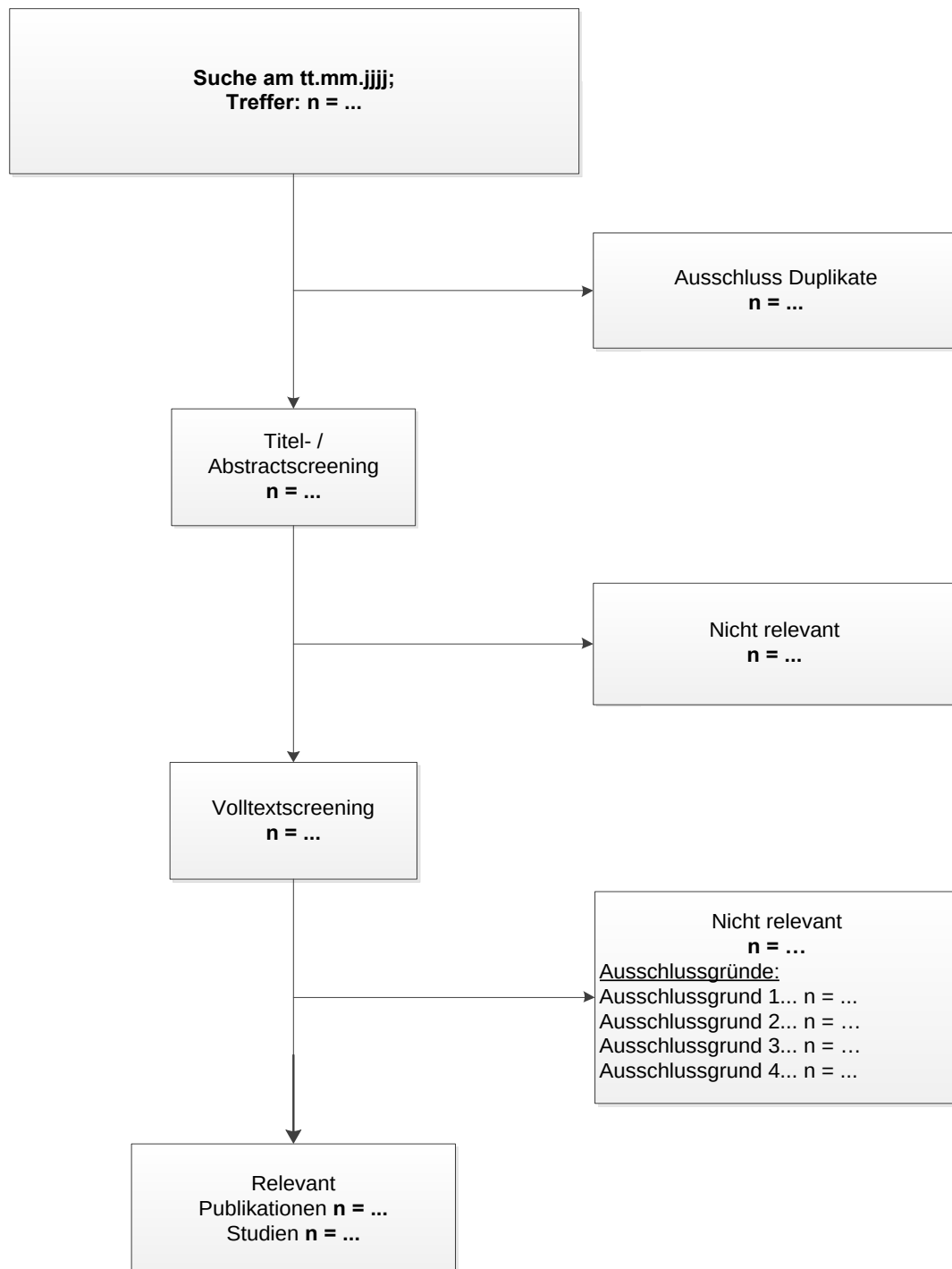


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

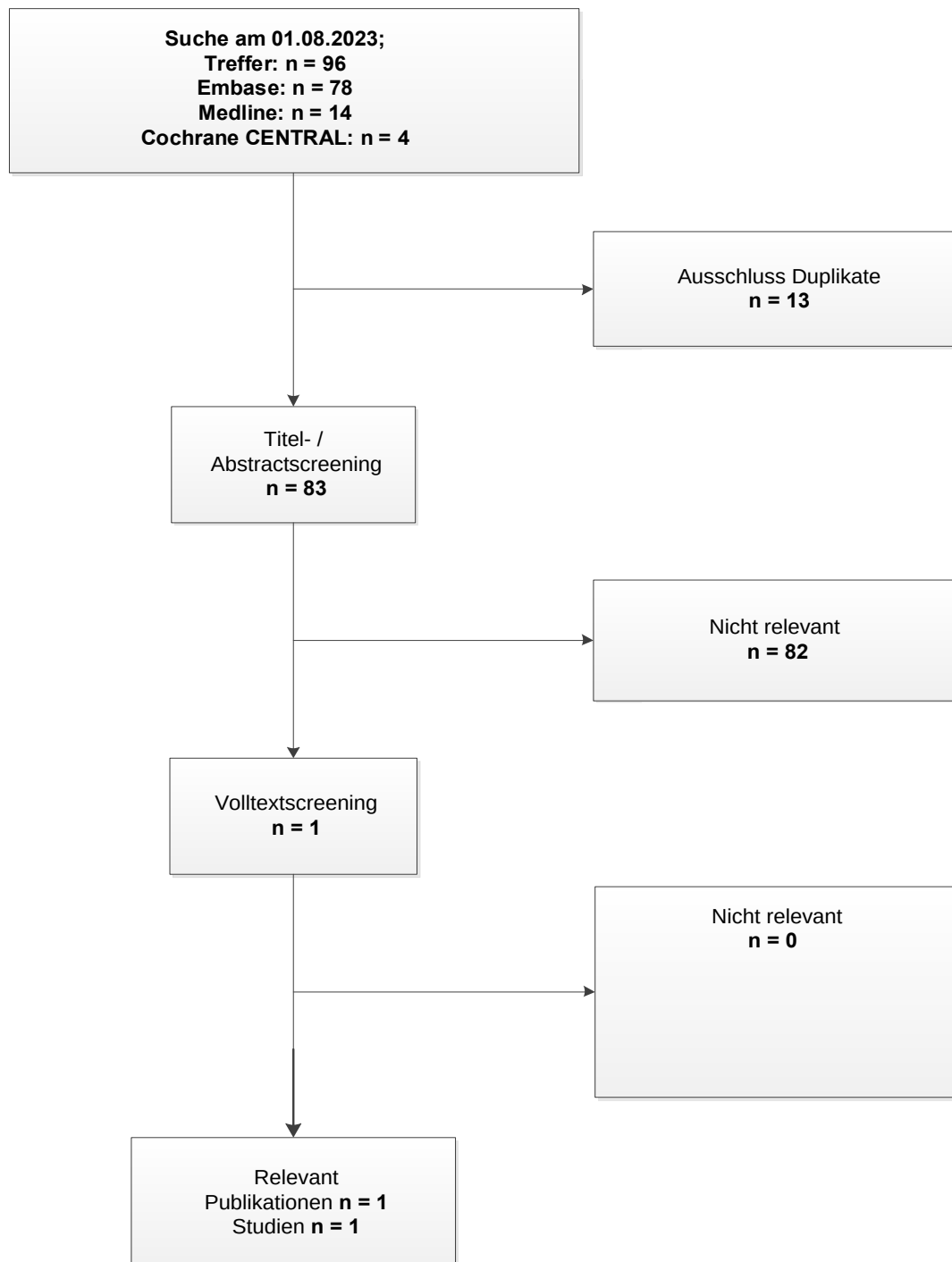


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche am 01.08.2023 erzielt insgesamt 96 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=13) werden Titel und Abstract der verbleibenden 83 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Mit Chari et al. 2022 zur Studie MonumenTAL-1 (69) wird 1 Publikation als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MonumenTAL-1 NCT03399799 EudraCT: 2017-002400-26	ClinicalTrials.gov (70) EU-CTR (71) WHO ICTRP (72)	ja	ja	laufend
• TALMMY1001 (Phase I, NCT03399799)	ClinicalTrials.gov (70) EU-CTR (71) WHO ICTRP (72)	ja	ja	laufend
• TALMMY1001 Part 3 (Phase II, NCT04634552)	ClinicalTrials.gov (73)	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; NCT: National Clinical Trial; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-31 entsprechen dem Stand vom 01.08.2023.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Die Suche nach der Studie MonumenTAL-1 und ihren Studienkürzeln führt zu keinen Ergebnissen.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzung: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-32 entsprechen dem Stand vom 01.08.2023.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten

Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register - einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Einarmige Studie						
MonumenTAL-1	ja	ja	nein	ja (69)	ja (70-73)	ja (74)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; z. B.: zum Beispiel						

In den Studienergebnisdatenbanken des Arzneimittelinformationssystem (AMIce) und des Suchportals der EMA werden keine Einträge zu Talquetamab oder zur Studie MonumenTAL-1 identifiziert.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

In den folgenden Abschnitten wird die Evidenz der für das zu bewertende Arzneimittel eingeschlossenen Studie MonumenTAL-1 dargestellt. Weiterhin wird die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MonumenTAL-1	offene, multizentrische, einarmlige Phase I/II-Studie	<u>Phase I und Phase II</u> Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit gegenüber etablierten Therapien rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom <u>Phase I</u> Krankheitsprogression oder Intoleranz gegenüber allen verfügbaren etablierten Therapien <u>Phase II</u> <i>Kohorte A und C (nicht-TCRDT vorththerapiert)</i> ≥3 vorangegangene Therapielinien, mit mind. Einem PI, einem IMiD sowie einem Anti-CD38-Antikörper	Talquetamab-Monotherapie Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen ^a: <u>Kohorte RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert:</u> <u>N=288</u> - <i>Phase I:</i> 0,4 mg/kg N=21 0,8 mg/kg N=36 - <i>Phase II:</i> 0,4 mg/kg (<i>Kohorte A</i>) N=122 0,8 mg/kg (<i>Kohorte C</i>) N=109 <u>Kohorte RP2D TCRDT vorththerapiert:</u> <u>N=43</u> - <i>Phase I:</i>	<u>Screening:</u> ≤28 Tage vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation <u>Behandlung:</u> Bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zur inakzeptablen Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung oder bis zum Studienende (definiert als 2 Jahre nach der ersten Dosierung des letzten Studienteilnehmers oder wenn der letzte Studienteilnehmer die letzte Erhebung im Rahmen der Studie abgeschlossen hat, je nachdem, was zuerst eintritt) <u>Follow-up-Phase:</u> Bis zum Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Lost-to-follow-up	<u>Studienorte:</u> 9 Länder mit 47 Zentren: Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Korea; Niederlande, Polen, Spanien, Nordamerika <u>Studienzeitraum:</u> 03.01.2018 – laufend (Rekrutierung beendet)	Primärer Endpunkt - Verträglichkeit (<i>Phase I</i>) - ORR (<i>Phase II</i>) Sekundäre Endpunkte - VGPR oder besser, CR oder besser oder sCR oder besser - DOR - TTR - PFS <u>Nur Phase I</u> - ORR <u>Nur Phase II</u> - Gesamtüberleben - allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptome und Funktionsfähigkeit - MRD-Negativitätsrate

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		<i>Kohorte B (TCRDT vortherapiert):</i> ≥3 vorangegangene Therapielinien, mit mind. Einem PI, einem IMiD sowie einem Anti-CD38-Antikörper - Vorbehandelt mit einer TCRDT (wie CAR-T-Zellen oder bispezifischen Antikörpern)	N=12 - Phase II (Kohorte B): N=31	<u>Relevante Datenschnitte^b:</u> 1. Datenschnitt (Primäre Analyse): 16.05.2022 4. Datenschnitt Nutzenbewertungs- relevanter Datenschnitt (von der EMA angefordert): 17.01.2023		- SUE, schwere UE und Laborparameter Explorative Endpunkte <u>Nur Phase I</u> - MRD-Negativität <u>Nur Phase II</u> - TTNT
a: Angaben basieren auf dem nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 17.01.2023 b: Angaben zu allen Datenschnitten befindet sich in Tabelle 4-39 Abkürzungen: CAR-T: Chimärer Antigen-Rezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells); IMiD: Immunmodulator (Immunomodulatory imide Drug); EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); IIT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; ORR: Gesamtansprechrates (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PI Proteasominhibitor; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SUE: Schwerwiegendes UE; TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); TTNT: Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie (Time To Next Treatment); TTR: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time To Response); UE: Unerwünschtes Ereignis; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response) Quelle: Studienbericht 64407564 (74), Janssen Zusatzanalysen (67, 68)						

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Talquetamab	Prämedikation
MonumenTAL-1	Phase I Intervention Teil 1 Dosisescalation: - Talquetamab i.v. von 0,001 bis 0,00338 mg/kg Q2W - Talquetamab i.v. von 0,0015 bis 0,180 mg/kg QW - Talquetamab s.c. von 0,135 bis 0,800 mg/kg QW - Talquetamab s.c. von 0,800 bis 1.200 mg/kg Q2W - Talquetamab s.c. 1.600 mg/kg Q4W Eingeleitet wird die jeweilige Dosis von 3 Step-up Dosen. Intervention Teil 2 <i>In der Dosisexpansion in Teil 2 erhalten die Studienteilnehmer die mutmaßlichen RP2D.</i> Wöchentliches Dosierungsschema (QW): Zykluslänge: 21 Tage <u>Step-up Dosis:</u> 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,01 mg/kg, 0,06 mg/kg Talquetamab s.c. <u>Zyklus 1+:</u> 0,4 mg/kg Talquetamab s.c. an Tag 1, 8, 15 bis zur Krankheitsprogression Zweiwöchentliches Dosierungsschema (Q2W): Zykluslänge: 28 Tage <u>Step-up Dosis:</u> 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,01 mg/kg, 0,06 mg/kg, 0,30 mg/kg Talquetamab s.c. <u>Zyklus 1+:</u> 0,8 mg/kg Talquetamab s.c. an Tag 1 und 15 bis zur Krankheitsprogression	<u>Anpassungen der Prämedikation:</u> <i>Die Prämedikation konnte auf der Grundlage neuer Sicherheits- und anderer Daten geändert werden.</i> <u>Antihistaminika und Antipyretika:</u> <i>Vor erneuter Verabreichung im Fall einer Unterbrechung der i.v.-Applikation der Studienmedikation aufgrund akuter Toxizität für ≥ 4 Stunden.</i> Explorative Kohorten: <u>Tocilizumab</u> <u>(8 mg/kg; maximal 800 mg):</u> i.v., Einmalgabe über 1 Stunde hinweg, bis zu 4 Stunden vor Verabreichung der ersten Step-up Dosis <u>Niedrig dosiertes Dexamethason</u> <u>(4 mg):</u> p.o., 2 × täglich ab dem Tag der ersten Step-up Dosis bis zum dritten Tag von Zyklus 1 Erforderlich vor Step-up Dosis und Zyklus 1 Dosis 1: <u>Glukokortikoide: Dexamethason</u> <u>(16 mg) oder Äquivalent^b:</u> p.o. oder i.v., 3 Stunden (± 1 Stunde) vor Gabe der Studienmedikation <i>Dexamethason als Prämedikation sollte nicht nach Zyklus 1 Tag 1 verabreicht werden, außer wie in Fußnote a angegeben.</i> <i>Sobald eine Dosis als sicher eingestuft wurde, konnte Talquetamab mit Genehmigung des Sponsors ohne Glukokortikoidgabe verabreicht werden.</i> <u>Antihistaminikum:</u> <u>Diphenylhydramin (50 mg) oder</u>

Studie	Talquetamab	Prämedikation
	<u>Phase II</u> Intervention Teil 3: <i>In Teil 3 erhalten die Studienteilnehmer dieselben RP2D wie die Studienteilnehmer in Teil 2.</i> Wöchentliches Dosierungsschema (QW) (Kohorte A und B): Zykluslänge: 28 Tage <u>Step-up Dosis:</u> im Abstand von 2 bis 4 Tagen und abzuschließen 2 – 4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,01 mg/kg und 0,06 mg/kg Talquetamab s.c. <u>Zyklus 1+:</u> 0,4 mg/kg Talquetamab s.c. an Tag 1, 8, 15, 22 bis zur Krankheitsprogression Zweiwöchentliches Dosierungsschema (Q2W) (Kohorte C): Zykluslänge: 28 Tage <u>Step-up Dosis:</u> im Abstand von 2 bis 4 Tagen und abzuschließen 2 – 4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,01 mg/kg, 0,06 mg/kg, 0,30 mg/kg^a Talquetamab s.c. <u>Zyklus 1+:</u> 0,8 mg/kg Talquetamab s.c. an Tag 1 und 15 bis zur Krankheitsprogression Dauer der Studienintervention: Die Studienmedikation wurde den Studienteilnehmern bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zur inakzeptablen Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung oder bis zum Studienende (definiert als 2 Jahre nach der ersten Dosierung des letzten Studienteilnehmers oder wenn der letzte Studienteilnehmer die letzte Erhebung im Rahmen der Studie abgeschlossen hat, je nachdem, was zuerst eintritt) verabreicht.	<u>Äquivalent^c:</u> p.o. oder i.v., mind. 1 Stunde (±15 Minuten) vor Gabe der Studienmedikation <u>Antipyretikum: Acetaminophen (650 mg bis 1000 mg) oder Äquivalent^c:</u> p.o. oder i.v., mind. 30 Minuten (±15 Minuten) vor Gabe der Studienmedikation Wenn klinisch indiziert: <u>H₂-Antagonist: Famotidin (20 mg) oder Äquivalent:</u> p.o. oder i.v., Beginn der Infusion 30 Minuten (±15 Minuten) vor Gabe der Studienmedikation <u>Antiemetikum: Ondansetron (16 mg) oder Äquivalent:</u> p.o. oder i.v., 30 Minuten (±15 Minuten) vor Gabe der Studienmedikation

Studie	Talquetamab	Prämedikation
a: Gemäß Fachinformation 0,40 mg/kg (6). b: Bei Studienteilnehmern, bei denen ein CRS oder eine IRR vom Grad ≥ 2 auftreten, ist vor den beiden nächsten Dosen der Studienmedikation eine Prämedikation mit einem Glukokortikoid erforderlich. Die Verabreichung einer darüberhinausgehenden Vorbehandlung sollte mit dem Sponsor besprochen werden, außer bei Studienteilnehmern, die in die oben erwähnte(n) explorativen Kohorte(n) zur Bewertung von niedrig dosiertem Dexamethason aufgenommen wurden. c: Bei Studienteilnehmern, bei denen ein CRS oder eine IRR beliebigen Grades auftritt, ist eine Prämedikation mit Antihistaminika und nicht-glukokortikoiden Antipyretika mindestens vor der nächsten Dosis der Studienmedikation erforderlich. Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); i.v.: intravenös; IRR: infusionsbedingte Reaktion (Infusion-Related Reaction); kg: Kilogramm; mg: Milligramm; p.o.: per os; Q2W: zweiwöchentliches Dosierungsschema; Q4W: vierwöchentliches Dosierungsschema; QW: wöchentliches Dosierungsschema; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); s.c.: subkutan		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Charakteristika	MonumenTAL-1						
	RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert 0,4 mg/kg			RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert 0,8 mg/kg			RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert
	Phase I	Phase II (Kohorte A)	Gesamt	Phase I	Phase II (Kohorte C)	Gesamt	Phase I/II (Kohorte A+C)
	N=21	N=122	N=143	N=36	N=109	N=145	N=288
Demografische Charakteristika							
Alter, Jahre							
N	21	122	143	36	109	145	288
<65 n (%)	13 (61,9)	52 (42,6)	65 (45,5)	18 (50,0)	45 (41,3)	63 (43,4)	128 (44,4)
65 bis <75 n (%)	6 (28,6)	51 (41,8)	57 (39,9)	13 (36,1)	37 (33,9)	50 (34,5)	107 (37,2)
≥75 n (%)	2 (9,5)	19 (15,6)	21 (14,7)	5 (13,9)	27 (24,8)	32 (22,1)	53 (18,4)
Mittelwert (SD)	62,0 (9,846)	65,48 (8,733)	64,97 (8,951)	64,25 (10,196)	65,42 (10,393)	65,13 (10,322)	65,05 (9,649)
Median	59,0	67,0	67,0	65,5	67,0	67,0	67,0
Spannweite	(46; 80)	(47; 86)	(46; 86)	(47; 84)	(38; 82)	(38; 84)	(38; 86)
Geschlecht							
N	21	122	143	36	109	145	288
männlich n (%)	8 (38,1)	65 (53,3)	78 (54,5)	16 (44,4)	67 (61,5)	83 (57,2)	161 (55,9)
weiblich n (%)	13 (61,9)	57 (46,7)	65 (45,5)	20 (55,6)	42 (38,5)	62 (42,8)	127 (44,1)
Abstammung							
N	21	122	143	36	109	145	288
asiatisch n (%)	0	1 (0,8)	1 (0,7)	2 (5,6)	4 (3,7)	6 (4,1)	7 (2,4)
schwarz oder afroamerikanisch n (%)	4 (19,0)	8 (6,6)	12 (8,4)	2 (5,6)	7 (6,4)	9 (6,2)	21 (7,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Charakteristika	MonumenTAL-1						
	RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert 0,4 mg/kg			RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert 0,8 mg/kg			RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert
	Phase I	Phase II (Kohorte A)	Gesamt	Phase I	Phase II (Kohorte C)	Gesamt	Phase I/II (Kohorte A+C)
	N=21	N=122	N=143	N=36	N=109	N=145	N=288
gebürtiger Hawaiianer oder anderer Ozeanier n (%)	0	0	0	0	1 (0,9)	1 (0,7)	1 (0,3)
weiß n (%)	16 (76,2)	112 (91,8)	128 (89,5)	30 (83,3)	95 (87,2)	125 (86,2)	253 (87,8)
mehrere n (%)	0	0	0	0	1 (0,9)	1 (0,7)	1 (0,3)
nicht berichtet n (%)	1 (4,8)	1 (0,8)	2 (1,4)	2 (5,6)	0	2 (1,4)	4 (1,4)
unbekannt n (%)	0	0	0	0	1 (0,9)	1 (0,7)	1 (0,3)
Ethnizität							
N	21	122	143	36	109	145	288
spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	4 (19,0)	7 (5,7)	11 (7,7)	4 (11,1)	13 (11,9)	17 (11,7)	28 (9,7)
nicht spanisch oder nicht lateinamerikanisch n (%)	17 (81,0)	115 (94,3)	132 (92,3)	31 (86,1)	96 (88,1)	127 (87,6)	259 (89,9)
nicht berichtet n (%)	0	0	0	1 (2,8)	0	1 (0,7)	1 (0,3)
Gewicht, kg							
N	21	122	143	36	109	145	288
Mittelwert (SD)	84,95 (22,067)	73,91 (17,573)	75,53 (18,630)	72,25 (18,910)	76,92 (15,067)	75,76 (16,164)	75,65 (17,402)
Median	87,5	69,7	72,0	69,0	75,0	74,0	72,6
Spannweite	(41,3; 123,6)	(45; 126)	(41,3; 126)	(47,1; 133,6)	(50; 112,2)	(47,1; 133,6)	(41,3; 133,6)
Größe, cm							
N	20	121	141	33	108	141	282

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Charakteristika	MonumenTAL-1						
	RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert 0,4 mg/kg			RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert 0,8 mg/kg			RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert
	Phase I	Phase II (Kohorte A)	Gesamt	Phase I	Phase II (Kohorte C)	Gesamt	Phase I/II (Kohorte A+C)
	N=21	N=122	N=143	N=36	N=109	N=145	N=288
FLC Kappa n (%)	1 (4,8)	1 (0,8)	2 (1,4)	1 (2,8)	3 (2,8)	4 (2,8)	6 (2,1)
FLC Lambda n (%)	1 (4,8)	0	1 (0,7)	1 (2,8)	1 (0,9)	2 (1,4)	3 (1,0)
Biklonal n (%)	0	1 (0,8)	1 (0,7)	2 (5,6)	0	2 (1,4)	3 (1,0)
Negative Immunfixation n (%)	0	0	0	0	0	0	0
Messbare Erkrankung gemäß IMWG-Kriterien							
N	21	122	143	36	109	145	288
Nur Serum n (%)	7 (33,3)	53 (43,4)	60 (42,0)	11 (30,6)	60 (55,0)	71 (49,0)	131 (45,5)
Serum und Urin n (%)	2 (9,5)	21 (17,2)	23 (16,1)	3 (8,3)	9 (8,3)	12 (8,3)	35 (12,2)
Nur Urin n (%)	3 (14,3)	17 (13,9)	20 (14,0)	6 (16,7)	15 (13,8)	21 (14,5)	41 (14,2)
Serum FLC n (%)	6 (28,6)	30 (24,6)	36 (25,2)	13 (36,1)	25 (22,9)	38 (26,2)	74 (25,7)
Nicht bestimmbar n (%)	3 (14,3)	1 (0,8)	4 (2,8)	3 (8,3)	0	3 (2,1)	7 (2,4)
ISS-Stadium^c							
N	21	122	143	35	109	144	287
Stadium I n (%)	11 (52,4)	51 (41,8)	62 (43,4)	17 (48,6)	47 (43,1)	64 (44,4)	126 (43,9)
Stadium II n (%)	6 (28,6)	47 (38,5)	53 (37,1)	11 (31,4)	34 (31,2)	45 (31,3)	98 (34,1)
Stadium III n (%)	4 (19,0)	24 (19,7)	28 (19,6)	7 (20,0)	28 (25,7)	35 (24,3)	63 (22)
R-ISS-Stadium^d							
N	19	119	138	35	103	138	276
Stadium I n (%)	6 (31,6)	21 (17,6)	27 (19,6)	11 (31,4)	22 (21,4)	33 (23,9)	60 (21,7)

Talquetamab (Talvey®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Charakteristika	MonumenTAL-1						
	RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert 0,4 mg/kg			RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert 0,8 mg/kg			RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert
	Phase I	Phase II (Kohorte A)	Gesamt	Phase I	Phase II (Kohorte C)	Gesamt	Phase I/II (Kohorte A+C)
	N=21	N=122	N=143	N=36	N=109	N=145	N=288
Vorangegangene Therapie mit ImiD n (%)	21 (100,0)	122 (100,0)	143 (100,0)	36 (100,0)	109 (100,0)	145 (100,0)	288 (100,0)
Lenalidomid n (%)	21 (100,0)	121 (99,2)	142 (99,3)	36 (100,0)	108 (99,1)	144 (99,3)	286 (99,3)
Pomalidomid n (%)	20 (95,2)	104 (85,2)	124 (86,7)	33 (91,7)	80 (73,4)	113 (77,9)	237 (82,3)
Thalidomid n (%)	6 (28,6)	66 (54,1)	72 (50,3)	10 (27,8)	52 (47,7)	62 (42,8)	134 (46,5)
Vorangegangene Therapie mit Anti-CD38-Antikörper n (%)	21 (100,0)	122 (100,0)	143 (100,0)	36 (100,0)	109 (100,0)	145 (100,0)	288 (100,0)
Daratumumab n (%)	21 (100,0)	119 (97,5)	140 (97,9)	36 (100,0)	108 (99,1)	144 (99,3)	284 (98,6)
Isatuximab n (%)	0	12 (9,8)	12 (8,4)	2 (5,6)	13 (11,9)	15 (10,3)	27 (9,4)
Vorangegangene Selinexor-Therapie n (%)	3 (14,3)	12 (9,8)	15 (10,5)	5 (13,9)	15 (13,8)	20 (13,8)	35 (12,2)
Vorangegangene Melphalan-Flufenamid-Therapie n (%)	0	2 (1,6)	2 (1,4)	0	3 (2,8)	3 (2,1)	5 (1,7)
Vorangegangene CAR-T-Therapie n (%)	-	-	-	-	-	-	-
Vorangegangene Belantamab-Therapie n (%)	1 (4,8)	21 (17,2)	22 (15,4)	4 (11,1)	12 (11)	16 (11)	38 (13,2)
Vorangegangene bispezifische Antikörper-Therapie n (%)	-	-	-	-	-	-	-
Vorangegangene Elotuzumab-Therapie n (%)	7 (33,3)	7 (5,7)	14 (9,8)	7 (19,4)	24 (22,0)	31 (21,4)	45 (15,6)
Vorangegangene Panobinostat-Therapie n (%)	3 (14,3)	0	3 (2,1)	1 (2,8)	3 (2,8)	4 (2,8)	7 (2,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Charakteristika	MonumenTAL-1						
	RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert 0,4 mg/kg			RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert 0,8 mg/kg			RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert
	Phase I	Phase II (Kohorte A)	Gesamt	Phase I	Phase II (Kohorte C)	Gesamt	Phase I/II (Kohorte A+C)
	N=21	N=122	N=143	N=36	N=109	N=145	N=288
Vorangegangene PI+IMiD n (%)	21 (100,0)	122 (100,0)	143 (100,0)	36 (100,0)	109 (100,0)	145 (100,0)	288 (100)
Vorangegangene PI+IMiD+Anti-CD38 n (%)	21 (100,0)	122 (100,0)	143 (100,0)	36 (100,0)	109 (100,0)	145 (100,0)	288 (100,0)
Fünffach exponiert n (%)	17 (81,0)	88 (72,1)	105 (73,4)	24 (66,7)	77 (70,6)	101 (69,7)	206 (71,5)
Vorangegangene Transplantation n (%)	18 (85,7)	95 (77,9)	113 (79,0)	28 (77,8)	86 (78,9)	114 (78,6)	227 (78,8)
ASCT n (%)	18 (85,7)	94 (77,0)	112 (78,3)	28 (77,8)	86 (78,9)	114 (78,6)	226 (78,5)
1 n (%)	15 (71,4)	68 (55,7)	83 (58,0)	26 (72,2)	52 (47,7)	78 (53,8)	161 (55,9)
≥2 n (%)	3 (14,3)	26 (21,3)	29 (20,3)	2 (5,6)	34 (31,2)	36 (24,8)	65 (22,6)
unbekannt n (%)	3 (14,3)	28 (23)	31 (21,7)	8 (22,2)	23 (21,1)	31 (21,4)	62 (21,5)
AlloSCT n (%)	2 (9,5)	7 (5,7)	9 (6,3)	0	2 (1,8)	2 (1,4)	11 (3,8)
Vorangegangene Strahlentherapie n (%)	9 (42,9)	55 (45,1)	64 (44,8)	12 (33,3)	48 (44,0)	60 (41,4)	124 (43,1)
Vorangegangene tumorbedingte Operation/Prozedur n (%)	3 (14,3)	21 (17,2)	24 (16,8)	5 (13,9)	18 (16,5)	23 (15,9)	47 (16,3)
Refraktärität							
N	21	122	143	36	109	145	288
Refraktärität gegenüber einer der Vorththerapien n (%)	21 (100,0)	122 (100,0)	143 (100,0)	36 (100,0)	109 (100,0)	145 (100,0)	288 (100,0)
Refraktärität gegenüber PI n (%)	16 (76,2)	98 (80,3)	114 (79,7)	27 (75,0)	93 (85,3)	120 (82,8)	234 (81,3)

Studie Charakteristika	MonumenTAL-1						
	RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert 0,4 mg/kg			RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert 0,8 mg/kg			RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert
	Phase I	Phase II (Kohorte A)	Gesamt	Phase I	Phase II (Kohorte C)	Gesamt	Phase I/II (Kohorte A+C)
	N=21	N=122	N=143	N=36	N=109	N=145	N=288
IMiD n (%)	20 (95,2)	113 (92,6)	133 (93,0)	34 (94,4)	96 (88,1)	130 (89,7)	263 (91,3)
CD38-Antikörper n (%)	21 (100,0)	112 (91,8)	133 (93,0)	35 (97,2)	99 (90,8)	134 (92,4)	267 (92,7)
Doppelt refraktär (PI+IMiD) n (%)	15 (71,4)	95 (77,9)	110 (76,9)	25 (69,4)	83 (76,1)	108 (74,5)	218 (75,7)
Dreifach refraktär (PI+IMiD + Anti-CD38) n (%)	15 (71,4)	91 (74,6)	106 (74,1)	25 (69,4)	75 (68,8)	100 (69)	206 (71,5)
Fünffach refraktär (2 PI+2 IMiD+Anti-CD38) n (%)	5 (23,8)	37 (30,3)	42 (29,4)	7 (19,4)	27 (24,8)	34 (23,4)	76 (26,4)
Refraktärität gegenüber der letzten vorangegangenen Therapielinie n (%)	20 (95,2)	114 (93,4)	134 (93,7)	33 (91,1)	104 (95,4)	137 (94,5)	271 (94,1)
Refraktärität gegenüber							
Bortezomib n (%)	7 (33,3)	57 (46,7)	64 (44,8)	14 (38,9)	64 (58,7)	78 (53,8)	142 (49,3)
Carfilzomib n (%)	14 (66,7)	74 (60,7)	88 (61,5)	20 (55,6)	52 (47,7)	72 (49,7)	160 (55,6)
Ixazomib n (%)	3 (14,3)	21 (17,2)	24 (16,8)	2 (5,6)	18 (16,5)	20 (13,8)	44 (15,3)
Lenalidomid n (%)	16 (76,2)	98 (80,3)	114 (79,7)	24 (66,7)	78 (71,6)	102 (70,3)	216 (75)
Pomalidomid n (%)	19 (90,5)	89 (73,0)	108 (75,5)	31 (86,1)	67 (61,5)	98 (67,6)	206 (71,5)
Thalidomid n (%)	0	11 (9,0)	11 (7,7)	2 (5,6)	16 (14,7)	18 (12,4)	29 (10,1)
Daratumumab n (%)	21 (100,0)	106 (86,9)	127 (88,8)	35 (97,2)	94 (86,2)	129 (89)	256 (88,9)
Isatuximab n (%)	0	12 (9,8)	12 (8,4)	0	13 (11,9)	13 (9)	25 (8,7)

Talquetamab (Talvey®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen –Vollpopulation *RP2D TCRDT vorththerapiert* und *RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Charakteristika	MonumentAL-1				
	Vollpopulation RP2D TCRDT vorththerapiert		RP2D TCRDT vorththerapiert		
	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Gesamt
	N=17	N=34	N=12	N=19	N=31
Demografische Charakteristika					
Alter, Jahre					
N	17	34	12	19	31
<65 n (%)	9 (52,9)	24 (70,6)	7 (58,3)	12 (63,2)	19 (61,3)
65 bis <75 n (%)	7 (41,2)	7 (20,6)	4 (33,3)	4 (21,1)	8 (25,8)
≥75 n (%)	1 (5,9)	3 (8,8)	1 (8,3)	3 (15,8)	4 (12,9)
Mittelwert (SD)	63,18 (7,892)	60,06 (8,927)	62,08 (8,67)	62,21 (8,854)	62,16 (8,638)
Median	64,0	60,0	62,5	60,0	61,0
Spannweite	(49; 75)	(38; 78)	(49; 75)	(50; 78)	(49; 78)
Geschlecht					
N	17	34	12	19	31
männlich n (%)	11 (64,7)	20 (58,8)	7 (58,3)	8 (42,1)	15 (48,4)
weiblich n (%)	6 (35,3)	14 (41,2)	5 (41,7)	11 (57,9)	16 (51,6)
Abstammung					
N	17	34	12	19	31
asiatisch n (%)	1 (5,9)	0	1 (8,3)	0	1 (3,2)
schwarz oder afroamerikanisch n (%)	2 (11,8)	1 (2,9)	1 (8,3)	0	1 (3,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Charakteristika	MonumenTAL-1				
	Vollpopulation RP2D TCRDT vortherapiert		RP2D TCRDT vortherapiert		
	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Gesamt
	N=17	N=34	N=12	N=19	N=31
gebürtiger Hawaiianer oder anderer Ozeanier n (%)	0	0	0	0	0
weiß n (%)	14 (82,4)	33 (97,1)	10 (83,3)	19 (100,0)	29 (93,5)
mehrere n (%)	0	0	0	0	0
nicht berichtet n (%)	0	0	0	0	0
unbekannt n (%)	0	0	0	0	0
Ethnizität					
N	17	34	12	19	31
spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	2 (11,8)	1 (2,9)	2 (16,7)	1 (5,3)	3 (9,7)
nicht spanisch oder nicht lateinamerikanisch n (%)	14 (82,4)	33 (97,1)	10 (83,3)	18 (94,7)	28 (90,3)
nicht berichtet n (%)	1 (5,9)	0	0	0	0
Gewicht, kg					
N	17	34	12	19	31
Mittelwert (SD)	77,94 (16,884)	79,51 (17,518)	73,12 (13,965)	74,22 (17,172)	73,79 (15,771)
Median	77,3	76,9	75,1	69,4	72,9
Spannweite	(40,2; 121,5)	(51; 119,6)	(40,2; 91)	(51; 110)	(40,2; 110)
Größe, cm					
N	17	34	12	19	31
Mittelwert (SD)	169,74 (10,793)	170,3 (10,258)	168,46 (11,63)	168,76 (11,319)	168,65 (11,247)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Charakteristika	MonumenTAL-1				
	Vollpopulation RP2D TCRDT vorththerapiert		RP2D TCRDT vorththerapiert		
	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Gesamt
	N=17	N=34	N=12	N=19	N=31
Median	172,2	170,0	170,1	167,6	168,0
Spannweite	(143; 186)	(145; 193)	(143; 186)	(145; 193)	(143; 193)
ECOG-PS zu Baseline					
N	17	34	12	19	31
0 n (%)	7 (41,2)	15 (44,1)	4 (33,3)	7 (36,8)	11 (35,5)
1 n (%)	10 (58,8)	18 (52,9)	8 (66,7)	11 (57,9)	19 (61,3)
2 n (%)	0	1 (2,9)	0	1 (5,3)	1 (3,2)
Krankheitsspezifische Charakteristika					
Myelom-Typ gemäß Immunfixation oder Serum-FLC-Bestimmung					
N	17	34	12	19	31
IgG n (%)	5 (29,4)	13 (38,2)	4 (33,3)	7 (36,8)	11 (35,5)
IgA n (%)	3 (17,6)	6 (17,6)	2 (16,7)	5 (26,3)	7 (22,6)
IgM n (%)	0	0	0	0	0
IgD n (%)	0	0	0	0	0
IgE n (%)	0	0	0	0	0
Leichtketten n (%)	9 (52,9)	15 (44,1)	6 (50,0)	7 (36,8)	13 (41,9)
Kappa n (%) ^a	5 (29,4)	6 (17,6)	3 (25,0)	2 (10,5)	5 (16,1)
Lambda n (%) ^b	4 (23,5)	9 (26,5)	3 (25,0)	5 (26,3)	8 (25,8)
FLC Kappa n (%)	0	0	0	0	0
FLC Lambda n (%)	0	0	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Charakteristika	MonumenTAL-1				
	Vollpopulation RP2D TCRDT vorththerapiert		RP2D TCRDT vorththerapiert		
	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Gesamt
	N=17	N=34	N=12	N=19	N=31
Biklonal n (%)	0	0	0	0	0
Negative Immunfixation n (%)	0	0	0	0	0
Messbare Erkrankung gemäß IMWG-Kriterien					
N	17	34	12	19	31
Nur Serum n (%)	3 (17,6)	12 (35,3)	2 (16,7)	6 (31,6)	8 (25,8)
Serum und Urin n (%)	1 (5,9)	3 (8,8)	1 (8,3)	3 (15,8)	4 (12,9)
Nur Urin n (%)	5 (29,4)	8 (23,5)	4 (33,3)	6 (31,6)	10 (32,3)
Serum FLC n (%)	8 (47,1)	11 (32,4)	5 (41,7)	4 (21,1)	9 (29,0)
Nicht bestimmbar n (%)	0	0	0	0	0
ISS-Stadium^c					
N	17	34	12	19	31
Stadium I n (%)	8 (47,1)	16 (47,1)	5 (41,7)	7 (36,8)	12 (38,7)
Stadium II n (%)	6 (35,3)	12 (35,3)	5 (41,7)	8 (42,1)	13 (41,9)
Stadium III n (%)	3 (17,6)	6 (17,6)	2 (16,7)	4 (21,1)	6 (19,4)
R-ISS-Stadium^d					
N	16	31	11	18	29
Stadium I n (%)	5 (31,3)	3 (9,7)	2 (18,2)	1 (5,6)	3 (10,3)
Stadium II n (%)	8 (50)	25 (80,6)	7 (63,6)	15 (83,3)	22 (75,9)
Stadium III n (%)	3 (18,8)	3 (9,7)	2 (18,2)	2 (11,1)	4 (13,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Charakteristika	MonumenTAL-1				
	Vollpopulation RP2D TCRDT vorthapiert		RP2D TCRDT vorthapiert		
	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Gesamt
	N=17	N=34	N=12	N=19	N=31
Zeit von der Diagnose bis zur ersten Gabe (Jahre)					
N	17	34	12	19	31
Mittelwert (SD)	7,97 (5,561)	7,52 (3,722)	7 (4,037)	7,58 (3,859)	7,36 (3,872)
Median	6,2	6,6	5,9	7,4	6,2
Spannweite	(1,7; 19,6)	(2,1; 15,5)	(2,3; 14,6)	(2,1; 15,5)	(2,1; 15,5)
Anzahl der lytischen Knochenläsionen					
N	17	34	12	19	31
0 n (%)	2 (11,8)	5 (14,7)	1 (8,3)	2 (10,5)	3 (9,7)
1-3 n (%)	6 (35,3)	5 (14,7)	4 (33,3)	3 (15,8)	7 (22,6)
4-10 n (%)	5 (29,4)	5 (14,7)	3 (25,0)	2 (10,5)	5 (16,1)
>10 n (%)	3 (17,6)	18 (52,9)	3 (25,0)	12 (63,2)	15 (48,4)
unbekannt n (%)	1 (5,9)	1 (2,9)	1 (8,3)	0	1 (3,2)
Anzahl der extramedullären Plasmozytome					
N	17	34	12	19	31
0 n (%)	6 (35,3)	10 (29,4)	4 (33,3)	6 (31,6)	10 (32,3)
≥1 n (%)	11 (64,7)	24 (70,6)	8 (66,7)	13 (68,4)	21 (67,7)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat) ^e					
N	17	34	12	19	31
<5 n (%)	8 (47,1)	9 (26,5)	6 (50,0)	6 (31,6)	12 (38,7)
≥5-≤30 n (%)	3 (17,6)	13 (38,2)	2 (16,7)	5 (26,3)	7 (22,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Charakteristika	MonumenTAL-1				
	Vollpopulation RP2D TCRDT vortherapiert		RP2D TCRDT vortherapiert		
	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Gesamt
	N=17	N=34	N=12	N=19	N=31
Hochrisiko n (%)	10 (71,4)	16 (53,3)	7 (77,8)	8 (47,1)	15 (57,7)
del(17p) n (%)	4 (28,6)	11 (36,7)	2 (22,2)	7 (41,2)	9 (34,6)
t(4;14) n (%)	0	4 (13,3)	0	2 (11,8)	2 (7,7)
t(14;16) n (%)	0	1 (3,3)	0	1 (5,9)	1 (3,8)
Knochenmarkzellularität (Biopsie)					
N	17	34	12	19	31
hyperzellulär n (%)	1 (5,9)	5 (14,7)	1 (8,3)	4 (21,1)	5 (16,1)
normozellulär n (%)	7 (41,2)	7 (20,6)	4 (33,3)	4 (21,1)	8 (25,8)
hypozellulär n (%)	1 (5,9)	6 (17,6)	0	1 (5,3)	1 (3,2)
unbestimmt n (%)	1 (5,9)	2 (5,9)	1 (8,3)	2 (10,5)	3 (9,7)
unbekannt n (%)	7 (41,2)	14 (41,2)	6 (50,0)	8 (42,1)	14 (45,2)
Tumor-GPRC5D-Expression					
N	14	29	11	17	28
Mittelwert (SD)	79,49 (21,643)	83,14 (20,385)	78,41 (23,703)	90,64 (9,05)	85,84 (17,136)
Median	85,7	90,9	86,3	92,3	90,9
Spannweite	(17,5; 99,8)	(19,8; 99,7)	(17,5; 99,1)	(69,4; 99,7)	(17,5; 99,7)
Therapiehistorie					
Anzahl vorangegangener Therapielinien					
N	17	34	12	19	31
2 n (%)	0	0	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Charakteristika	MonumenTAL-1				
	Vollpopulation RP2D TCRDT vortherapiert		RP2D TCRDT vortherapiert		
	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Gesamt
	N=17	N=34	N=12	N=19	N=31
3 n (%)	2 (11,8)	2 (5,9)	1 (8,3)	2 (10,5)	3 (9,7)
4 n (%)	1 (5,9)	6 (17,6)	1 (8,3)	0	1 (3,2)
5 n (%)	3 (17,6)	4 (11,8)	2 (16,7)	1 (5,3)	3 (9,7)
>5 n (%)	11 (64,7)	22 (64,7)	8 (66,7)	16 (84,2)	24 (77,4)
Mittelwert (SD)	7,12 (3,16)	6,88 (2,962)	7 (2,796)	8 (3,197)	7.61 (3,041)
Median	6,0	6,0	6,5	8,0	7,0
Spannweite	(3; 14)	(3; 15)	(3; 12)	(3; 15)	(3; 15)
Art der vorangegangenen Therapie					
N	17	34	12	19	31
Vorangegangene Therapie mit PI n (%)	17 (100,0)	34 (100,0)	12 (100,0)	19 (100,0)	31 (100,0)
Bortezomib n (%)	16 (94,1)	34 (100,0)	12 (100,0)	19 (100,0)	31 (100,0)
Carfilzomib n (%)	14 (82,4)	27 (79,4)	10 (83,3)	15 (78,9)	25 (80,6)
Ixazomib n (%)	4 (23,5)	6 (17,6)	3 (25,0)	4 (21,1)	7 (22,6)
Vorangegangene Therapie mit IMiD n (%)	17 (100,0)	34 (100,0)	12 (100,0)	19 (100,0)	31 (100,0)
Lenalidomid n (%)	17 (100,0)	34 (100,0)	12 (100,0)	19 (100,0)	31 (100,0)
Pomalidomid n (%)	14 (82,4)	31 (91,2)	10 (83,3)	18 (94,7)	28 (90,3)
Thalidomid n (%)	4 (23,5)	12 (35,3)	3 (25,0)	7 (36,8)	10 (32,3)
Vorangegangene Therapie mit Anti-CD38-Antikörper n (%)	17 (100,0)	34 (100,0)	12 (100,0)	19 (100,0)	31 (100,0)
Daratumumab n (%)	17 (100,0)	32 (94,1)	12 (100,0)	17 (89,5)	29 (93,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Charakteristika	MonumenTAL-1				
	Vollpopulation RP2D TCRDT vortherapiert		RP2D TCRDT vortherapiert		
	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Gesamt
	N=17	N=34	N=12	N=19	N=31
Isatuximab n (%)	0	4 (11,8)	0	4 (21,1)	4 (12,9)
Vorangegangene Selinexor-Therapie n (%)	2 (11,8)	5 (14,7)	1 (8,3)	3 (15,8)	4 (12,9)
Vorangegangene Melphalan- Flufenamid-Therapie n (%)	0	0	0	0	0
Vorangegangene CAR-T-Therapie n (%)	9 (52,9)	27 (79,4)	4 (33,3)	12 (63,2)	16 (51,6)
Vorangegangene Belantamab-Therapie n (%)	0	6 (17,6)	0	4 (21,1)	4 (12,9)
Vorangegangene bispezifische Antikörper-Therapie n (%)	9 (52,9)	9 (26,5)	9 (75,0)	9 (47,4)	18 (58,1)
Vorangegangene Elotuzumab-Therapie n (%)	4 (23,5)	9 (26,5)	1 (8,3)	7 (36,8)	8 (25,8)
Vorangegangene Panobinostat-Therapie n (%)	2 (11,8)	3 (8,8)	1 (8,3)	2 (10,5)	3 (9,7)
Vorangegangene PI+IMiD n (%)	17 (100,0)	34 (100,0)	12 (100,0)	19 (100,0)	31 (100,0)
Vorangegangene PI+IMiD+Anti-CD38 n (%)	17 (100,0)	34 (100,0)	12 (100,0)	19 (100,0)	31 (100,0)
Fünffach exponiert n (%)	14 (82,4)	26 (76,5)	11 (91,7)	15 (78,9)	26 (83,9)
Vorangegangene Transplantation n (%)	14 (82,4)	31 (91,2)	9 (75)	18 (94,7)	27 (87,1)
ASCT n (%)	14 (82,4)	31 (91,2)	9 (75)	18 (94,7)	27 (87,1)
1 n (%)	11 (64,7)	19 (55,9)	7 (58,3)	11 (57,9)	18 (58,1)
≥2 n (%)	3 (17,6)	12 (35,3)	2 (16,7)	7 (36,8)	9 (29,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Charakteristika	MonumenTAL-1				
	Vollpopulation RP2D TCRDT vorthapiert		RP2D TCRDT vorthapiert		
	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Gesamt
	N=17	N=34	N=12	N=19	N=31
unbekannt n (%)	3 (17,6)	3 (8,8)	3 (25)	1 (5,3)	4 (12,9)
AlloSCT n (%)	2 (11,8)	1 (2,9)	2 (16,7)	1 (5,3)	3 (9,7)
Vorangegangene Strahlentherapie n (%)	7 (41,2)	15 (44,1)	7 (58,3)	10 (52,6)	17 (54,8)
Vorangegangene tumorbedingte Operation/Prozedur n (%)	2 (11,8)	5 (14,7)	1 (8,3)	4 (21,1)	5 (16,1)
Refraktarität					
N	17	34	12	19	31
Refraktarität gegenüber einer der Vorthapien n (%)	17 (100,0)	34 (100,0)	12 (100,0)	19 (100,0)	31 (100,0)
Refraktarität gegenüber					
PI n (%)	17 (100,0)	29 (85,3)	12 (100,0)	16 (84,2)	28 (90,3)
IMiD n (%)	16 (94,1)	33 (97,1)	11 (91,7)	19 (100,0)	30 (96,8)
CD38-Antikörper n (%)	17 (100,0)	32 (94,1)	12 (100)	17 (89,5)	29 (93,5)
Doppelt refraktär (PI+IMiD) n (%)	16 (94,1)	28 (82,4)	11 (91,7)	16 (84,2)	27 (87,1)
Dreifach refraktär (PI+IMiD+Anti- CD38) n (%)	16 (94,1)	27 (79,4)	11 (91,7)	15 (78,9)	26 (83,9)
Fünffach refraktär (2 PI+2 IMiD+Anti- CD38) n (%)	5 (29,4)	16 (47,1)	4 (33,3)	9 (47,4)	13 (41,9)
Refraktarität gegenüber der letzten vorangegangenen Therapielinie n (%)	12 (70,6)	19 (55,9)	12 (100,0)	19 (100,0)	31 (100,0)
Refraktarität gegenüber					
Bortezomib n (%)	13 (76,5)	23 (67,6)	10 (83,3)	11 (57,9)	21 (67,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Charakteristika	MonumenTAL-1				
	Vollpopulation RP2D TCRDT vortherapiert		RP2D TCRDT vortherapiert		
	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Gesamt
	N=17	N=34	N=12	N=19	N=31
Carfilzomib n (%)	12 (70,6)	23 (67,6)	8 (66,7)	14 (73,7)	22 (71,0)
Ixazomib n (%)	1 (5,9)	5 (14,7)	1 (8,3)	3 (15,8)	4 (12,9)
Lenalidomid n (%)	14 (82,4)	29 (85,3)	10 (83,3)	18 (94,7)	28 (90,3)
Pomalidomid n (%)	11 (64,7)	28 (82,4)	8 (66,7)	16 (84,2)	24 (77,4)
Thalidomid n (%)	1 (5,9)	4 (11,8)	1 (8,3)	3 (15,8)	4 (12,9)
Daratumumab n (%)	17 (100,0)	31 (91,2)	12 (100,0)	16 (84,2)	28 (90,3)
Isatuximab n (%)	0	4 (11,8)	0	4 (21,1)	4 (12,9)
Selinexor n (%)	2 (11,8)	5 (14,7)	1 (8,3)	3 (15,8)	4 (12,9)
Melphalan Flufenamid n (%)	0	0	0	0	0
Belantamab n (%)	0	4 (11,8)	0	3 (15,8)	3 (9,7)
Elotuzumab n (%)	4 (23,5)	9 (26,5)	1 (8,3)	7 (36,8)	8 (25,8)
Panobinostat n (%)	1 (5,9)	3 (8,8)	0	2 (10,5)	2 (6,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Charakteristika	MonumenTAL-1				
	Vollpopulation RP2D TCRDT vorththerapiert		RP2D TCRDT vorththerapiert		
	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Phase I	Phase II (Kohorte B)	Gesamt
	N=17	N=34	N=12	N=19	N=31
a: Einschließlich Studienteilnehmer ohne positive Immunfixation, aber mit Nachweis von freiem Leichtketten-Kappa durch einen FLC-Test. b: Einschließlich Studienteilnehmer ohne positive Immunfixation, aber mit Nachweis von freiem Leichtketten-Lambda durch einen FLC-Test. c: Das ISS-Stadium wird anhand von β2-Mikroglobulin und Albumin im Serum ermittelt. d: Das R-ISS-Stadium wird auf der Grundlage der Kombination von β2-Mikroglobulin und Albumin im Serum, dem genetischen Risiko und der Höhe des Laktat Dehydrogenase-Spiegel (LDH) ermittelt. e: Der Maximalwert der Knochenmarksbiopsie oder des Knochenmarkaspirats wird ausgewählt, wenn beide Ergebnisse vorliegen. Abkürzungen: AlloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CAR-T: Chimärer Antigen-Rezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMiD: Immunmodulator (Immunomodulatory imide Drug); IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: International Staging System; LDH: Laktatdehydrogenase; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PI: Proteasom-inhibitor; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)					

Tabelle 4-38: Angaben zum Studienverlauf – weitere Untersuchungen – MonumenTAL-1

Dauer der Studienphase Endpunktkategorie	MonumenTAL-1	
	RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert Median [Monate]	RP2D TCRDT vorththerapiert Median [Monate]
Behandlungsdauer ^a	7,6	4,1
Beobachtungsdauer ^a		
Gesamtüberleben	16,3	15,9
PFS-IRC	14,1	16,1
EQ-5D-5L	9,3	8,2
EORTC QLQ-C30	9,5	8,2
PGI-S	9,4	8,2
Verträglichkeit	8,5	5,1
a: zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt (17.01.2023) Abkürzungen: 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; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

4.3.2.3.2.1.1 Studiendesign

Die Studie MonumenTAL-1 ist eine offene, multizentrische, einarmige Phase I/II-Studie mit Talquetamab bei erwachsenen Studienteilnehmern mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom. Die Studie wird in drei Teilen durchgeführt. In der Phase I erfolgen die Dosisescalation (Teil 1) und die Dosisexpansion mit der mutmaßlichen empfohlenen Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 dose(s), RP2D) (Teil 2). In der Phase II werden in verschiedenen Kohorten Studienteilnehmer mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen

Myelom mit ungedecktem medizinischem Bedarf mit der RP2D behandelt (Kohorte A, Kohorte B, Kohorte C; Teil 3). Das übergeordnete Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von Talquetamab. Das primäre Ziel in Teil 1 und Teil 2 ist die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit und in Teil 3 die Bewertung der Wirksamkeit.

Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf dem hämatologischen Ansprechen und der hämatologischen Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) die Bewertung und die Beurteilung dieser Endpunkte vornehmen. Das IRC setzt sich aus drei Ärzten zusammen, die über Fachwissen und klinische Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des Multiplen Myeloms verfügen, die jedoch nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind. Die Mitglieder des IRC führen eine unabhängige Bewertung der Daten der RP2D-Studienteilnehmer durch, einschließlich der Teilnehmer der Phase I, die in den Teilen 1 und 2 mit Talquetamab behandelt wurden. Der Hauptzweck der Bewertung durch das IRC ist eine unabhängige Bestimmung des Ansprechens bzw. der Krankheitsprogression zu ermöglichen und eine einheitliche Bewertung für die Studienteilnehmer zu gewährleisten. Das IRC nimmt die Bewertung anhand der IMWG-Kriterien von 2016 (22) in Kombination mit der klinischen Beurteilung zur Bewertung vor. Für jeden Studienteilnehmer werden das von dem IRC bewertete Gesamtansprechen bzw. die Krankheitsprogression sowie der jeweils entsprechende Zeitpunkt auf der Grundlage eines 2/3-Mehrheitsquorums festgelegt. Gleichzeitig werden diese Endpunkte mittels eines auf den IMWG-Kriterien von 2016 (22) basierenden Computeralgorithmus ausgewertet.

Die Abbildung 4-6 veranschaulicht das Studiendesign. Die Beschreibung der einzelnen Studienpopulationen der Phase I und Phase II sowie der verschiedenen Kohorten findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.

In dieser Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der mit der RP2D behandelten Studienteilnehmer der Phase I und der Phase II Kohorte A und der Phase II Kohorte C gepoolt als Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* präsentiert. Die Ergebnisse des Zuschnitts der mit der RP2D behandelten Studienteilnehmer der Phase I und Phase II Kohorte B, werden als Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* separat dargestellt.

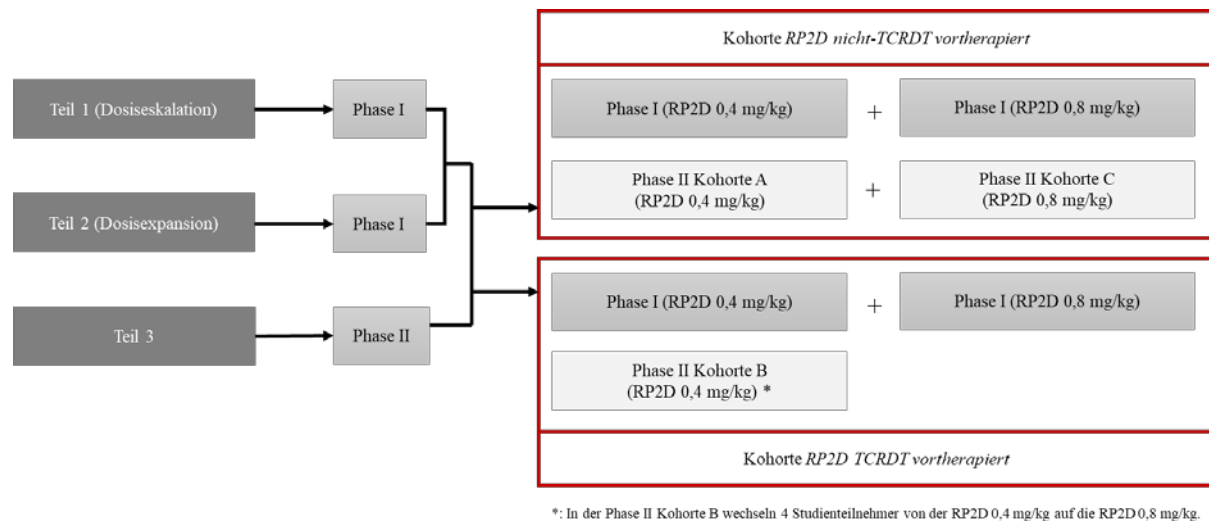


Abbildung 4-6: Studiendesign der Studie MonumentAL-1 und die nutzenbewertungsrelevanten Kohorten

4.3.2.3.2.1.2 Studienpopulation

Die Studie MonumentAL-1 umfasst zwei Studienphasen, die Phase I und die Phase II. Eingeschlossen werden erwachsene Studienteilnehmer mit einer dokumentierten Diagnose eines Multiplen Myeloms gemäß den IMWG-Kriterien.

Phase I Teil 1 (Dosiseskulation) und Phase I Teil 2 (Dosisexpansion)

In die Phase I Teil 1 (Dosiseskulation) werden Studienteilnehmer mit messbarem Multiplen Myelom eingeschlossen, die progredient gegenüber etablierten Therapien sind, oder die die etablierten Therapien nicht tolerieren. Die Studienteilnehmer müssen einen ECOG-PS von 0-1 aufweisen.

In der Phase I Teil 2 der Studie (Dosisexpansion) gelten die gleichen Kriterien, jedoch wird das messbare Multiple Myelom durch ein Zentrallabor bestimmt, wobei folgende Kriterien erfüllt sein müssen:

- Serumspiegel an monoklonalem Paraprotein (M-Protein) $\geq 1,0$ g/dl oder M-Protein-Spiegel im Urin ≥ 200 mg/24 Stunden

oder

- Leichtketten-Myelom ohne messbare Erkrankung im Serum oder im Urin: Serum-Immunglobulin der freien Leichtketten (Free Light Chain, FLC) ≥ 10 mg/dl und abnormes abnormes Serum-Immunglobulin-Kappa-Lambda-FLC-Verhältnis

Wenn keine Untersuchungen durch das Zentrallabor verfügbar sind, müssen die relevanten lokal gemessenen Laborwerte den erforderlichen Mindestwert um mindestens 25 % übersteigen.

Phase II Teil 3

In dieser Studienphase gelten die gleichen Kriterien wie für die Phase I Teil 2, jedoch darf der ECOG-PS einen Wert von 0-2 aufweisen und es erfolgt in Bezug auf die Vortherapie und Dosierung eine weitere Charakterisierung der Studienpopulation in drei Kohorten.

Die Studienteilnehmer der Kohorte A und der Kohorte C haben ≥ 3 vorangegangene Therapielinien erhalten, wobei diese einen PI, einen IMiD und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper umfassen. Eine vorangehende Therapie mit einer TCRDT (zum Beispiel CAR-T oder bispezifische Antikörper) ist in diesen beiden Kohorten ausgeschlossen.

Die Studienteilnehmer der Kohorte B haben ebenfalls ≥ 3 vorangegangene Therapielinien erhalten, wobei diese einen PI, einen IMiD und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper umfassen. Zusätzlich müssen die Studienteilnehmer der Kohorte B eine TCRDT (zum Beispiel CAR-T oder bispezifische Antikörper) erhalten haben.

Bei allen Studienteilnehmern der Phase II muss mindestens 1 vollständiger Behandlungszyklus für jede Therapielinie durchgeführt worden sein, es sei denn, eine progrediente Erkrankung (Progressive Disease, PD) war das beste Ansprechen auf die jeweilige Therapielinie.

Für jeden Studienteilnehmer muss basierend auf der Evaluation des Ansprechens durch den Studienarzt gemäß den IMWG-Kriterien von 2016 (22) ein dokumentierter Nachweis über eine progrediente Erkrankung während der letzten Therapielinie oder innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Therapielinie vorliegen. Außerdem können Studienteilnehmer, bei denen ein dokumentierter Nachweis über eine Krankheitsprogression innerhalb der letzten 6 Monate vorliegt und die auf die letzte Therapielinie refraktär sind oder nicht auf die letzte Therapielinie ansprechen, in die Studie MonumenTAl-1 eingeschlossen werden. Die Kriterien für eine progrediente Erkrankung während oder innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Therapielinie gelten nicht für Patienten, deren letzte Therapie eine CAR-T-Zell Therapie war (d. h. Kohorte B).

Die Studienteilnehmer der Kohorte A und der Kohorte C werden gepoolt als Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* dargestellt. Zu dieser Kohorte gepoolt werden Studienteilnehmer der Phase I, die ebenfalls mit einer der beiden RP2D behandelt wurden und nicht-TCRDT vorththerapiert waren. In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* sind 94,1 % refraktär gegenüber der letzten Therapielinie und entsprechen damit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Talquetamab. Damit entsprechen über 80 % der Studienpopulation dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Talquetamab, sodass für diese Kohorte kein Zuschnitt erforderlich ist. Die Ergebnisdarstellung erfolgt für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für N=288 (0,4 mg/kg Talquetamab: Phase I: N=21, Phase II: N=122; 0,8 mg/kg Talquetamab: Phase I: N=36, Phase II: N=109) Studienteilnehmer.

Die Studienteilnehmer der Kohorte B werden mit den Studienteilnehmern der Phase I gepoolt, die ebenfalls mit einer der beiden RP2D behandelt wurden und TCRDT vorththerapiert waren. Für diese Vollpopulation *RP2D TCRDT vorththerapiert* ist ein Zuschnitt hinsichtlich der Refraktärität auf die letzte Therapielinie erforderlich, sodass die Ergebnisdarstellung für die

Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* für N=31 Studienteilnehmer erfolgt. Die Ergebnisse werden als Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* dargestellt.

4.3.2.3.2.1.3 Intervention

Phase I

In Phase I Teil 1 der Studie MonumenTAL-1 werden verschiedene Dosiseskalationsstufen in unterschiedlichen Applikationsformen untersucht. Die Dosiseskalation umfasst die Verabreichung von Talquetamab i.v. von 0,001 bis 0,00338 mg/kg zweiwöchentlich (Q2W) oder von 0,0015 bis 0,180 mg/kg wöchentlich (QW). Zudem wird die Verabreichung von Talquetamab s.c. von 0,135 bis 0,800 mg/kg QW, von 0,800 bis 1.200 mg/kg Q2W oder von 1.600 mg/kg monatlich (Q4W) untersucht. Eingeleitet wird die jeweilige Dosis von 3 Step-up Dosen.

In Phase I Teil 2 der Studie MonumenTAL-1 erhalten die Studienteilnehmer die mutmaßlichen RP2D. Innerhalb des wöchentlichen Dosierungsschemas wird die Verabreichung von 0,4 mg/kg Talquetamab s.c. an den Tagen 1, 8 und 15 eines 21-Tage Zyklus bis zur Krankheitsprogression mit zwei vorangehenden Step-up Dosen Talquetamab s.c., die 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 mit jeweils 0,01 mg/kg und 0,06 mg/kg erfolgen, untersucht. Innerhalb des Q2W Dosierungsschemas wird die Verabreichung von 0,8 mg/kg Talquetamab s.c. an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage Zyklus bis zur Krankheitsprogression mit drei vorangehenden Step-up Dosen Talquetamab s.c., die 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 mit jeweils 0,01 mg/kg, 0,06 mg/kg und 0,30 mg/kg erfolgen, untersucht.

In Phase II Teil 3 der Studie MonumenTAL-1 erhalten die Studienteilnehmer dieselben RP2D wie die Studienteilnehmer in Teil 2 (Phase I). Innerhalb des QW Dosierungsschemas wird die Verabreichung von 0,4 mg/kg Talquetamab s.c. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage Zyklus bis zur Krankheitsprogression mit zwei vorangehenden Step-up Dosen Talquetamab s.c., die im Abstand von 2 bis 4 Tagen und abzuschließen 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 mit jeweils 0,01 mg/kg und 0,06 mg/kg erfolgen, untersucht. Innerhalb des Q2W Dosierungsschemas wird die Verabreichung von 0,8 mg/kg Talquetamab s.c. an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage Zyklus bis zur Krankheitsprogression mit drei vorangehenden Step-up Dosen Talquetamab s.c., die im Abstand von 2 bis 4 Tagen und abzuschließen 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 mit jeweils 0,01 mg/kg, 0,06 mg/kg und 0,30 mg/kg erfolgen, untersucht.

Die in der Studie MonumenTAL-1 verabreichte Prämedikation kann auf der Grundlage neuer Sicherheits- und anderer Daten geändert werden. Es können explorative Kohorten aufgenommen werden, um die Verabreichung von Tocilizumab (vor Verabreichung der ersten Step-up Dosis) oder von niedrig dosiertem Dexamethason (zweimal täglich ab dem ersten Tag der Step-up Dosis bis zum dritten Tag von Zyklus 1) zu untersuchen. In der initialen explorativen Kohorte zur Prüfung von Tocilizumab als Prämedikation wird eine Einzeldosis von 8 mg/kg Tocilizumab als Infusion über eine Stunde (maximal 800 mg) bis zu 4 Stunden vor Gabe der ersten Step-up Dosis verabreicht. In der initialen explorativen Kohorte, in der die tägliche Verabreichung von niedrig dosiertem Dexamethason ab dem ersten Tag der Step-up Dosis bis zum dritten Tag von Zyklus 1 untersucht werden soll, wird Dexamethason in einer

Dosis von 4 mg oral zweimal täglich verabreicht. Wird im Fall der i.v.-Applikation der Studienmedikation diese aufgrund akuter Toxizität für ≥ 4 Stunden unterbrochen, sollten vor der erneuten Gabe der Studienmedikation Antihistaminika und Antipyretika verabreicht werden. Darüber hinaus ist vor der Step-up Dosis und vor Zyklus 1 Dosis 1 die Verabreichung folgender Prämedikationen erforderlich. Die Gabe von Glukokortikoiden [Dexamethason (16 mg) oder Äquivalent] p.o. oder i.v. 3 Stunden (± 1 Stunde) ist vor Applikation der Studienmedikation erforderlich. Dexamethason als Prämedikation sollte nicht nach Zyklus 1 Tag 1 verabreicht werden, außer in bestimmten Fällen (siehe Tabelle 4-35). Sobald eine Dosis als sicher eingestuft wurde, konnte Talquetamab mit Genehmigung des Sponsors ohne Glukokortikoidgabe verabreicht werden. Weiterhin ist die Verabreichung eines Antihistaminikums [Diphenylhydramin (50 mg) oder Äquivalent] p.o. oder i.v. mindestens 1 Stunde (± 15 Minuten) vor Gabe der Studienmedikation erforderlich. Ebenso ist die Gabe eines Antipyretikums [Acetaminophen (650 mg bis 1000 mg) oder Äquivalent] p.o. oder i.v. mindestens 30 Minuten (± 15 Minuten) vor Gabe der Studienmedikation erforderlich. Eine Übersicht in welchen Fällen außerdem eine Prämedikation mit Antihistaminika und Antipyretika angezeigt sein kann, ist der Tabelle 4-35 zu entnehmen. Falls klinisch indiziert, kann ein H_2 -Antagonist [Famotidin (20 mg) oder Äquivalent] p.o. oder i.v., mit Beginn der Infusion 30 Minuten (± 15 Minuten) vor Gabe der Studienmedikation, verabreicht werden. Ebenfalls kann, falls es klinisch indiziert ist, ein Antiemetikum [Ondansetron (16 mg) oder Äquivalent] p.o. oder i.v. 30 Minuten (± 15 Minuten) vor Gabe der Studienmedikation verabreicht werden.

Talquetamab wird den Studienteilnehmern in der Studie MonumenTAL-1 bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zur inakzeptablen Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung oder bis zum Studienende (definiert als 2 Jahre nach der ersten Dosierung des letzten Studienteilnehmers oder wenn der letzte Studienteilnehmer die letzte Erhebung im Rahmen der Studie abgeschlossen hat, je nachdem, was zuerst eintritt) verabreicht.

Eine Übersicht der Studienintervention und verabreichten Prämedikation kann der Tabelle 4-35 entnommen werden.

4.3.2.3.2.1.4 Dauer der Studie

Die Studie MonumenTAL-1 umfasst zwei Studienphasen, die Phase I und die Phase II.

Vor der ersten Applikation der Studienmedikation beinhaltet die Studie eine Screeningphase von bis zu 28 Tagen. In der Dosisescalationsphase (Phase I Teil 1) wird für jede Dosisstufe mindestens 1 Studienteilnehmer eingeschlossen, wobei mindestens 6 Studienteilnehmer in jede mutmaßliche RP2D Kohorte eingeschlossen werden. In der Dosisexpansionsphase (Phase I Teil 2) werden bis zu 40 Studienteilnehmer mit den in Teil 1 ermittelten mutmaßlichen RP2D behandelt.

Der Einschluss in Phase II Teil 3 für die Kohorten A und B erfolgt, nachdem circa 20 Studienteilnehmer mit Talquetamab in einer Dosierung von 405 $\mu\text{g/kg}$ s.c. für mindestens 1 Zyklus behandelt worden sind. Der Einschluss in Part 3 Kohorte C erfolgt, nachdem

20 Studienteilnehmer mit Talquetamab in einer Dosierung von 800 µg/kg s.c. Q2W für mindestens 1 Zyklus behandelt worden sind.

Die Analyse des primären Endpunkts [ORR ($\geq$ PR)] für Teil 3 in Kohorte A erfolgt circa 6 Monate nachdem 120 Probanden in Kohorte A die initiale Dosis Talquetamab erhalten haben. Die Analyse der ORR für Kohorte B wird durchgeführt, nachdem das Ansprechen für den letzten Studienteilnehmer in Kohorte B bestimmt werden kann. Die Analyse des primären Endpunkts [ORR ($\geq$ PR)] für Teil 3 in Kohorte C erfolgt circa 6 Monate nachdem etwa 100 Studienteilnehmer die initiale Dosis Talquetamab mit 800 µg/kg s.c. Q2W erhalten haben.

Das Studienende wird definiert als 2 Jahre, nachdem der letzte eingeschlossene Studienteilnehmer die erste Dosis Talquetamab erhalten hat, oder wenn der letzte Studienteilnehmer die letzte Erhebung im Rahmen der Studie abgeschlossen hat, je nachdem, was zuerst eintritt.

Der Studienbeginn der Studie MonumenTAL-1 ist der 03.01.2018. Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt am 17.01.2023 beträgt die mediane Behandlungsdauer für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* 7,6 Monate, für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* 4,1 Monate. Für das *Gesamtüberleben* beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* 16,3 Monate, für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* 15,9 Monate. Für das *Progressionsfreie Überleben* beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* 14,1 Monate, für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* 16,1 Monate. Für den mit dem Instrument EQ-5D-5L erhobenen Endpunkt beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* 9,3 Monate, für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* 8,2 Monate. Für die mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* 9,5 Monate, für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* 8,2 Monate. Für den mit dem Instrument PGI-S erhobenen Endpunkt beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* 9,4 Monate, für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* 8,2 Monate. Für die Verträglichkeitsendpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* 8,5 Monate, für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* 5,1 Monate.

4.3.2.3.2.1.5 Analysezeitraum und Datenschnitte

Die in diesem Dossier zu der Studie MonumenTAL-1 präsentierten Ergebnisse beziehen sich auf Daten für den Erhebungszeitraum vom 03.01.2018 bis zum 17.01.2023 (nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt, Datenbankschluss: 02.03.2023).

Der erste Datenschnitt ist ein präspezifizierter Datenschnitt, der im Rahmen der primären Analyse für die Studie MonumenTAL-1 am 16.05.2022 erfolgte. Für die Wirksamkeitsendpunkte wurde zum 12.09.2022 ein weiterer Datenschnitt durchgeführt, bei dem es sich um eine nicht präspezifizierte Follow-up Analyse handelt (zweiter Datenschnitt). Der 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt der Sicherheitsendpunkte fand am 19.10.2022 statt und

wurde auf Anforderung der Food and Drug Administration (FDA) durchgeführt (dritter Datenschnitt). Der vierte und derzeit aktuelle Datenschnitt vom 17.01.2023 wurde von der EMA im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses gefordert.

Tabelle 4-39: Datenschnitte der Studie MonumenTAL-1

Datenschnitt	Grund
<u>1. Datenschnitt</u> 16.05.2022	Primäre Analyse
<u>2. Datenschnitt</u> 12.09.2022	Wirksamkeitsdatenschnitt: Update zur Wirksamkeitsanalyse
<u>3. Datenschnitt</u> 19.10.2022	120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt
<u>4. Datenschnitt</u> 17.03.2023	Im Zulassungsprozess von der EMA geforderter Datenschnitt
Abkürzung: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)	

Gemäß den Modulvorlagen sollen im Dossier die Ergebnisse der a priori geplanten oder von den Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitte dargestellt werden. Demzufolge werden die Ergebnisse des derzeit aktuellen Datenschnitts vom 17.01.2023 dargestellt, da dieser im Rahmen der Zulassung von der EMA angefordert wurde. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Nachfolgend wird dieser vierte Datenschnitt auch als nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt bezeichnet.

4.3.2.3.2.1.6 Endpunkte

In der Studie MonumenTAL-1 ist als primärer Endpunkt für die Phase I die Verträglichkeit und für die Phase II die ORR definiert. Daneben werden in der Studie MonumenTAL-1 weitere patientenrelevante oder für die Verdeutlichung des Nutzens von Talquetamab klinisch relevante Endpunkte erhoben, welche im Dossier innerhalb der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit umfassend dargestellt werden.

Eine Übersicht über die in der Studie MonumenTAL-1 erhobenen und im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte sowie deren Einordnung in die entsprechende Endpunktkategorie findet sich in Tabelle 4-41 in Abschnitt 4.3.2.3.3. Die Einordnung der Patientenrelevanz sowie die Beschreibung der Operationalisierung der erhobenen Endpunkte erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.2 und 4.3.2.3.3.

4.3.2.3.2.1.7 Patientencharakteristika

In der Studie MonumenTAL-1 weisen die beiden Kohorten der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulationen *RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* und *RP2D TCRDT vorthapiert* für Patienten mit Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, typische demografische und krankheitsspezifische Charakteristika auf. Eine detaillierte

Darstellung der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der jeweiligen Kohorten sind der Tabelle 4-36 und der Tabelle 4-37 zu entnehmen. Im Folgenden wird zunächst auf die Charakteristika der Studienpopulation der Kohorte *nicht-TCRDT vorththerapiert* eingegangen. Im Anschluss folgt eine Beschreibung der Patienten der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert*.

Kohorte *nicht-TCRDT vorththerapiert*

Die Studienteilnehmer der Kohorte *nicht-TCRDT vorththerapiert* sind zu Studienbeginn im Median 67,0 Jahre alt und zu 55,9 % männlich (0,4 mg/kg: 54,5 %; 0,8 mg/kg: 57,2 %). Der überwiegende Anteil (87,8 %) ist weißer Abstammung (0,4 mg/kg: 89,5 %; 0,8 mg/kg: 86,2 %) sowie zu 89,9 % von nicht spanischer oder nicht lateinamerikanischer ethnischer Zugehörigkeit (0,4 mg/kg: 92,3 %; 0,8 mg/kg: 87,6 %). Die Patienten weisen zu Baseline mehrheitlich einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf; für 7,3 % wird ein ECOG-PS von 2 berichtet (0,4 mg/kg: 9,1 %; 0,8 mg/kg: 5,5 %).

Hinsichtlich der Krankheitsschwere gemäß International Staging System (ISS) haben 43,9 % der Studienteilnehmer der Kohorte *nicht-TCRDT vorththerapiert* zu Studienbeginn ein ISS-Stadium I (0,4 mg/kg: 43,4 %; 0,8 mg/kg: 44,4 %), 34,1 % ein ISS-Stadium II (0,4 mg/kg: 37,1 %; 0,8 mg/kg: 31,3 %) und 22,0 % ein ISS-Stadium III (0,4 mg/kg: 19,6 %; 0,8 mg/kg: 24,3 %). Die Zeit von der Diagnose bis zur ersten Gabe von Talquetamab beträgt im Median 6,5 Jahre (0,4 mg/kg: 6,7 Jahre; 0,8 mg/kg: 6,4 Jahre). Bezüglich anderer Myelom-spezifischer Parameter wie u. a. Myelom-Typ, zytogenetisches Risiko sowie Anzahl der lytischen Knochenläsionen und extramedulläre Plasmazytome weisen die Studienteilnehmer zu Studienbeginn typische krankheitsspezifische Charakteristika auf, die zwischen der 0,4 mg/kg und der 0,8 mg/kg Dosierung ausgeglichen sind.

In Bezug auf die Therapiehistorie haben die Studienteilnehmer der Kohorte *nicht-TCRDT vorththerapiert* im Median 5 vorangegangene Therapielinien erhalten. Zudem haben alle Studienteilnehmer zu Studienbeginn eine vorangegangene Therapie mit einem PI, einem IMiD und eine Therapie mit einem Anti-CD38-Antikörper erhalten. Weiterhin ist der Großteil (71,5 %) der Studienteilnehmer fünffach exponiert (0,4 mg/kg: 73,4 %; 0,8 mg/kg: 69,7 %) und der überwiegende Teil (78,8 %) erhielt zuvor eine Stammzelltransplantation (0,4 mg/kg: 79,0 %; 0,8 mg/kg: 78,6 %). Zugleich sind alle Studienteilnehmer refraktär gegenüber einer der Vorththerapien. Zudem ist der Großteil (94,1 %) der Studienteilnehmer refraktär gegenüber der letzten vorangegangenen Therapielinie (0,4 mg/kg: 93,7 %; 0,8 mg/kg: 94,5 %). Weiterhin sind 71,5 % der Studienteilnehmer dreifach refraktär gegenüber einem PI, einem IMiD und einem Anti-CD38-Antikörper (0,4 mg/kg: 74,1 %; 0,8 mg/kg: 69,0 %).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Studienteilnehmer der 0,4 mg/kg und der 0,8 mg/kg Dosierung der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* hinreichend vergleichbar sind, dass die Ergebnisse im vorliegenden Dossier gemeinsam betrachtet werden können.

Kohorte *TCRDT vorththerapiert*

Die Studienteilnehmer der Kohorte *TCRDT vorththerapiert* sind zu Studienbeginn im Median 61,0 Jahre alt und zu 48,4 % männlich. Der überwiegende Anteil (93,5 %) ist weißer Abstammung sowie zu 90,3 % von nicht spanischer oder nicht lateinamerikanischer ethnischer Zugehörigkeit. Die Patienten weisen zu Baseline mehrheitlich einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf; lediglich für einen Patienten (3,2 %) wird ein ECOG-PS von 2 berichtet.

Hinsichtlich Krankheitsschwere gemäß International Staging System (ISS) haben 38,7 % der Studienteilnehmer der Kohorte *TCRDT vorththerapiert* zu Studienbeginn ein ISS-Stadium I, 41,9 % ein ISS-Stadium II und 19,4 % ein ISS-Stadium III. Die Zeit von der Diagnose bis zur ersten Gabe von Talquetamab beträgt im Median 6,2 Jahre. Bezüglich anderer Myelom-spezifischer Parameter wie u. a. Myelom-Typ, zytogenetisches Risiko sowie Anzahl der lytischen Knochenläsionen und extramedullären Plasmazytome weisen die Studienteilnehmer zu Studienbeginn typische krankheitsspezifische Charakteristika auf.

In Bezug auf die Therapiehistorie haben die Studienteilnehmer der Kohorte *TCRDT vorththerapiert* im Median 7 vorangegangene Therapielinien erhalten. Zudem haben alle Studienteilnehmer zu Studienbeginn eine vorangegangene Therapie mit einem PI, einem IMiD und eine Therapie mit einem Anti-CD38-Antikörper erhalten. Weiterhin ist der Großteil (83,9 %) der Studienteilnehmer fünffach exponiert und der überwiegende Teil (87,1 %) erhielt zuvor eine Stammzelltransplantation. Zugleich sind alle Studienteilnehmer refraktär gegenüber einer der Vortherapien. Ebenfalls sind alle Studienteilnehmer refraktär gegenüber der letzten vorangegangenen Therapielinie. Weiterhin sind 83,9 % der Studienteilnehmer dreifach refraktär gegenüber einem PI, einem IMiD und einem Anti-CD38-Antikörper.

4.3.2.3.2.1.8 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie MonumenTAL-1 wird insgesamt in 9 Ländern und 47 Zentren durchgeführt. Unter den teilnehmenden Ländern befinden sich Studienzentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Korea, Niederlande, Polen, Spanien, Nordamerika.

In der Studie MonumenTAL-1 sind in der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* 87,8 % der Studienteilnehmer weißer Hautfarbe, die verbleibenden 12,2 % teilen sich auf andere Abstammungen auf. In der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* sind 93,5 % der Studienteilnehmer weißer Hautfarbe, bei 6,5 % liegt eine andere Abstammung vor. Mögliche Effektunterschiede zwischen den Abstammungen oder Ländern werden in einer Subgruppenanalyse der Studie MonumenTAL-1 untersucht. Dabei zeigen sich keine Hinweise auf relevante Effektunterschiede zwischen den verschiedenen Abstammungen und Ländern (siehe auch Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Insgesamt liegen für die Studie MonumenTAL-1 keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den oben diskutierten Bevölkerungsgruppen oder Ländern und Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der

Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MonumenTAL-1	- ^a	- ^a	nein	nein	ja	ja	- ^b
a: nicht zutreffend für nicht randomisierte Studien							
b: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MonumenTAL-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie. Eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung entfällt. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen. Auf eine Bewertung endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte wird entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage ebenfalls verzichtet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität									HRQoL	Verträglichkeit
	Gesamtüberleben	PFS	Ansprechen	Zeit bis zum Ansprechen	Dauer des Ansprechens	Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	MRD-Negativität	EQ-5D VAS	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	PGI-S	EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	UE
MonumenTAL-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Abkürzungen: 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; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PGI-S: Patient Global Impression of Severity; (Progression Free Survival); UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.3.3.1 Endpunkte weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Mortalität

4.3.2.3.3.1.1.1 Gesamtüberleben

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
MonumenTAL-1	<i>Operationalisierung</i> Der Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Datum des Todes des Studienteilnehmers jeglicher Ursache. <i>Zensierungen</i> Studienteilnehmer, die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen („Lost-to-follow-up“), werden zum Zeitpunkt, an dem sie für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, zensiert. Das Versterben von Studienteilnehmern, das nach Rücknahme der Einverständniserklärung der Studienteilnehmer erfolgt und für das die Todesdaten nach geltender Vorschrift erhoben werden, wird als Ereignis gewertet Die Daten von lebenden Studienteilnehmern oder von Studienteilnehmern mit unbekanntem Vitalstatus werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, von dem bekannt ist, dass der Studienteilnehmer noch lebt. Der letzte Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass der Studienteilnehmer noch lebt, wird durch das letzte erfasste Datum bestimmt, zu dem innerhalb der klinischen Datenbank ausgewählte Erhebungen dokumentiert sind. <i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population. <i>Auswertungen</i> Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt. <i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 17.01.2023.
Abkürzung: ITT: Intention to treat	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesamtüberleben* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MonumenTAL-1	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzung: ITT: Intention to treat						

Bei der Studie MonumenTAL-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Die Daten zum *Gesamtüberleben* werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* umfasst. Für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* wird ein Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Gesamtüberleben* vorgenommen.

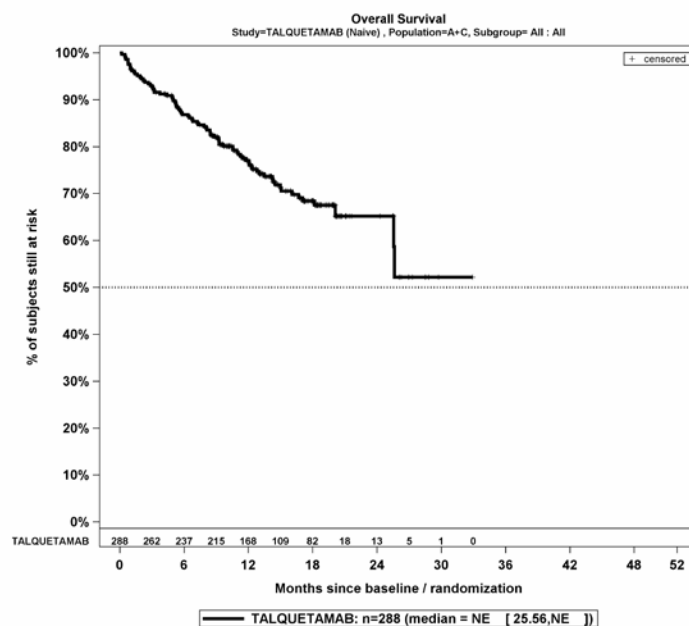
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für *Gesamtüberleben – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamtüberleben	81/288 (28,1%)	NA [25,56; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 81 Ereignisse (28,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Die Abbildung 4-7 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamtüberleben – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

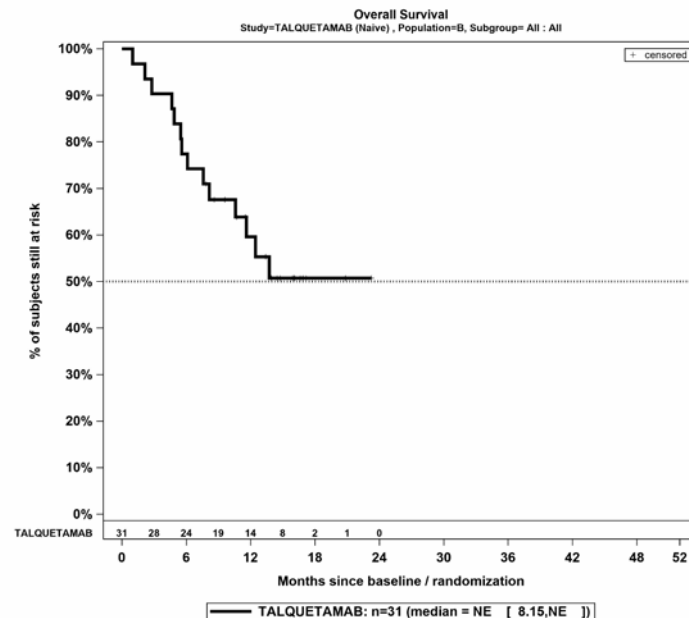
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamtüberleben – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-45: Ergebnisse für *Gesamtüberleben – RP2D TCRDT vorthherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumentAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamtüberleben	14/31 (45,2%)	NA [8,15; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben – RP2D TCRDT vorthherapiert* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (45,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Die Abbildung 4-8 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamtüberleben – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamtüberleben – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.2 Morbidität

4.3.2.3.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von *Progressionsfreies Überleben*

Studie	Operationalisierung
MonumenTAL-1	<i>Operationalisierung</i> Der Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien oder des Todes

Studie	Operationalisierung
	jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Ein Rückfall ausgehend von einer CR wird nicht als Krankheitsprogression gewertet. <i>Zensierungen</i> Studienteilnehmer, die keine Krankheitsprogression erlitten haben und zum Analysezeitpunkt noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung, jedoch vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie zensiert. Studienteilnehmer, für die nach der Krankheitsbeurteilung zu Baseline keine weitere Krankheitsbeurteilung vorliegt, werden zum Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation zensiert. Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression oder des Todes zurückziehen, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung vor Zurückziehen der Einverständniserklärung zensiert. Studienteilnehmer, die nach Rücknahme ihrer Einverständniserklärung versterben, werden zum Datum der Rücknahme der Einverständniserklärung zensiert. Studienteilnehmer, die für eine Nachbeobachtung vor Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Tod nicht mehr zur Verfügung stehen („Lost-to-follow-up“), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung, bevor sie für eine Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung standen, zensiert. Studienteilnehmer, die vor Eintritt einer Krankheitsprogression oder des Todes eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung, bevor sie eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, zensiert. <i>Analyse-Populationen</i> Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population. <i>Auswertungen</i> Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt. <i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 17.01.2023.
Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention to treat	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Progressionsfreies Überleben* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MonumenTAL-1	- ^a	ja	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzung: ITT: Intention to treat						

Bei der Studie MonumenTAL-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Das *Progressionsfreie Überleben* stellt einen kombinierten Endpunkt dar, welcher sich aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes zusammensetzt. Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) basierend auf den IMWG-Kriterien, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann die Erhebung des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* als vollständig verblindet angesehen werden. Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet. Die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* umfasst. Für die Kohorte *RP2D TCRDT vorthapiert* wird ein Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* vorgenommen.

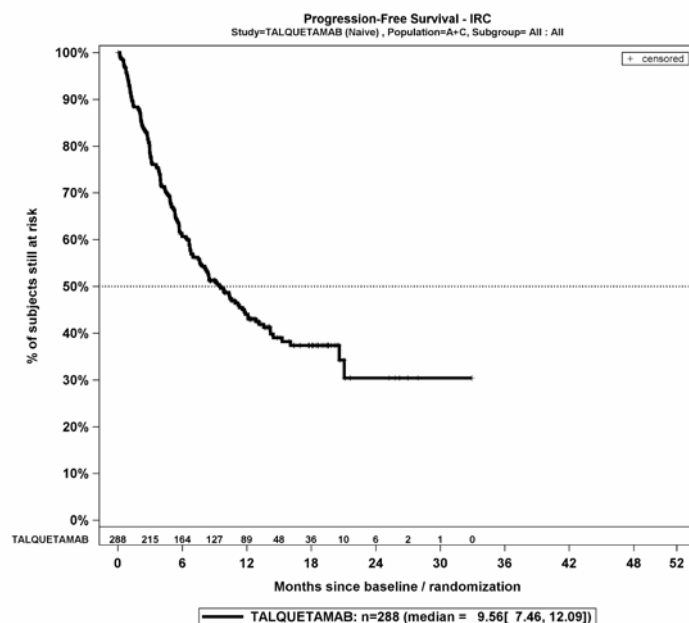
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für *Progressionsfreies Überleben – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Progressionsfreies Überleben	162/288 (56,3%)	9,56 [7,46; 12,09]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 162 Ereignisse (56,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,56 Monate.

Die Abbildung 4-9 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

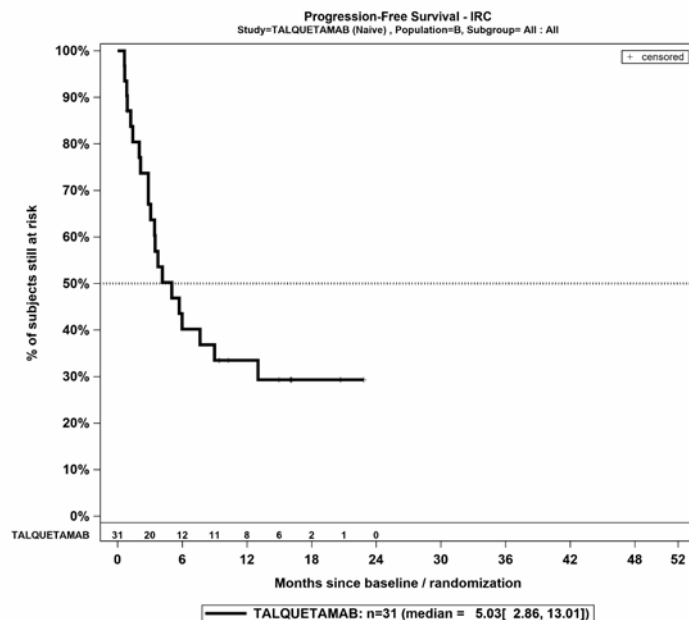
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-49: Ergebnisse für *Progressionsfreies Überleben – RP2D TCRDT vorththerapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Progressionsfreies Überleben	21/31 (67,7%)	5,03 [2,86; 13,01]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (67,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,03 Monate.

Die Abbildung 4-10 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.2.2 Ansprechen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Ansprechen

Studie	Operationalisierung
MonumenTAL-1	<i>Operationalisierung</i> Die <i>Gesamtansprechrte ORR</i> ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation, jedoch vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie gemäß den IMWG-Kriterien von 2016 (22) ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben (Gesamtansprechrte: $ORR = \geq PR = sCR + CR + VGPR + PR$). Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt a) durch ein unabhängiges Bewertungsgremium und b) durch einen validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. In diesem Dossier dargestellt werden die Ergebnisse des durch das unabhängige Bewertungsgremium ermittelten Ansprechens.

Studie	Operationalisierung
	Die IMWG-Kriterien sehen die folgenden Kategorisierungen des Ansprechens vor: • sCR (stringentes komplettes Ansprechen) • CR (komplettes Ansprechen) • VGPR (sehr gutes partielles Ansprechen) • PR (partielles Ansprechen) • MR (geringes Ansprechen) • SD (stabile Erkrankung) • PD (progrediente Erkrankung) In diesem Dossier wird neben der ORR weiterhin der Anteil der Studienteilnehmer bestimmt, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation • <i>ein komplettes Ansprechen oder besser ($\geq CR = sCR + CR$)</i> • <i>ein sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ($\geq VGPR = sCR + CR + VGPR$)</i> • <i>ein stringentes komplettes Ansprechen (sCR)</i> • <i>ein komplettes Ansprechen (CR)</i> • <i>ein sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)</i> • <i>ein partielles Ansprechen (PR)</i> erreicht haben. <i>Zensierungen</i> Es werden keine Daten von Studienteilnehmern zensiert. <i>Analyse-Populationen</i> Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population. <i>Auswertungen</i> Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt. <i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 17.01.2023.
Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention to treat; MR: geringes Ansprechen (Minor Response); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Ansprechen* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MonumenTAL-1	- ^a	ja	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzung: ITT: Intention to treat						

Bei der Studie MonumenTAL-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) basierend auf den IMWG-Kriterien, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Der Endpunkt *Ansprechen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorthorapiert* umfasst. Für die Kohorte *RP2D TCRDT vorthorapiert* wird ein Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Ansprechen* vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für *Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Datenschnitt: 17.01.2023	
Gesamtansprechrates	210/288 (72,9%)
Komplettes Ansprechen oder besser	104/288 (36,1%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser	173/288 (60,1%)
Stringentes komplettes Ansprechen	77/288 (26,7%)
Komplettes Ansprechen	27/288 (9,4%)
Sehr gutes partielles Ansprechen	69/288 (24,0%)
Partielles Ansprechen	37/288 (12,8%)
a: Analyse-Population: ITT-Population Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)	

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtansprechrates – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* im Behandlungsarm 210 Ereignisse (72,9 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Komplettes Ansprechen oder besser – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* im Behandlungsarm 104 Ereignisse (36,1 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* im Behandlungsarm 173 Ereignisse (60,1 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Stringentes komplettes Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* im Behandlungsarm 77 Ereignisse (26,7 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Komplettes Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* im Behandlungsarm 27 Ereignisse (9,4 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Sehr gutes partielles Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* im Behandlungsarm 69 Ereignisse (24,0 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Partielles Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 37 Ereignisse (12,8 %).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für *Ansprechen – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Datenschnitt: 17.01.2023	
Gesamtansprechrage	18/31 (58,1%)
Komplettes Ansprechen oder besser	10/31 (32,3%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser	16/31 (51,6%)
Stringentes komplettes Ansprechen	8/31 (25,8%)
Komplettes Ansprechen	2/31 (6,5%)
Sehr gutes partielles Ansprechen	6/31 (19,4%)
Partielles Ansprechen	2/31 (6,5%)
a: Analyse-Population: ITT-Population Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)	

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtansprechrage – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (58,1 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Komplettes Ansprechen oder besser – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (32,3 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (51,6 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Stringentes komplettes Ansprechen – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (25,8 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Komplettes Ansprechen – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (6,5 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Sehr gutes partielles Ansprechen – RP2D TCRDT vorthapiert* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (19,4 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Partielles Ansprechen – RP2D TCRDT vorthapiert* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (6,5 %).

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.2.3 Zeit bis zum Ansprechen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Zeit bis zum Ansprechen

Studie	Operationalisierung
MonumenTAL-1	<i>Operationalisierung</i> Der Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> ist definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und der ersten Wirksamkeitsevaluation, zu welcher der Studienteilnehmer alle Kriterien für ein PR oder besser erfüllt. Der Endpunkt <i>Zeit bis zum besten Ansprechen</i> ist definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und der ersten Wirksamkeitsevaluation, zu welcher der Studienteilnehmer die Kriterien für das individuell beste erreichte Ansprechen (PR, VGPR, CR oder sCR) erreicht. <i>Zensierungen</i> Es werden keine Daten von Studienteilnehmern zensiert. <i>Analyse-Populationen</i> Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population. <i>Auswertungen</i> Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt. <i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 17.01.2023.
Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); ITT: Intention to treat; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zum Ansprechen* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MonumenTAL-1	- ^a	ja	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzung: ITT: Intention to treat						

Bei der Studie MonumenTAL-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) basierend auf den IMWG-Kriterien, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* umfasst. Für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* wird ein Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

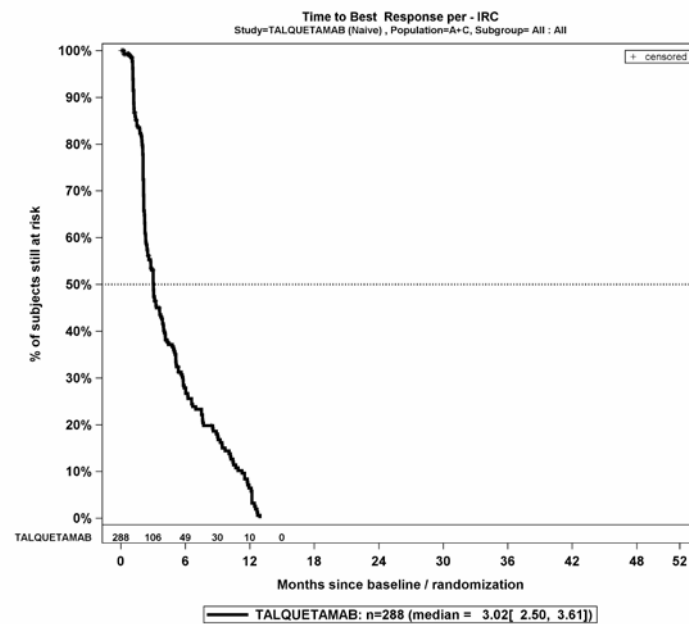
Tabelle 4-56: Ergebnisse für *Zeit bis zum Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Zeit bis zum besten Ansprechen	210/288 (72,9%)	3,02 [2,50; 3,61]
Zeit bis zum ersten Ansprechen	210/288 (72,9%)	1,28 [1,22; 1,38]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum besten Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 210 Ereignisse (72,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,02 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 210 Ereignisse (72,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,28 Monate.

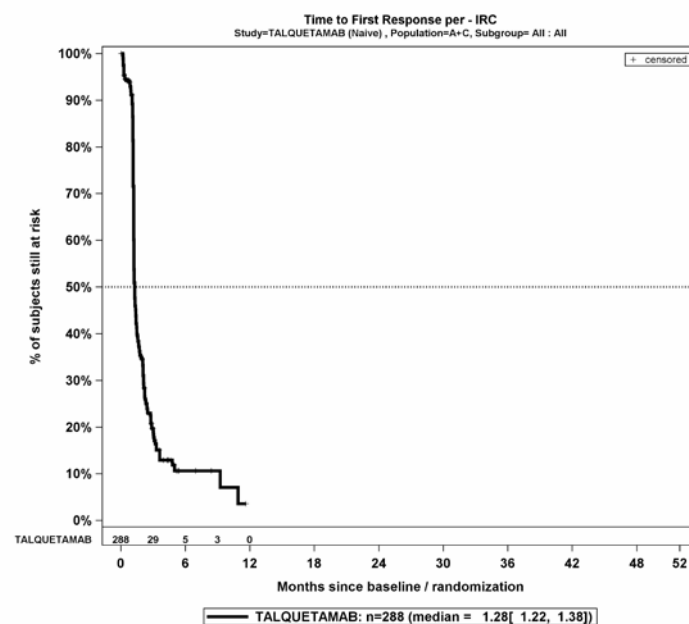
Abbildung 4-11 und Abbildung 4-12 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum besten Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert*, Studie MonumentTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert*, Studie MonumentTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

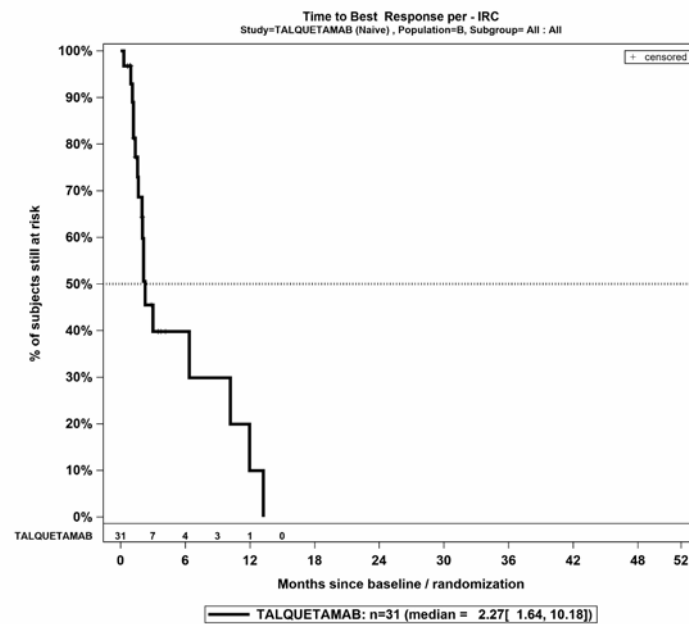
Tabelle 4-57: Ergebnisse für *Zeit bis zum Ansprechen – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Zeit bis zum besten Ansprechen	18/31 (58,1%)	2,27 [1,64; 10,19]
Zeit bis zum ersten Ansprechen	18/31 (58,1%)	1,22 [1,08; 6,37]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum besten Ansprechen – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (58,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,27 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (58,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,22 Monate.

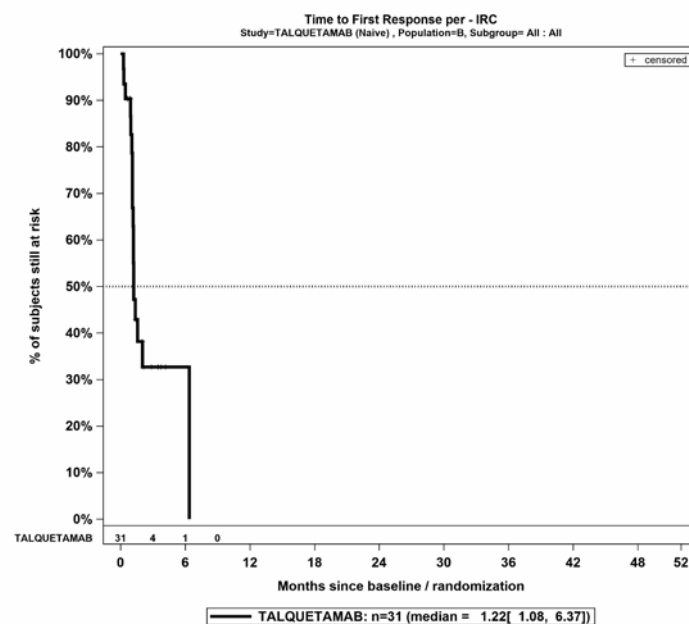
Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14 zeigen für die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen – RP2D TCRDT vorththerapiert* die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum besten Ansprechen – RP2D TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen – RP2D TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.2.4 Dauer des Ansprechens

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung von *Dauer des Ansprechens*

Studie	Operationalisierung
MonumenTAL-1	<i>Operationalisierung</i> Der Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (PR oder besser) und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. <i>Zensierungen</i> Studienteilnehmer, die keine Krankheitsprogression erlitten haben oder die nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung vor Beginn jeglicher nachfolgenden Myelomtherapie, zensiert. <i>Analyse-Populationen</i> Die Auswertung erfolgt in der Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$PR. <i>Auswertungen</i> Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt. <i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 17.01.2023.
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; PR: partielles Ansprechen (Partial Response)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Dauer des Ansprechens* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MonumenTAL-1	- ^a	ja	nein	ja	ja	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzung: ITT: Intention to treat						

Bei der Studie MonumenTAL-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) basierend auf den IMWG-Kriterien, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird in der Population mit bewertbaren Ansprechen PR oder besser ($\geq$ PR) ausgewertet. Da der Unterschied in den beiden Kohorten *RP2D nicht-TCRDT vorthorapiert* sowie *RP2D TCRDT vorthorapiert* zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen mehr als 5 % beträgt, ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* vorgenommen.

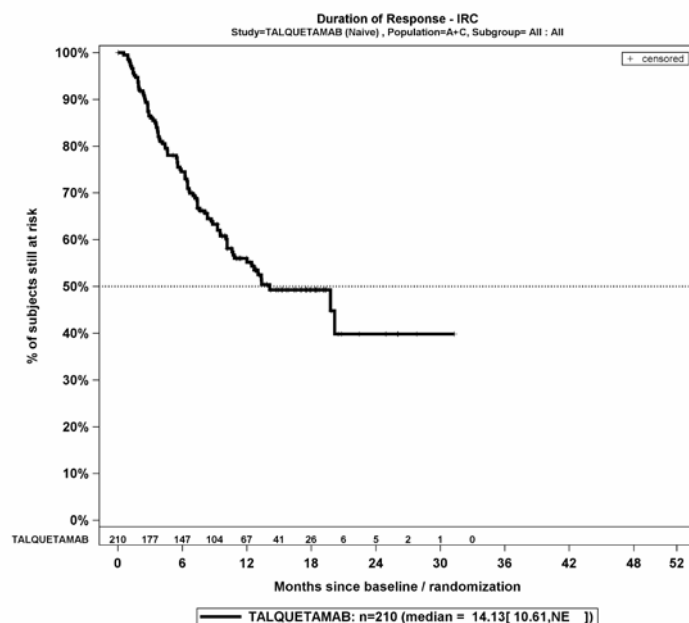
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für *Dauer des Ansprechens – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Dauer des Ansprechens	93/210 (44,3%)	14,13 [10,61; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 93 Ereignisse (44,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,13 Monate.

Die Abbildung 4-15 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

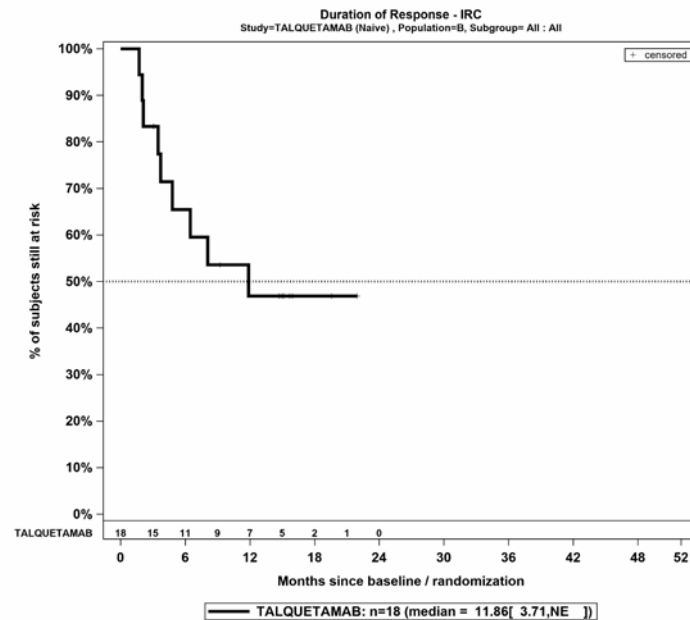
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-61: Ergebnisse für *Dauer des Ansprechens – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Dauer des Ansprechens	9/18 (50,0%)	11,86 [3,71; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (50,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 11,86 Monate.

Die Abbildung 4-16 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens – RP2D TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.2.5 Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*

Studie	Operationalisierung
MonumenTAL-1	<i>Operationalisierung</i> Der Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Datum des Beginns der nächsten Therapielinie (nachfolgende Myelomtherapie). Tod durch Krankheitsprogression ohne Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie wird als Ereignis gewertet. <i>Zensierungen</i> Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung zurückziehen oder für eine Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen („Lost-to-follow-up“) oder aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression sterben, werden zum Zeitpunkt des Todes oder des letzten bekannten Überlebenszeitpunktes zensiert. <i>Analyse-Populationen</i> Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population. <i>Auswertungen</i> Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt. <i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 17.01.2023.
Abkürzung: ITT: Intention to treat	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MonumenTAL-1	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzung: ITT: Intention to treat						

Bei der Studie MonumenTAL-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Der Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird durch den behandelnden Arzt aufgrund einer Krankheitsprogression des Studienteilnehmers eingeleitet. Demzufolge ist der Endpunkterheber nicht verblindet. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* umfasst. Für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* wird ein Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Die Einleitung einer nachfolgenden Myelomtherapie erfolgt nach einer dokumentierten Krankheitsprogression primär auf Grundlage patientenindividueller Entscheidungsgründe. Da sich die Patientenrelevanz des Endpunktes insbesondere aus dem Ende eines therapiefreien Intervalls ergibt, ist die Dokumentation der Gründe einzelner patientenindividueller Entscheidungen von nachrangiger Relevanz.

Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* vorgenommen.

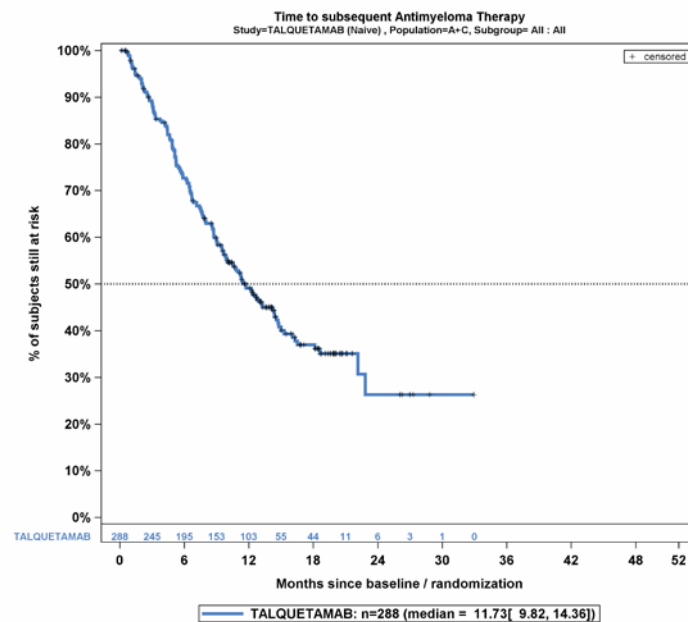
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* – *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	157/288 (54,5%)	11,73 [9,82; 14,36]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 157 Ereignisse (54,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 11,73 Monate.

Die Abbildung 4-17 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – nicht-RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

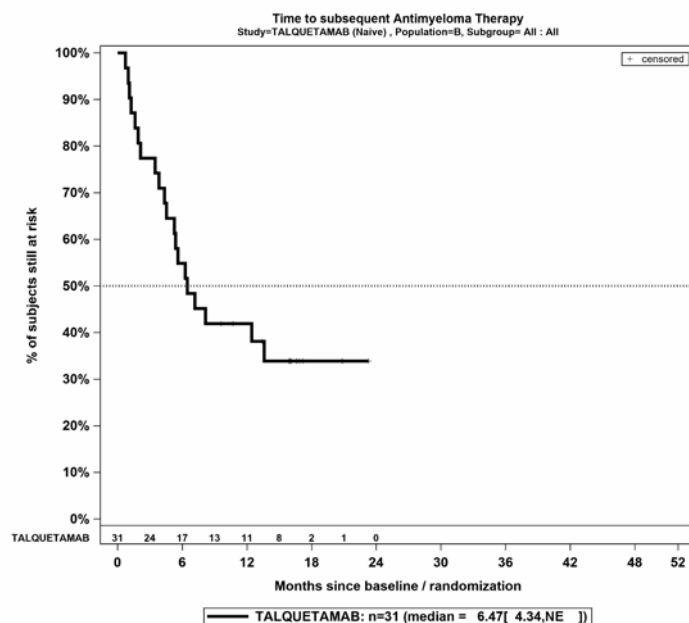
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-65: Ergebnisse für *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	20/31 (64,5%)	6,47 [4,34; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (64,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,47 Monate.

Die Abbildung 4-18 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D TCRDT vorthorapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.2.6 Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativität

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von *MRD-Negativitätsrate*

Studie	Operationalisierung
MonumenTAL-1	<i>Operationalisierung</i> Der Endpunkt <i>MRD-Negativitätsrate</i> ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der initialen Dosis und vor Krankheitsprogression oder der Initiation einer nachfolgenden Myelomtherapie einen <i>MRD-Negativitätsstatus von 10^{-5} bzw. 10^{-6}</i> erreichen. Als MRD-positive Studienteilnehmer gelten alle Studienteilnehmer mit positivem oder mehrdeutigem MRD-Status sowie mit fehlendem oder nicht bewertbarem MRD-Status. Der MRD-Status wird mittels Next Generation Sequencing (NGS)-Untersuchung der DNA des Knochenmark-Aspirats / der Knochenmark Biopsie ermittelt. <i>Erhebungszeitpunkte</i> Proben des Knochenmarks zur Bestimmung des MRD-Status werden zum Zeitpunkt des Screenings und zum Zeitpunkt des vermuteten sCR/CR entnommen. Bei Studienteilnehmern mit bestätigter sCR/CR wird 12 Monate nach Zyklus 1 Tag 1

Studie	Operationalisierung
	(± 1 Monat) und anschließend jährlich (± 1 Monat) ein zusätzliches Aspirat entnommen, um den MRD-Status zu bewerten.
	<i>Zensierungen</i> Es werden keine Daten von Studienteilnehmern zensiert.
	<i>Analyse-Populationen</i> Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.
	<i>Auswertungen</i> Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt.
	<i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 17.01.2023.
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); DNA: Desoxyribonukleinsäure (DeoxyriboNucleic Acid); ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NGS: Next Generation Sequencing; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *MRD-Negativitätsrate* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MonumenTAL-1	- ^a	ja	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzung: ITT: Intention to treat						

Bei der Studie MonumenTAL-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Die Auswertung der erhobenen Daten zum Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* erfolgt in einem Zentrallabor, sodass der Endpunkterheber als verblindet

erachtet werden kann. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* umfasst. Für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* wird ein Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für *MRD-Negativitätsrate – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Datenschnitt: 17.01.2023	
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}	87/288 (30,2%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}	60/288 (20,8%)
a: Analyse-Population: ITT-Population Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)	

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5} – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 87 Ereignisse (30,2 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6} – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 60 Ereignisse (20,8 %).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für *MRD-Negativitätsrate – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Datenschnitt: 17.01.2023	
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}	2/31 (6,5%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}	2/31 (6,5%)
a: Analyse-Population: ITT-Population Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)	

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5} – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (6,5 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6} – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (6,5 %).

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.2.7 EQ-5D VAS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
MonumenTAL-1	<i>Operationalisierung</i> Das Instrument EQ-5D-5L ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist. <i>EQ-5D VAS:</i> Die EQ-5D VAS ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen <u>aktuellen</u> Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen.

Studie	Operationalisierung
	Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie gemessen mittels EQ-5D VAS wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. <i>Erhebungszeitpunkte</i> Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der EQ-5D VAS durch den Studienteilnehmer sind (jeweils vor allen anderen Prozeduren): • Zeitpunkt des Screenings (≤ 28 Tage vor der ersten Studienmedikation) (Baseline) • An Tag 1 von Zyklus 1 • An Tag 1 eines jeden ungeraden Zyklus (z. B. Tag 1 von Zyklus 3, 5, 7, 9, 11, etc.) bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Behandlungsende • Zum Behandlungsende: ≤ 30 Tage (+7 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer neuen Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt. • Follow-up: alle 16 Wochen nach Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Behandlungsende, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Instrument EQ-5D-5L wird nur in der Phase II Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> und Phase II Kohorte <i>RP2D TCRDT vorthherapiert</i> der Studie MonumenTAL-1 erhoben. <i>Zensierungen</i> Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. <i>Analyse-Populationen</i> Die Auswertungen erfolgen in der ITT-Population der Phase II Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert</i> und Phase II Kohorte <i>RP2D TCRDT vorthherapiert</i>. <i>Auswertungen</i> Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als Schwellenwert für die Responderanalysen werden 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments (hier: Schwellenwert ≥ 15 Punkte) verwendet. Es wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung in der EQ-5D VAS um den Schwellenwert von 15 Punkten berichtet. Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet. Es wird die <i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> dargestellt. <i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 17.01.2023.

Studie	Operationalisierung
	Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensions 5 Levels; etc.: et cetera; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; z. B.: zum Beispiel ITT: Intention to treat; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MonumenTAL-1	- ^a	nein	ja	ja	nein	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzung: ITT: Intention to treat						

Bei der Studie MonumenTAL-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. In der Studie MonumenTAL-1 werden patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Phase II der Studie erhoben. Nur Studienteilnehmer der Phase II gehen in die Analyse des Endpunktes ein, sodass für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* und die Kohorte *RP2D TCRDT vorthapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet wird, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Darüber hinaus wird für die Kohorte *RP2D TCRDT vorthapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation entsprechend den Anforderungen der Nutzenbewertung hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets vorgenommen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EQ-5D VAS somit adäquat umgesetzt. Die in der Studie MonumenTAL-1 erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Post hoc definierte Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte

Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Zur Beurteilung der Aussagekraft des Endpunktes *EQ-5D VAS* werden die Rücklaufquoten des patientenberichteten Instrumentes *EQ-5D-5L* als sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte untersucht.

Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt für die Studie MonumenTAL-1 in der Tabelle 4-72 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EQ-5D VAS* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EQ-5D-5L* von der ITT-Population abgezogen. Diese Werte sind für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt für die Studie MonumenTAL-1 ebenfalls in der Tabelle 4-72 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-72: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L nach Erhebungszeitpunkt, Studie MonumenTAL-1

MonumenTAL-1								
	Population unter Behandlung ^a				ITT-Population ^b			
	RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		RP2D TCRDT vorththerapiert		RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		RP2D TCRDT vorththerapiert	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population N				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population N			
	231		19		231		19	
					Studienteilnehmer mit Baseline- und mindestens einem Verlaufswert n (%)			
					100 (43,3)		8 (42,1)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
Erhebungszeit- punkt	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)
Baseline	231	221 (95,7)	19	17 (89,5)	231	221 (95,7)	19	17 (89,5)
Zyklus 1, Tag 1	222	193 (86,9)	19	17 (89,5)	226	193 (85,4)	19	17 (89,5)
Zyklus 3, Tag 1	193	160 (82,9)	14	12 (85,7)	215	162 (75,3)	17	12 (70,6)
Zyklus 5, Tag 1	163	139 (85,3)	9	8 (88,9)	209	139 (66,5)	17	9 (52,9)
Zyklus 7, Tag 1	135	108 (80,0)	8	7 (87,5)	200	108 (54,0)	13	7 (53,8)
Zyklus 9, Tag 1	118	102 (86,4)	6	6 (100,0)	193	103 (53,4)	12	6 (50,0)
Zyklus 11, Tag 1	93	71 (76,3)	5	4 (80,0)	186	72 (38,7)	12	4 (33,3)
Zyklus 13, Tag 1	67	57 (85,1)	4	3 (75,0)	179	57 (31,8)	12	3 (25,0)
Zyklus 15, Tag 1	48	37 (77,1)	4	3 (75,0)	174	37 (21,3)	12	3 (25,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zyklus 17, Tag 1	31	25 (80,6)	4	4 (100,0)	170	25 (14,7)	12	4 (33,3)
Zyklus 19, Tag 1	26	24 (92,3)	1	NA	167	24 (14,4)	12	NA
Zyklus 21, Tag 1	21	20 (95,2)	n.a.	NA	166	20 (12,0)	n.a.	NA
Zyklus 23, Tag 1	4	3 (75,0)	n.a.	NA	166	3 (1,8)	n.a.	NA

a: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von allen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.

B: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.

Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensions 5 Levels; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Ereignisse; n.a.: nicht angegeben; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67, 68)

In der Population unter Behandlung beträgt zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen über 85 % (95,7 % in der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*; 89,5 % in der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert*). In beiden Kohorten liegt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung über alle Zyklen hinweg stets oberhalb von 70 %.

In der ITT-Population (abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer) beträgt zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen über 85 % (95,7 % in der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*; 89,5 % in der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert*). In beiden Kohorten liegt die Rücklaufquote in der ITT-Population bis zum Zyklus 3 stets oberhalb von 70 %, um dann danach ab Zyklus 5 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt ist für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für 100 Studienteilnehmer (43,3 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* ist dieses für 8 Studienteilnehmer (42,1 %) der Fall.

Insgesamt ergibt sich eine niedrige Rücklaufquote, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *EQ-5D VAS* vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert

EQ-5D VAS – Verlaufswerte

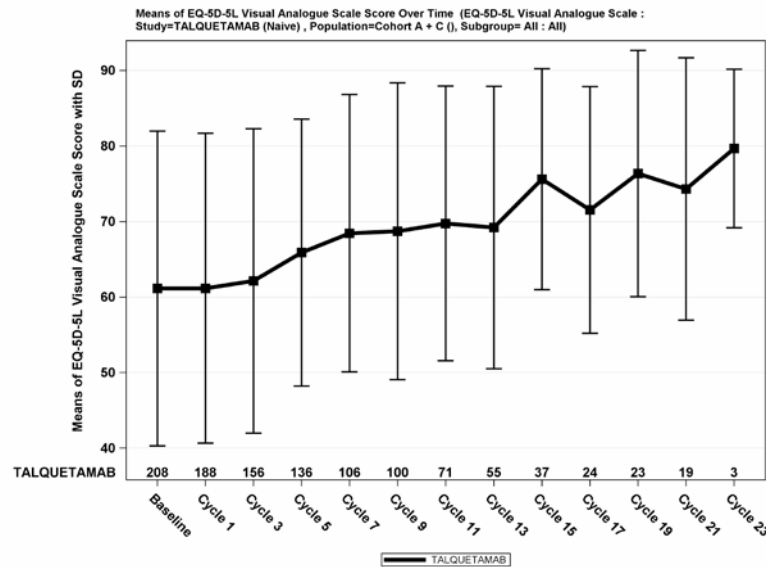
In der Tabelle 4-73 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-73: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
EQ-5D VAS	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	231		

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
EQ-5D VAS	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Baseline	208	61,144	20,850
Zyklus 1 Tag 1	188	61,160	20,519
Zyklus 3 Tag 1	156	62,147	20,143
Zyklus 5 Tag 1	136	65,890	17,670
Zyklus 7 Tag 1	106	68,443	18,370
Zyklus 9 Tag 1	100	68,720	19,660
Zyklus 11 Tag 1	71	69,746	18,190
Zyklus 13 Tag 1	55	69,218	18,700
Zyklus 15 Tag 1	37	75,595	14,635
Zyklus 17 Tag 1	24	71,542	16,331
Zyklus 19 Tag 1	23	76,348	16,303
Zyklus 21 Tag 1	19	74,316	17,378
Zyklus 23 Tag 1	3	79,667	10,504
Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-19 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: EQ-5D 5L: EuroQoL-5 Dimensions 5 Level; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-19: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

EQ-5D VAS – Responderanalysen

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Responderanalysen für den Endpunkt *EQ-5D VAS – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

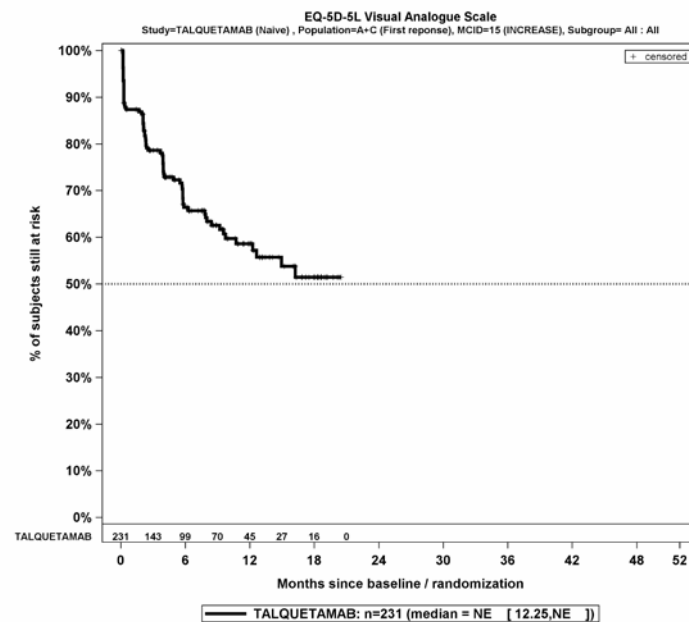
Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Morbidität – *EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte	77/231 (33,3%)	NA [12,26; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Questionnaire Visual Analogue Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 77 Ereignisse (33,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Die Abbildung 4-20 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

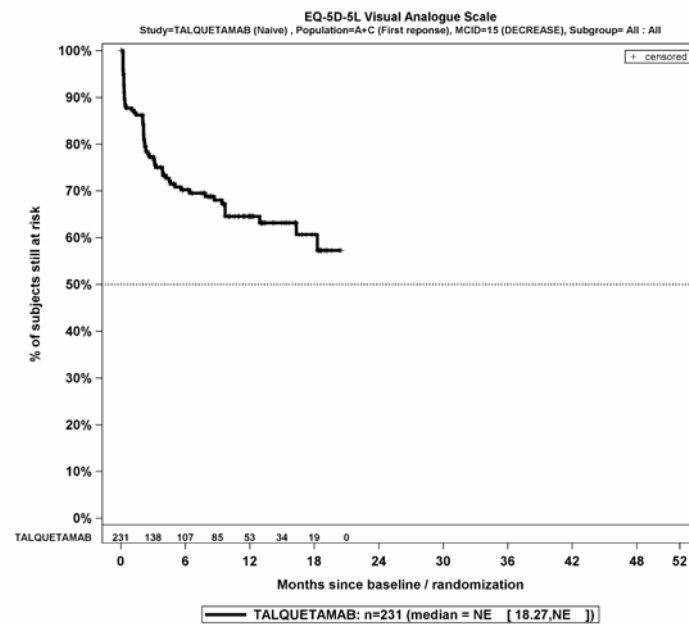
Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Morbidität – EQ-5D VAS – *Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte	68/231 (29,4%)	NA [18,27; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions Questionnaire Visual Analogue Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS – *Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 68 Ereignisse (29,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Die Abbildung 4-21 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – *Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumentAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

RP2D TCRDT vorththerapiert

EQ-5D VAS – Verlaufswerte

In der Tabelle 4-76 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-76: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

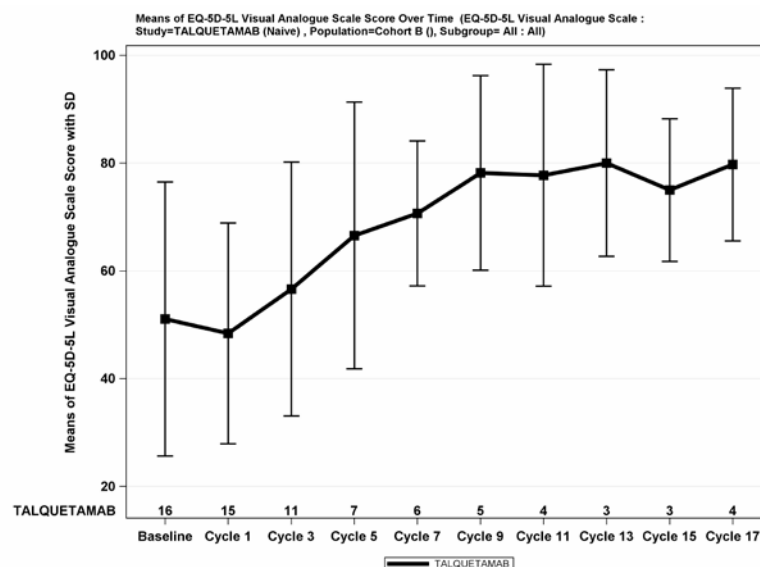
Studie MonumenTAL-1 PP2D TCRDT vorththerapiert			
EQ-5D VAS	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	19		
Baseline	16	51,063	25,428
Zyklus 1 Tag 1	15	48,400	20,486
Zyklus 3 Tag 1	11	56,636	23,564
Zyklus 5 Tag 1	7	66,571	24,751

Studie MonumenTAL-1 PP2D TCRDT vorthherapiert			
EQ-5D VAS	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 7 Tag 1	6	70,667	13,471
Zyklus 9 Tag 1	5	78,200	18,061
Zyklus 11 Tag 1	4	77,750	20,597
Zyklus 13 Tag 1	3	80,000	17,321
Zyklus 15 Tag 1	3	75,000	13,229
Zyklus 17 Tag 1	4	79,750	14,175

Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

In der Abbildung 4-22 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS – RP2D -TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: EQ-5D 5L: EuroQoL-5 Dimensions 5 Level; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-22: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

EQ-5D VAS – Responderanalysen

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Responderanalysen für den Endpunkt *EQ-5D VAS – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

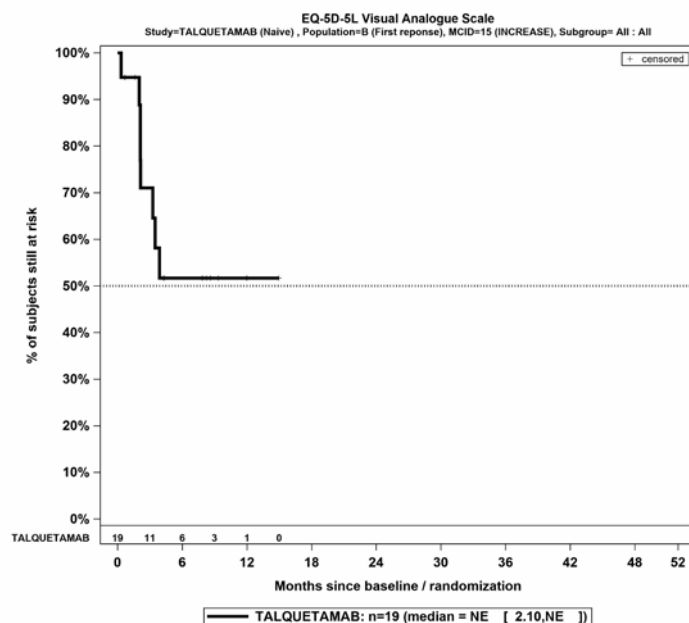
Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Morbidität – *EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte	8/19 (42,1%)	NA [2,10; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions Questionnaire Visual Analogue Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (42,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Die Abbildung 4-23 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

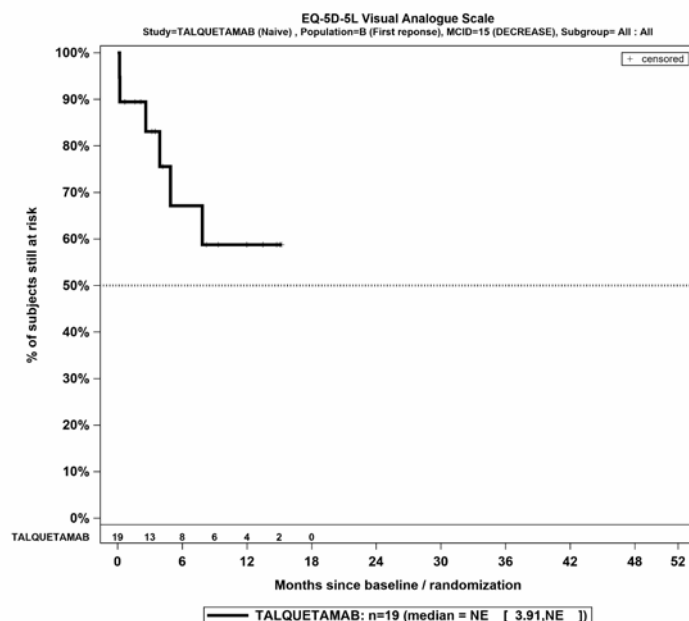
Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Morbidität – *EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte	6/19 (31,6%)	NA [3,91; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions Questionnaire Visual Analogue Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS – *Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (31,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Die Abbildung 4-24 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – *Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – *Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.2.8 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
MonumenTAL-1	Operationalisierung Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung von

Studie	Operationalisierung
	Lebensqualität und Symptomen. Das Instrument EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden. Symptomskalen: • Multi-Item-Symptomskalen - o Fatigue (3 Fragen) - o Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen) - o Schmerz (2 Fragen) • Single-Item Symptomskalen - o Dyspnoe - o Insomnie - o Appetitlosigkeit - o Obstipation - o Diarrhö - o Finanzielle Schwierigkeiten Die Symptomskalen werden den Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Das Single-Item Finanzielle Schwierigkeiten ist im Kontext der frühen Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht dargestellt (45). Funktionsskalen: • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Physische Funktion (5 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese und die Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte). Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (46) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) Gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau. <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen:</i> Eine niedrigere Punktzahl in den Symptomskalen ist mit einer Verbesserung der Symptome zu interpretieren. Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. <i>Erhebungszeitpunkte</i> Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind (jeweils vor allen anderen Prozeduren): • Zeitpunkt des Screenings (≤ 28 Tage vor der ersten Studienmedikation) (Baseline) • An Tag 1 von Zyklus 1

Studie	Operationalisierung
	• An Tag 1 eines jeden ungeraden Zyklus (z. B. Tag 1 von Zyklus 3, 5, 7, 9, 11, etc.) bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Behandlungsende • Zum Behandlungsende: ≤ 30 Tage (+7 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer neuen Antitumor-Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt. • Follow-up: alle 16 Wochen nach Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Behandlungsende, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Instrument EORTC QLQ-C30 wird nur in der Phase II Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> und Phase II Kohorte <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i> der Studie MonumenTAL-1 erhoben. <i>Zensierungen</i> Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. <i>Analyse-Populationen</i> Die Auswertungen erfolgen in der ITT-Population der Phase II Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> und Phase II Kohorte <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i>. <i>Auswertungen</i> Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um $\geq$ MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um $\geq$ MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen operationalisiert. Eine Darstellung der Verbesserung oder Verschlechterung um einen Schwellenwert von 15 % ist gemäß den Angaben auf der Website des G-BA (59) für den EORTC QLQ-C30 nicht erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2.2.6). Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet. Es wird die <i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> dargestellt. <i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 17.01.2023.
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; etc.: et cetera; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITT: Intention to treat; MCID: Minimal Clinically Important Difference; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); z. B.: zum Beispiel	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MonumenTAL-1	- ^a	nein	ja	ja	nein	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzung: ITT: Intention to treat						

Bei der Studie MonumenTAL-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. In der Studie MonumenTAL-1 werden patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Phase II der Studie erhoben. Nur Studienteilnehmer der Phase II gehen in die Analyse des Endpunktes ein, sodass für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* und die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet wird, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Darüber hinaus wird für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation entsprechend den Anforderungen der Nutzenbewertung hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets vorgenommen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt. Die in der Studie MonumenTAL-1 erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Post hoc definierte Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Zur Beurteilung der Aussagekraft des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* werden die Rücklaufquoten des patientenberichteten Instrumentes EORTC QLQ-C30 als sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte untersucht.

Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt für die Studie MonumenTAL-1 in der Tabelle 4-81 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 von der ITT-Population abgezogen. Diese Werte sind für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt für die Studie MonumenTAL-1 ebenfalls in der Tabelle 4-81 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-81: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt, Studie MonumenTAL-1

MonumenTAL-1								
	Population unter Behandlung ^a				ITT-Population ^b			
	RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		RP2D TCRDT vorththerapiert		RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		RP2D TCRDT vorththerapiert	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population N				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population N			
	231		19		231		19	
					Studienteilnehmer mit Baseline- und mindestens einem Verlaufswert n (%)			
					216 (93,5)		17 (89,5)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
Erhebungszeit- punkt	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)
Baseline	231	225 (97,4)	19	17 (89,5)	231	225 (97,4)	19	17 (89,5)
Zyklus 1, Tag 1	222	198 (89,2)	19	17 (89,5)	226	198 (87,6)	19	17 (89,5)
Zyklus 3, Tag 1	193	169 (87,6)	14	12 (85,7)	215	171 (79,5)	17	12 (70,6)
Zyklus 5, Tag 1	163	141 (86,5)	9	8 (88,9)	209	141 (67,5)	17	9 (52,9)
Zyklus 7, Tag 1	135	114 (84,4)	8	7 (87,5)	200	114 (57,0)	13	7 (53,8)
Zyklus 9, Tag 1	118	108 (91,5)	6	6 (100,0)	193	108 (56,0)	12	6 (50,0)
Zyklus 11, Tag 1	93	76 (81,7)	5	4 (80,0)	186	77 (41,4)	12	4 (33,3)
Zyklus 13, Tag 1	67	59 (88,1)	4	3 (75,0)	179	59 (33,0)	12	3 (25,0)
Zyklus 15, Tag 1	48	39 (81,3)	4	3 (75,0)	174	39 (22,4)	12	3 (25,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zyklus 17, Tag 1	31	26 (83,9)	4	4 (100,0)	170	26 (15,3)	12	4 (33,3)
Zyklus 19, Tag 1	26	25 (96,2)	1	1 (100,0)	167	25 (15,0)	12	1 (8,3)
Zyklus 21, Tag 1	21	20 (95,2)	n.a.	NA	166	20 (12,0)	n.a.	NA
Zyklus 23, Tag 1	4	4 (100,0)	n.a.	NA	166	4 (2,4)	n.a.	NA

a: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von allen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.

b: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; n.a.: nicht angegeben; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67, 68)

In der Population unter Behandlung beträgt zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen über 85 % (97,4 % in der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*; 89,5 % in der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert*). In beiden Kohorten liegt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung über alle Zyklen hinweg stets oberhalb von 70 %.

In der ITT-Population (abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer) beträgt zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen über 85 % (97,4 % in der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, 89,5 % in der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert*). In beiden Kohorten liegt die Rücklaufquote in der ITT-Population bis zum Zyklus 3 stets oberhalb von 70 %, um dann danach ab Zyklus 5 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt ist für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für 216 Studienteilnehmer (93,5 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* ist dieses für 17 Studienteilnehmer (89,5 %) der Fall.

Insgesamt ergibt sich eine niedrige Rücklaufquote, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verlaufswerte

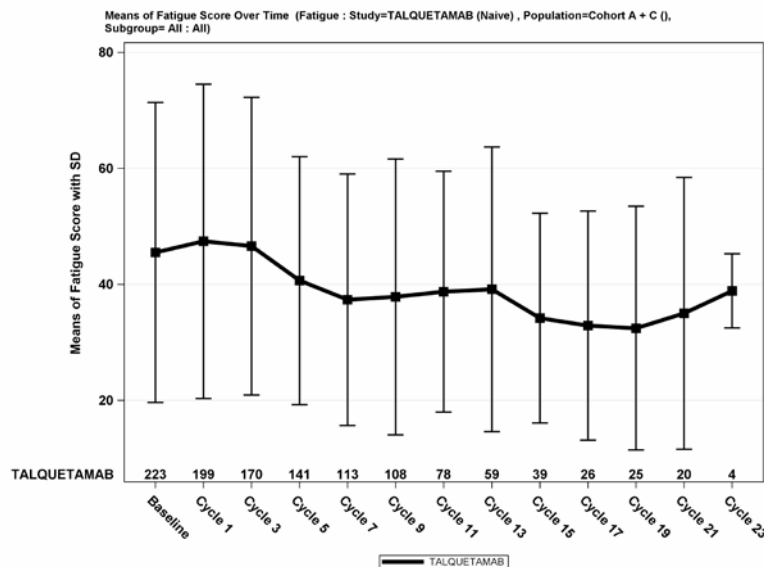
In der Tabelle 4-82 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-82: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	231		

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Baseline	223	45,516	25,899
Zyklus 1 Tag 1	199	47,432	27,100
Zyklus 3 Tag 1	170	46,601	25,678
Zyklus 5 Tag 1	141	40,662	21,397
Zyklus 7 Tag 1	113	37,365	21,686
Zyklus 9 Tag 1	108	37,860	23,779
Zyklus 11 Tag 1	78	38,746	20,786
Zyklus 13 Tag 1	59	39,171	24,531
Zyklus 15 Tag 1	39	34,188	18,094
Zyklus 17 Tag 1	26	32,906	19,747
Zyklus 19 Tag 1	25	32,444	21,013
Zyklus 21 Tag 1	20	35,000	23,439
Zyklus 23 Tag 1	4	38,889	6,415
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-25 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-25: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-83 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumentAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

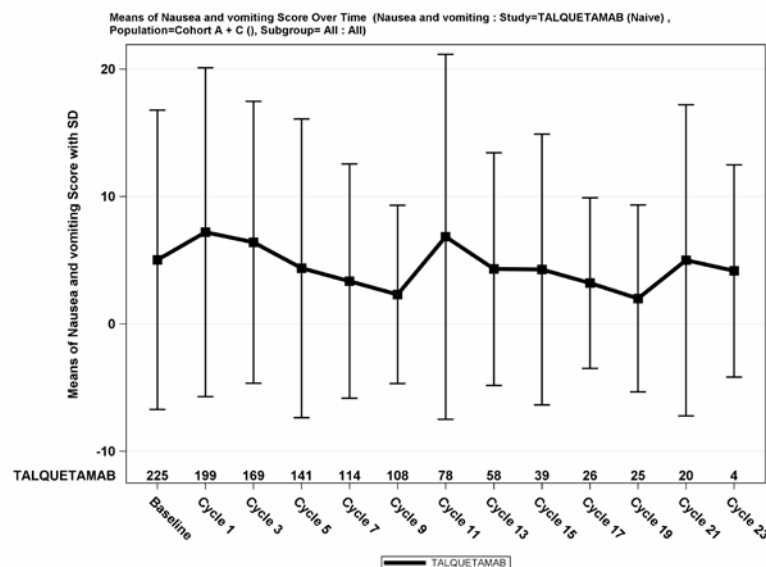
Tabelle 4-83: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	231		
Baseline	225	5,037	11,756
Zyklus 1 Tag 1	199	7,203	12,912
Zyklus 3 Tag 1	169	6,410	11,061
Zyklus 5 Tag 1	141	4,374	11,725
Zyklus 7 Tag 1	114	3,363	9,190
Zyklus 9 Tag 1	108	2,315	7,008
Zyklus 11 Tag 1	78	6,838	14,324
Zyklus 13 Tag 1	58	4,310	9,134

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 15 Tag 1	39	4,274	10,622
Zyklus 17 Tag 1	26	3,205	6,699
Zyklus 19 Tag 1	25	2,000	7,328
Zyklus 21 Tag 1	20	5,000	12,212
Zyklus 23 Tag 1	4	4,167	8,333

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

In der Abbildung 4-26 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumentAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

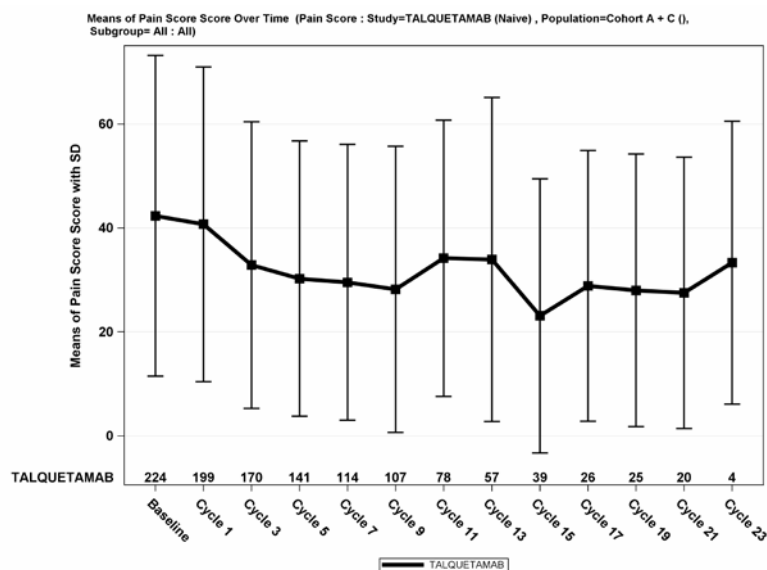
Abbildung 4-26: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-84 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-84: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	231		
Baseline	224	42,336	30,842
Zyklus 1 Tag 1	199	40,704	30,269
Zyklus 3 Tag 1	170	32,843	27,582
Zyklus 5 Tag 1	141	30,260	26,473
Zyklus 7 Tag 1	114	29,532	26,518
Zyklus 9 Tag 1	107	28,193	27,511
Zyklus 11 Tag 1	78	34,188	26,577
Zyklus 13 Tag 1	57	33,918	31,175
Zyklus 15 Tag 1	39	23,077	26,384
Zyklus 17 Tag 1	26	28,846	26,059
Zyklus 19 Tag 1	25	28,000	26,229
Zyklus 21 Tag 1	20	27,500	26,087
Zyklus 23 Tag 1	4	33,333	27,217
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-27 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-27: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-85 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

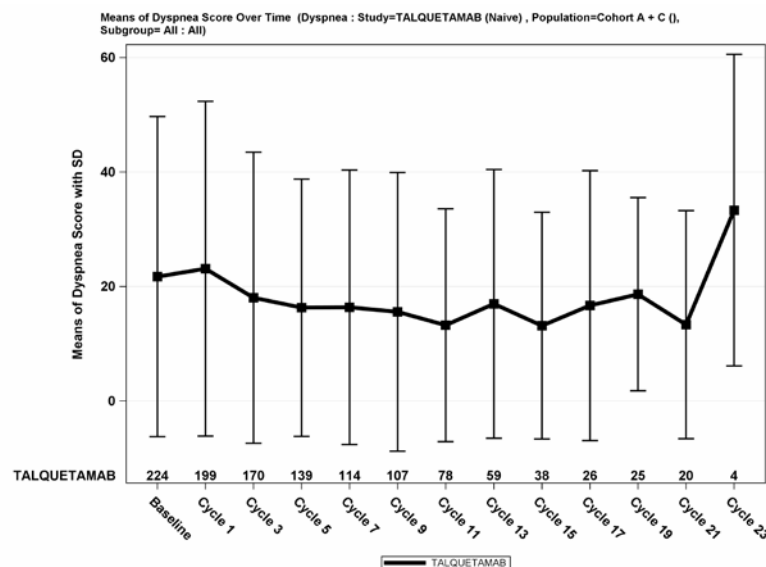
Tabelle 4-85: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	231		
Baseline	224	21,726	27,955
Zyklus 1 Tag 1	199	23,116	29,235
Zyklus 3 Tag 1	170	18,039	25,411
Zyklus 5 Tag 1	139	16,307	22,475
Zyklus 7 Tag 1	114	16,374	23,982
Zyklus 9 Tag 1	107	15,576	24,365
Zyklus 11 Tag 1	78	13,248	20,343
Zyklus 13 Tag 1	59	16,949	23,467

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 15 Tag 1	38	13,158	19,818
Zyklus 17 Tag 1	26	16,667	23,570
Zyklus 19 Tag 1	25	18,667	16,887
Zyklus 21 Tag 1	20	13,333	19,941
Zyklus 23 Tag 1	4	33,333	27,217

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

In der Abbildung 4-28 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

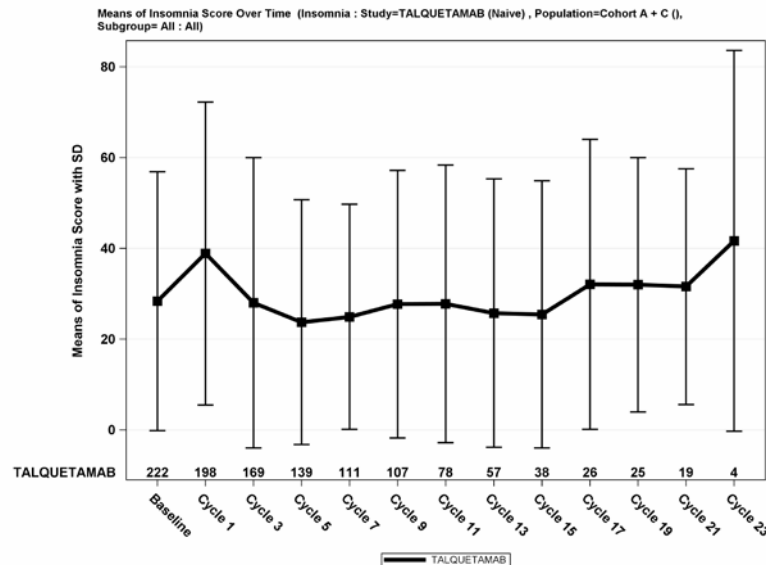
Abbildung 4-28: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-86 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-86: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	231		
Baseline	222	28,378	28,547
Zyklus 1 Tag 1	198	38,889	33,376
Zyklus 3 Tag 1	169	28,008	31,985
Zyklus 5 Tag 1	139	23,741	26,992
Zyklus 7 Tag 1	111	24,925	24,810
Zyklus 9 Tag 1	107	27,726	29,491
Zyklus 11 Tag 1	78	27,778	30,587
Zyklus 13 Tag 1	57	25,731	29,559
Zyklus 15 Tag 1	38	25,439	29,443
Zyklus 17 Tag 1	26	32,051	31,945
Zyklus 19 Tag 1	25	32,000	28,021
Zyklus 21 Tag 1	19	31,579	25,995
Zyklus 23 Tag 1	4	41,667	41,944
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-29 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-29: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-87 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumentAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

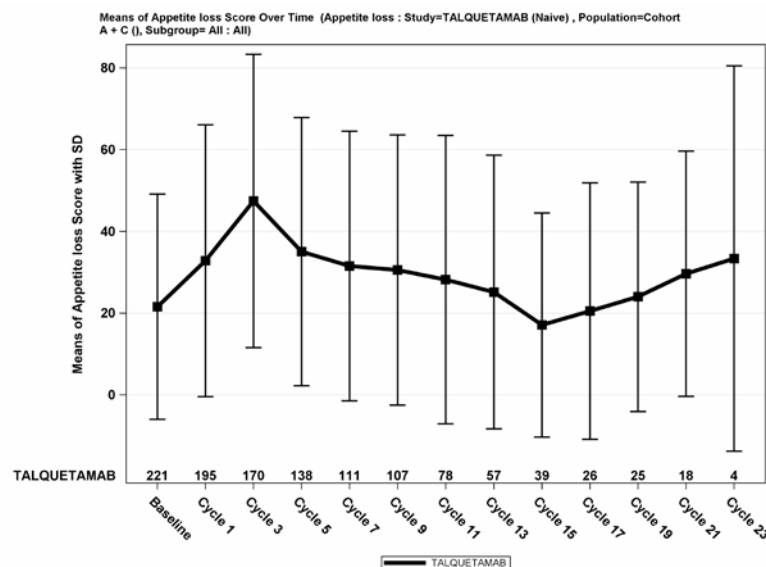
Tabelle 4-87: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	231		
Baseline	221	21,569	27,567
Zyklus 1 Tag 1	195	32,821	33,243
Zyklus 3 Tag 1	170	47,451	35,852
Zyklus 5 Tag 1	138	35,024	32,799
Zyklus 7 Tag 1	111	31,532	32,979
Zyklus 9 Tag 1	107	30,530	33,056
Zyklus 11 Tag 1	78	28,205	35,259
Zyklus 13 Tag 1	57	25,146	33,500

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 15 Tag 1	39	17,094	27,436
Zyklus 17 Tag 1	26	20,513	31,379
Zyklus 19 Tag 1	25	24,000	28,087
Zyklus 21 Tag 1	18	29,630	30,008
Zyklus 23 Tag 1	4	33,333	47,140

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

In der Abbildung 4-30 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit* – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

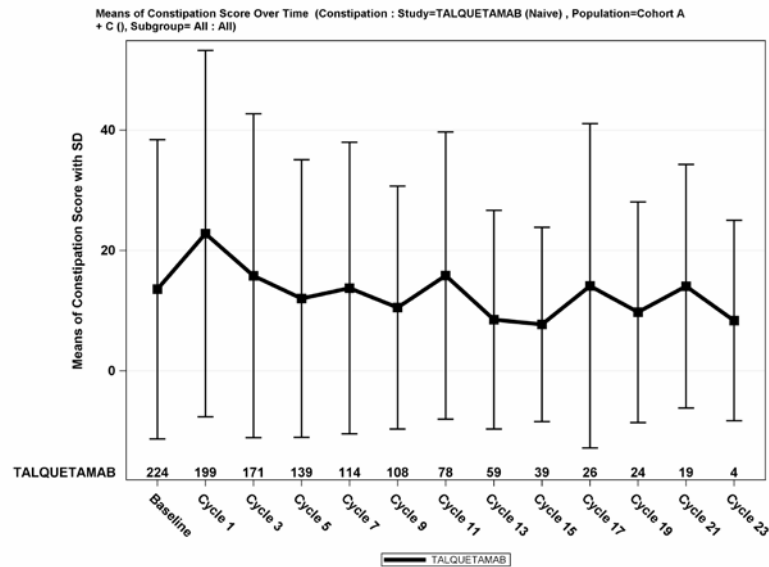
Abbildung 4-30: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit* – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-88 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-88: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	231		
Baseline	224	13,542	24,859
Zyklus 1 Tag 1	199	22,781	30,434
Zyklus 3 Tag 1	171	15,789	26,890
Zyklus 5 Tag 1	139	11,990	23,055
Zyklus 7 Tag 1	114	13,743	24,213
Zyklus 9 Tag 1	108	10,494	20,201
Zyklus 11 Tag 1	78	15,812	23,859
Zyklus 13 Tag 1	59	8,475	18,145
Zyklus 15 Tag 1	39	7,692	16,153
Zyklus 17 Tag 1	26	14,103	26,954
Zyklus 19 Tag 1	24	9,722	18,334
Zyklus 21 Tag 1	19	14,035	20,233
Zyklus 23 Tag 1	4	8,333	16,667
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-31 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-31: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-89 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

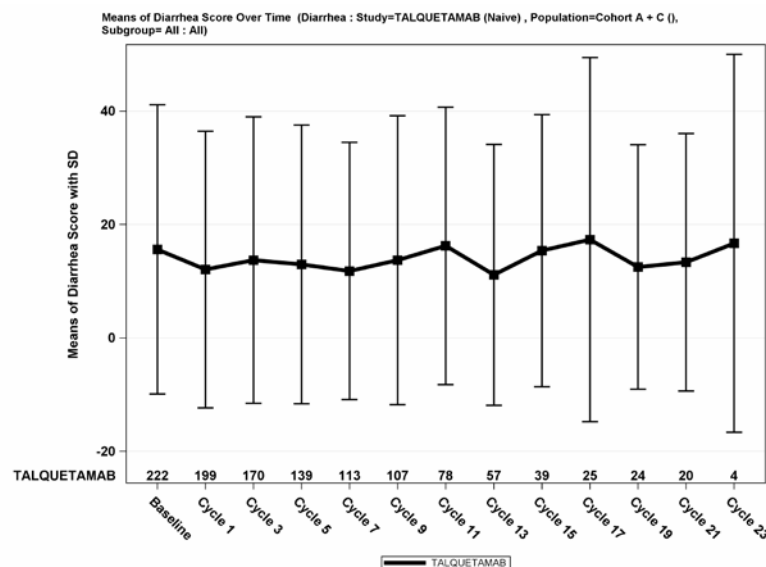
Tabelle 4-89: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Diarrhoe</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	231		
Baseline	222	15,616	25,495
Zyklus 1 Tag 1	199	12,060	24,384
Zyklus 3 Tag 1	170	13,725	25,276
Zyklus 5 Tag 1	139	12,950	24,577
Zyklus 7 Tag 1	113	11,799	22,678
Zyklus 9 Tag 1	107	13,707	25,474
Zyklus 11 Tag 1	78	16,239	24,468
Zyklus 13 Tag 1	57	11,111	23,002

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Diarrhoe</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 15 Tag 1	39	15,385	23,996
Zyklus 17 Tag 1	25	17,333	32,088
Zyklus 19 Tag 1	24	12,500	21,563
Zyklus 21 Tag 1	20	13,333	22,685
Zyklus 23 Tag 1	4	16,667	33,333

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

In der Abbildung 4-32 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-32: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Responderanalysen

Im Folgenden sind die Responderanalysen für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 10 Punkte

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Fatigue – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	141/231 (61,0%)	3,15 [2,10; 5,75]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	40/231 (17,3%)	NA [NA; NA]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	137/231 (59,3%)	2,79 [2,14; 4,14]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	77/231 (33,3%)	NA [18,63; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	86/231 (37,2%)	20,30 [8,87; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	62/231 (26,8%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	50/231 (21,6%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	68/231 (29,4%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 141 Ereignisse (61,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,15 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (17,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 137 Ereignisse (59,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,79 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 77 Ereignisse (33,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

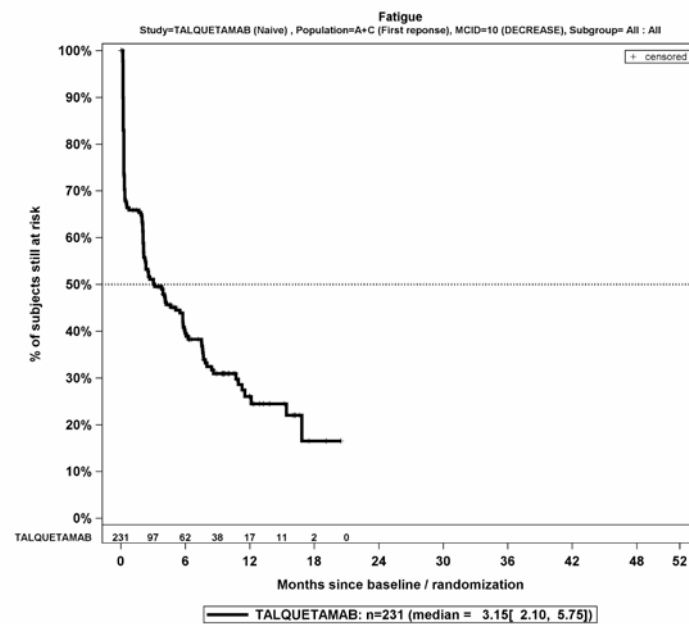
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 86 Ereignisse (37,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 20,30 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 62 Ereignisse (26,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 50 Ereignisse (21,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 68 Ereignisse (29,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

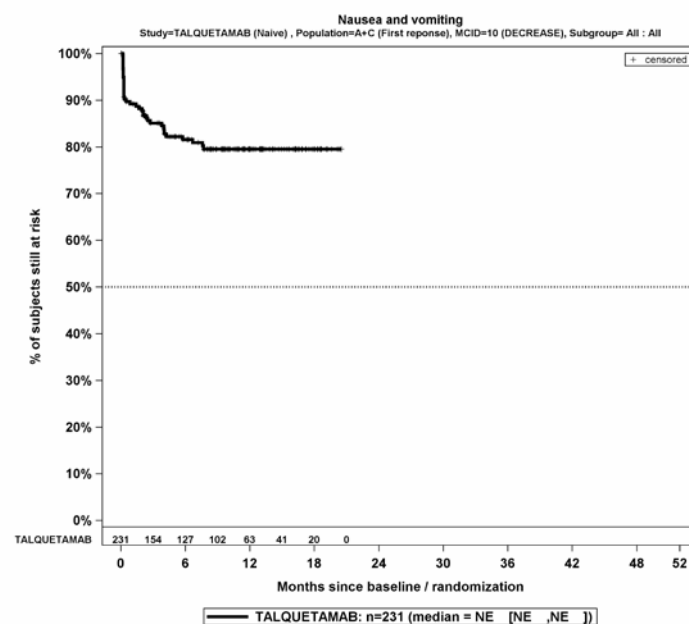
Abbildung 4-33, Abbildung 4-34, Abbildung 4-35, Abbildung 4-36, Abbildung 4-37, Abbildung 4-38, Abbildung 4-39 und Abbildung 4-40 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

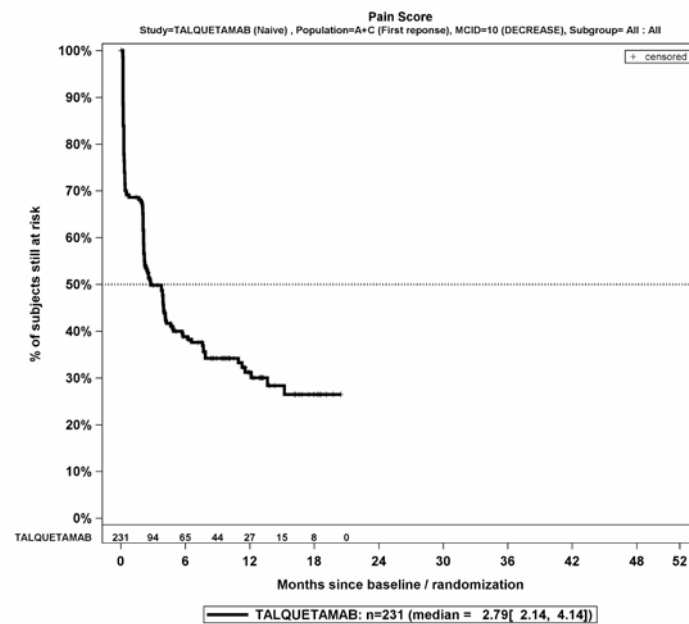
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

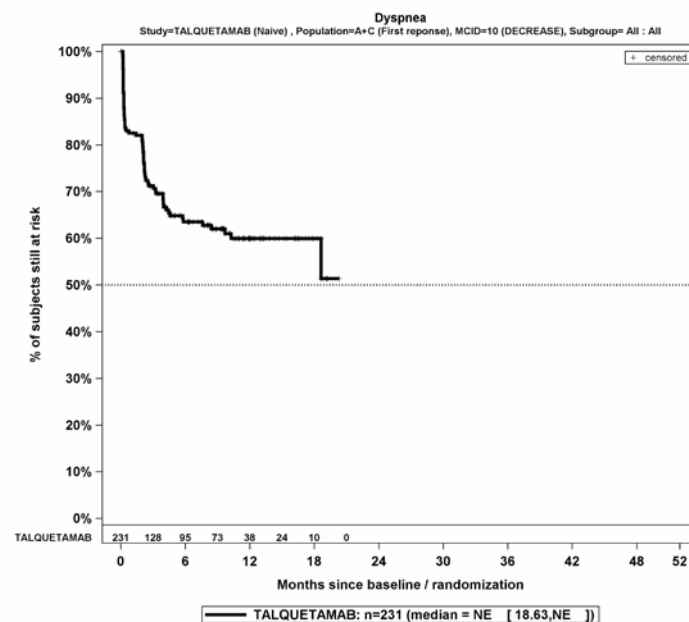
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

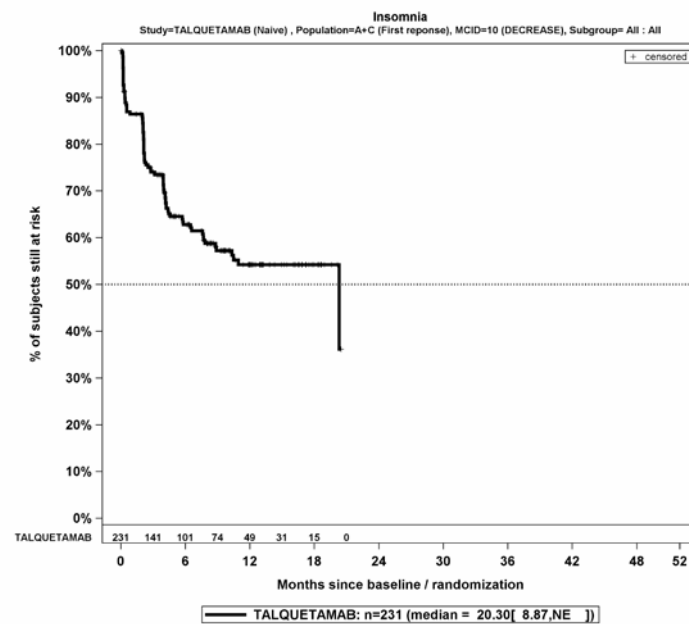
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

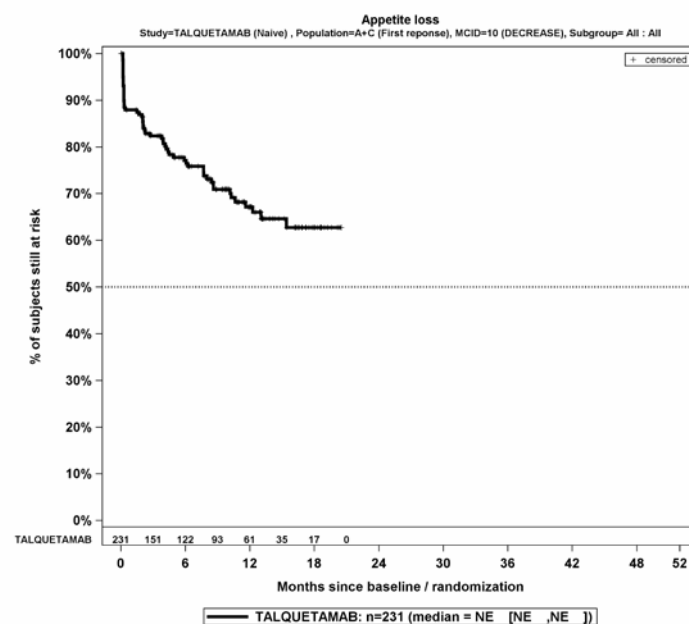
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

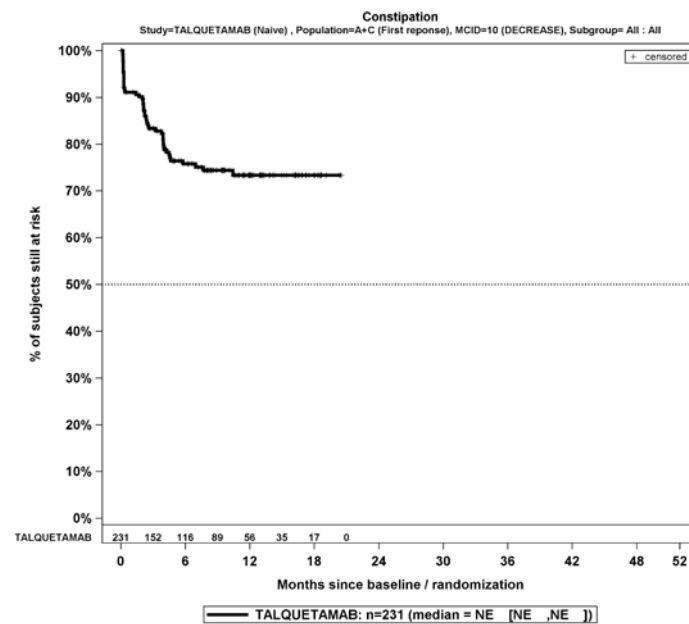
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

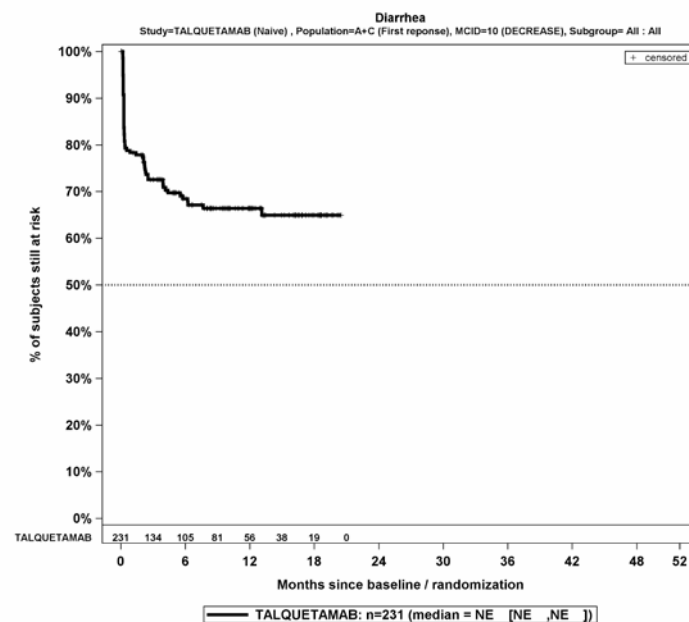
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10 Punkte

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	144/231 (62,3%)	2,53 [2,14; 4,21]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	101/231 (43,7%)	10,12 [7,56; 15,31]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	119/231 (51,5%)	5,82 [3,91; 9,63]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	84/231 (36,4%)	18,53 [11,96; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	116/231 (50,2%)	7,56 [2,79; 10,64]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	158/231 (68,4%)	2,10 [2,04; 2,17]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	101/231 (43,7%)	9,43 [5,75; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	79/231 (34,2%)	16,16 [11,73; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* im Behandlungsarm 144 Ereignisse (62,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,53 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT* vorthapiert im Behandlungsarm 101 Ereignisse (43,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,12 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT* vorthapiert im Behandlungsarm 119 Ereignisse (51,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,82 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT* vorthapiert im Behandlungsarm 84 Ereignisse (36,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 18,53 Monate.

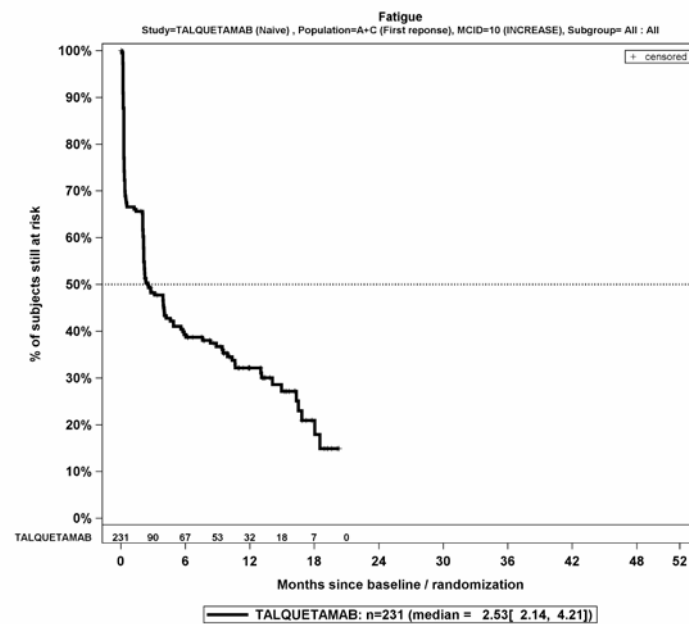
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT* vorthapiert im Behandlungsarm 116 Ereignisse (50,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,56 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT* vorthapiert im Behandlungsarm 158 Ereignisse (68,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,10 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT* vorthapiert im Behandlungsarm 101 Ereignisse (43,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,43 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT* vorthapiert im Behandlungsarm 79 Ereignisse (34,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 16,16 Monate.

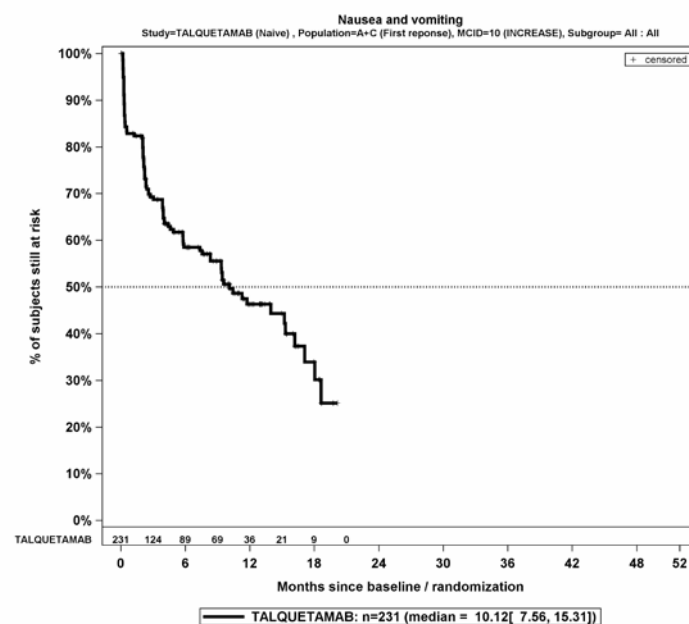
Abbildung 4-41, Abbildung 4-42, Abbildung 4-43, Abbildung 4-44, Abbildung 4-45, Abbildung 4-46, Abbildung 4-47 und Abbildung 4-48 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT* vorthapiert für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

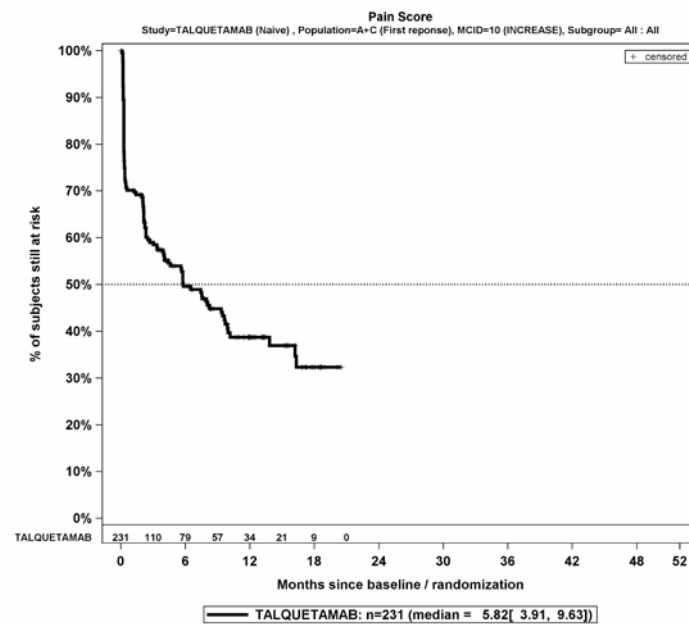
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

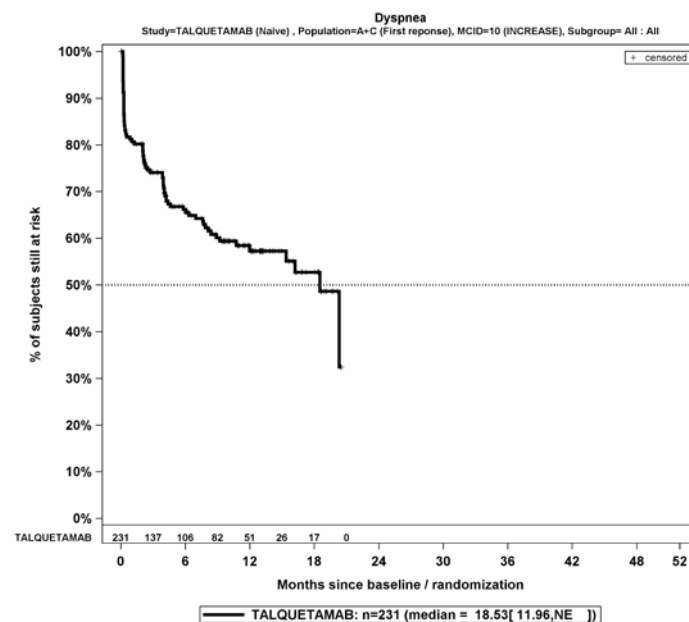
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

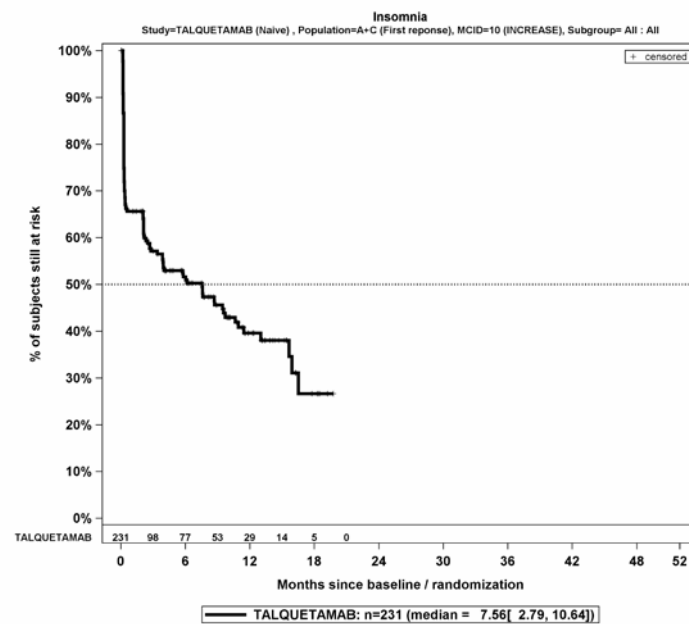
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

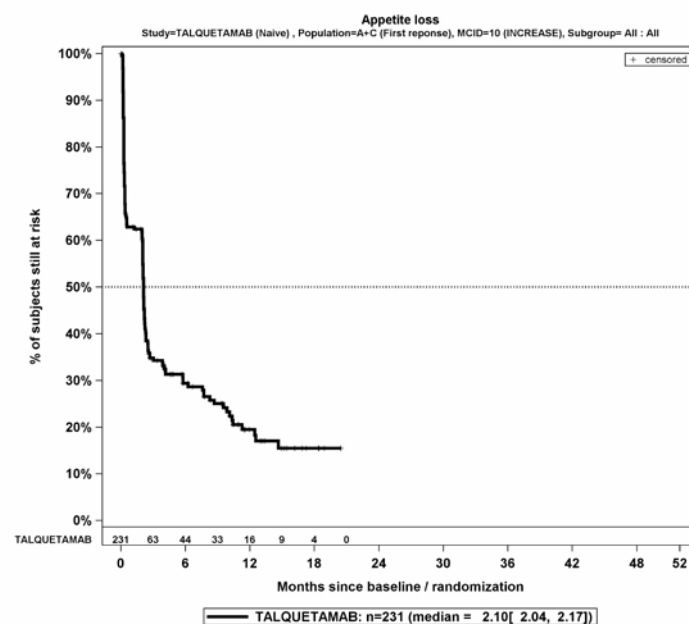
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

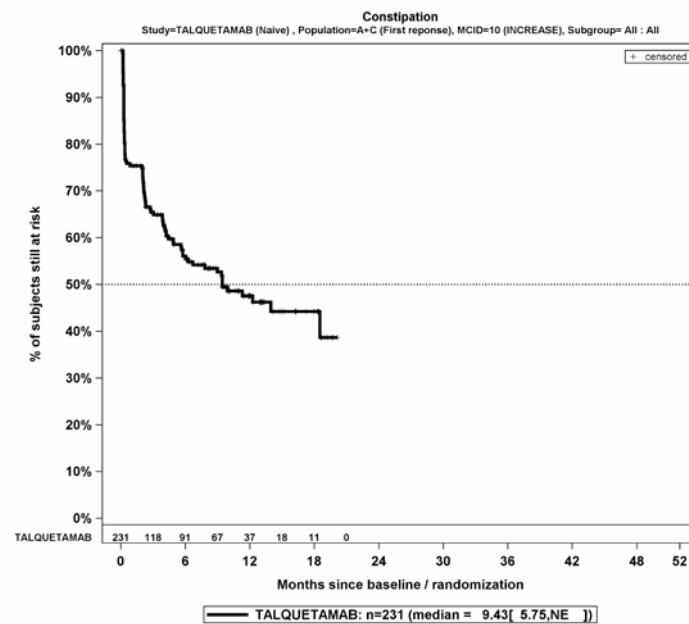
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

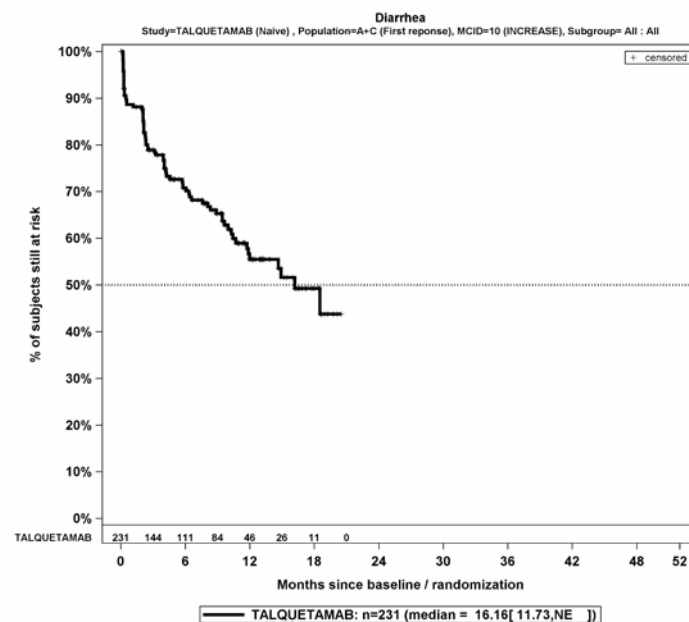
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

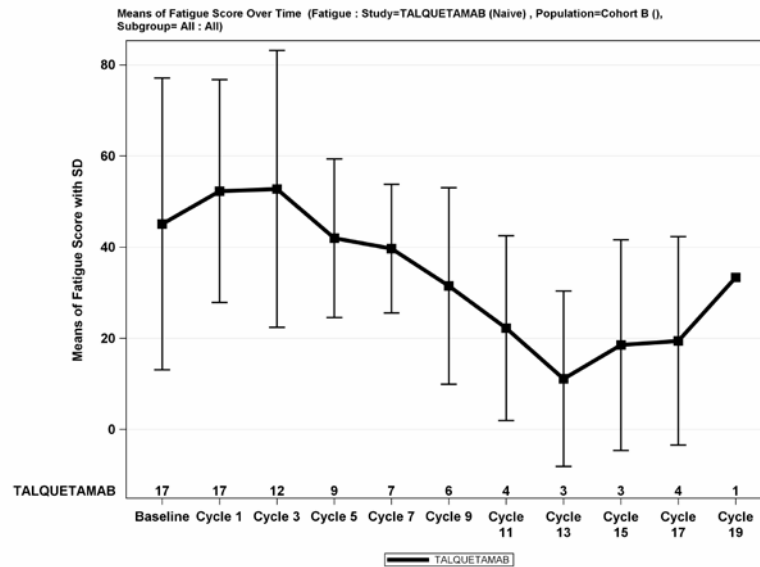
RP2D TCRDT vorththerapiert**EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verlaufswerte**

In der Tabelle 4-92 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-92: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	19		
Baseline	17	45,098	32,028
Zyklus 1 Tag 1	17	52,288	24,459
Zyklus 3 Tag 1	12	52,778	30,383
Zyklus 5 Tag 1	9	41,975	17,372
Zyklus 7 Tag 1	7	39,683	14,138
Zyklus 9 Tag 1	6	31,481	21,564
Zyklus 11 Tag 1	4	22,222	20,286
Zyklus 13 Tag 1	3	11,111	19,245
Zyklus 15 Tag 1	3	18,519	23,130
Zyklus 17 Tag 1	4	19,444	22,906
Zyklus 19 Tag 1	1	33,333	-
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-49 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-49: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-93 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumentAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

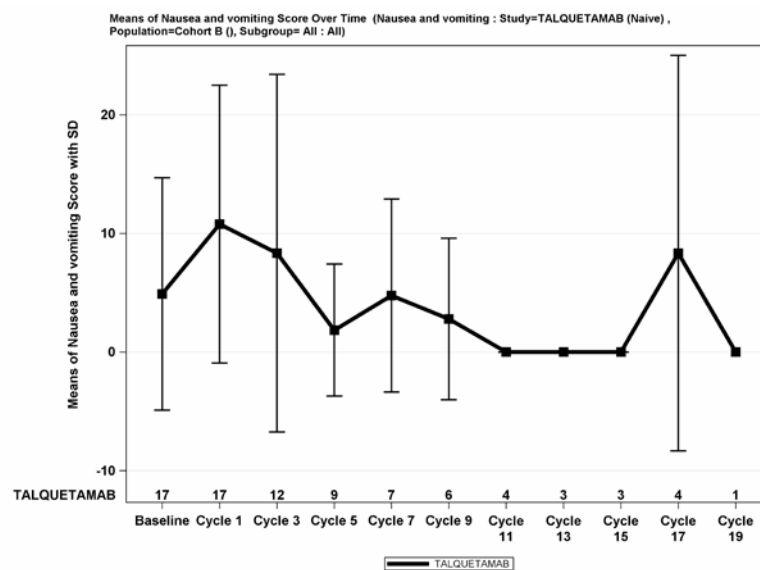
Tabelle 4-93: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumentAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Übelkeit und Erbrechen</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	19		
Baseline	17	4,902	9,798
Zyklus 1 Tag 1	17	10,784	11,698
Zyklus 3 Tag 1	12	8,333	15,076
Zyklus 5 Tag 1	9	1,852	5,556
Zyklus 7 Tag 1	7	4,762	8,133
Zyklus 9 Tag 1	6	2,778	6,804
Zyklus 11 Tag 1	4	0,000	0,000
Zyklus 13 Tag 1	3	0,000	0,000

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 15 Tag 1	3	0,000	0,000
Zyklus 17 Tag 1	4	8,333	16,667
Zyklus 19 Tag 1	1	0,000	-

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

In der Abbildung 4-50 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

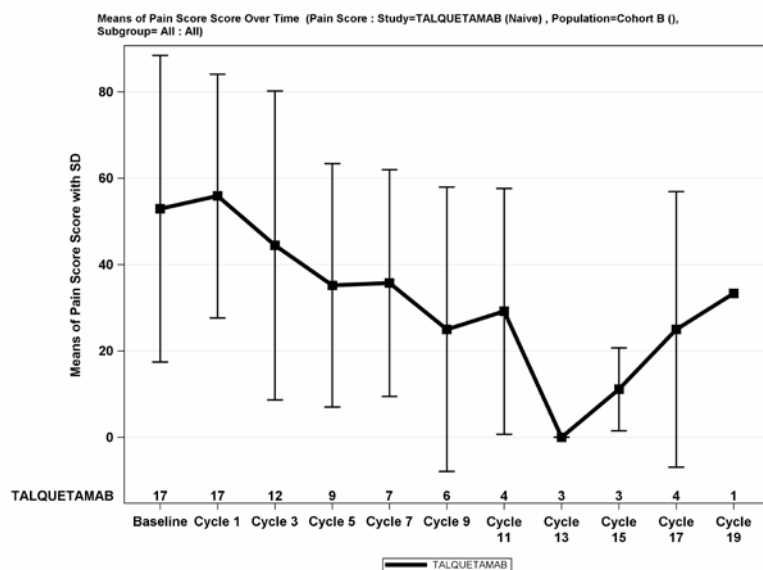
Abbildung 4-50: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-94 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-94: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	19		
Baseline	17	52,941	35,471
Zyklus 1 Tag 1	17	55,882	28,224
Zyklus 3 Tag 1	12	44,444	35,770
Zyklus 5 Tag 1	9	35,185	28,191
Zyklus 7 Tag 1	7	35,714	26,227
Zyklus 9 Tag 1	6	25,000	32,914
Zyklus 11 Tag 1	4	29,167	28,464
Zyklus 13 Tag 1	3	0,000	0,000
Zyklus 15 Tag 1	3	11,111	9,623
Zyklus 17 Tag 1	4	25,000	31,914
Zyklus 19 Tag 1	1	33,333	-
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-51 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-51: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-95 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumentAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

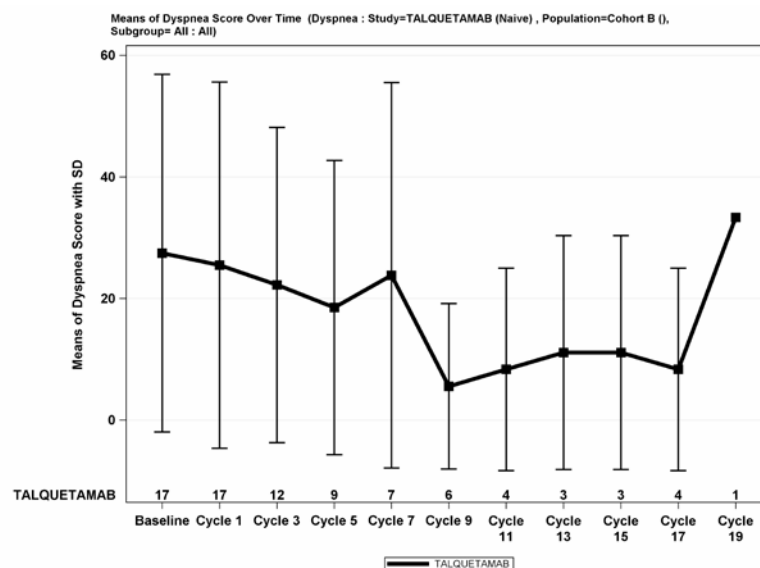
Tabelle 4-95: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumentAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	19		
Baseline	17	27,451	29,428
Zyklus 1 Tag 1	17	25,490	30,114
Zyklus 3 Tag 1	12	22,222	25,950
Zyklus 5 Tag 1	9	18,519	24,216
Zyklus 7 Tag 1	7	23,810	31,706
Zyklus 9 Tag 1	6	5,556	13,608
Zyklus 11 Tag 1	4	8,333	16,667
Zyklus 13 Tag 1	3	11,111	19,245

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 15 Tag 1	3	11,111	19,245
Zyklus 17 Tag 1	4	8,333	16,667
Zyklus 19 Tag 1	1	33,333	-

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

In der Abbildung 4-52 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

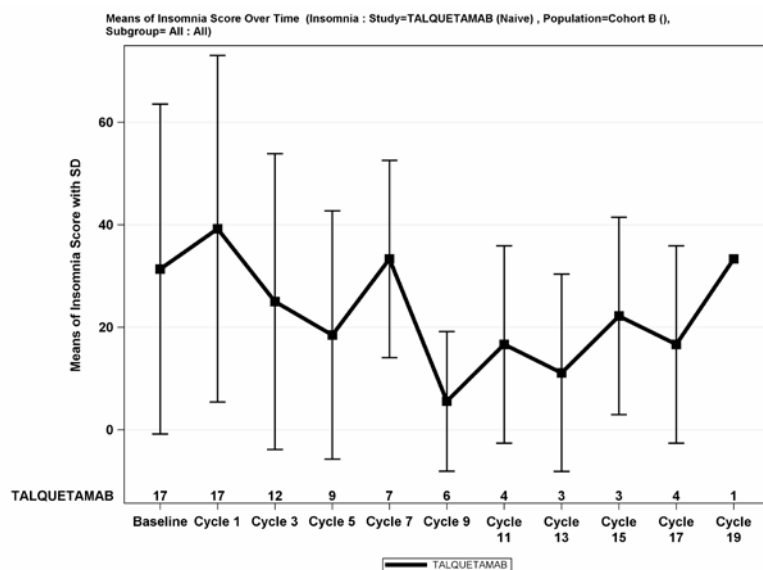
Abbildung 4-52: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-96 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-96: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	19		
Baseline	17	31,373	32,212
Zyklus 1 Tag 1	17	39,216	33,820
Zyklus 3 Tag 1	12	25,000	28,868
Zyklus 5 Tag 1	9	18,519	24,216
Zyklus 7 Tag 1	7	33,333	19,245
Zyklus 9 Tag 1	6	5,556	13,608
Zyklus 11 Tag 1	4	16,667	19,245
Zyklus 13 Tag 1	3	11,111	19,245
Zyklus 15 Tag 1	3	22,222	19,245
Zyklus 17 Tag 1	4	16,667	19,245
Zyklus 19 Tag 1	1	33,333	-
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-53 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-53: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-97 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

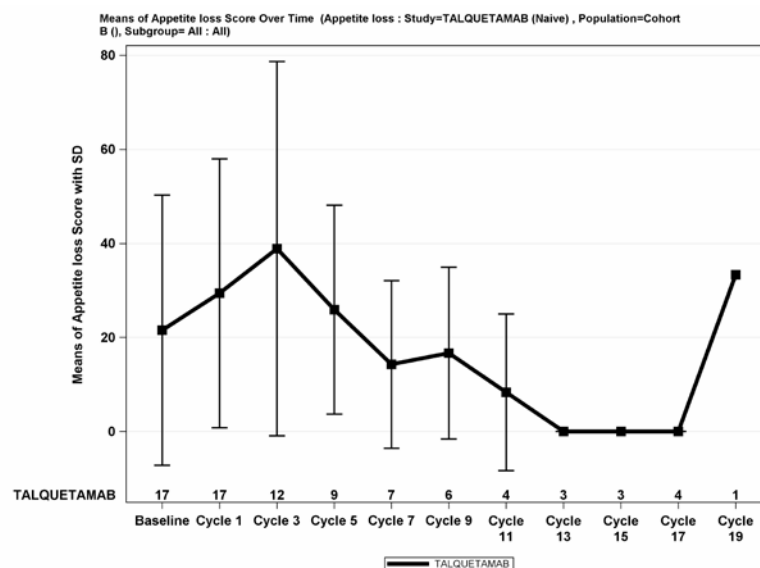
Tabelle 4-97: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D TCRDT vorthherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	19		
Baseline	17	21,569	28,726
Zyklus 1 Tag 1	17	29,412	28,583
Zyklus 3 Tag 1	12	38,889	39,781
Zyklus 5 Tag 1	9	25,926	22,222
Zyklus 7 Tag 1	7	14,286	17,817
Zyklus 9 Tag 1	6	16,667	18,257
Zyklus 11 Tag 1	4	8,333	16,667
Zyklus 13 Tag 1	3	0,000	0,000

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 15 Tag 1	3	0,000	0,000
Zyklus 17 Tag 1	4	0,000	0,000
Zyklus 19 Tag 1	1	33,333	-

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

In der Abbildung 4-54 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

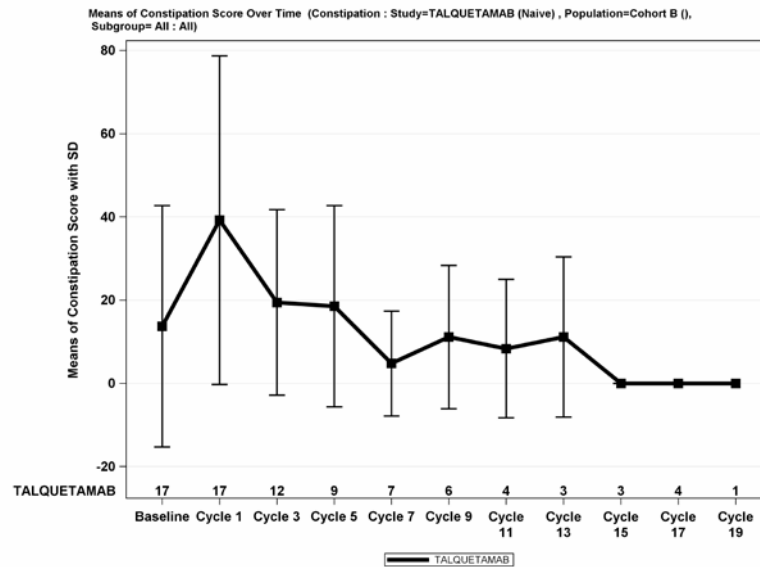
Abbildung 4-54: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-98 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-98: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	19		
Baseline	17	13,725	29,009
Zyklus 1 Tag 1	17	39,216	39,503
Zyklus 3 Tag 1	12	19,444	22,285
Zyklus 5 Tag 1	9	18,519	24,216
Zyklus 7 Tag 1	7	4,762	12,599
Zyklus 9 Tag 1	6	11,111	17,213
Zyklus 11 Tag 1	4	8,333	16,667
Zyklus 13 Tag 1	3	11,111	19,245
Zyklus 15 Tag 1	3	0,000	0,000
Zyklus 17 Tag 1	4	0,000	0,000
Zyklus 19 Tag 1	1	0,000	-
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-55 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-55: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-99 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumentAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

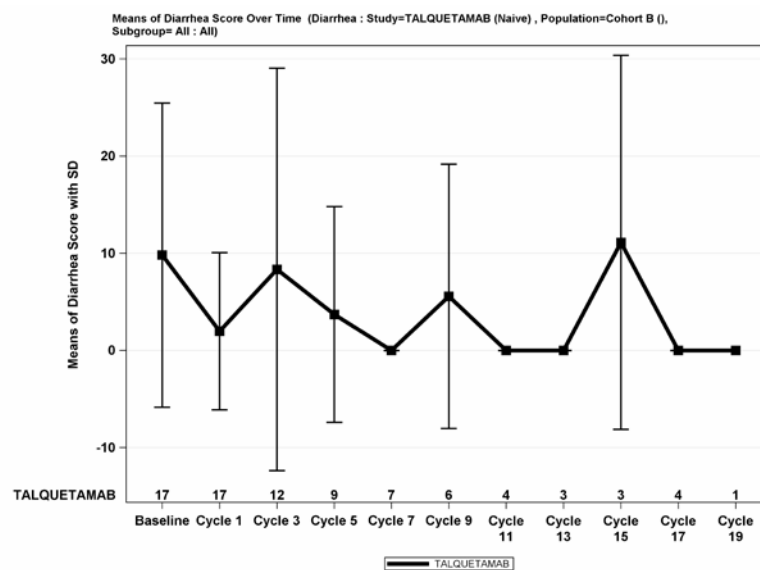
Tabelle 4-99: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumentAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Diarrhoe</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	19		
Baseline	17	9,804	15,656
Zyklus 1 Tag 1	17	1,961	8,085
Zyklus 3 Tag 1	12	8,333	20,719
Zyklus 5 Tag 1	9	3,704	11,111
Zyklus 7 Tag 1	7	0,000	0,000
Zyklus 9 Tag 1	6	5,556	13,608
Zyklus 11 Tag 1	4	0,000	0,000
Zyklus 13 Tag 1	3	0,000	0,000

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Diarrhoe</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 15 Tag 1	3	11,111	19,245
Zyklus 17 Tag 1	4	0,000	0,000
Zyklus 19 Tag 1	1	0,000	-

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)
Quelle: Janssen Zusatzanalysen(68)

In der Abbildung 4-56 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-56: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Responderanalysen

Im Folgenden sind die Responderanalysen für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – RP2D TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 10 Punkte

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Fatigue – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	6/19 (31,6%)	NA [2,14; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	3/19 (15,8%)	NA [3,98; NA]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	12/19 (63,2%)	3,48 [0,26; 14,75]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	4/19 (21,1%)	NA [NA; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	6/19 (31,6%)	NA [2,14; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	4/19 (21,1%)	NA [3,19; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	4/19 (21,1%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	5/19 (26,3%)	NA [2,14; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vortherapiert* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (31,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vortherapiert* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (15,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (63,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,48 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (21,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

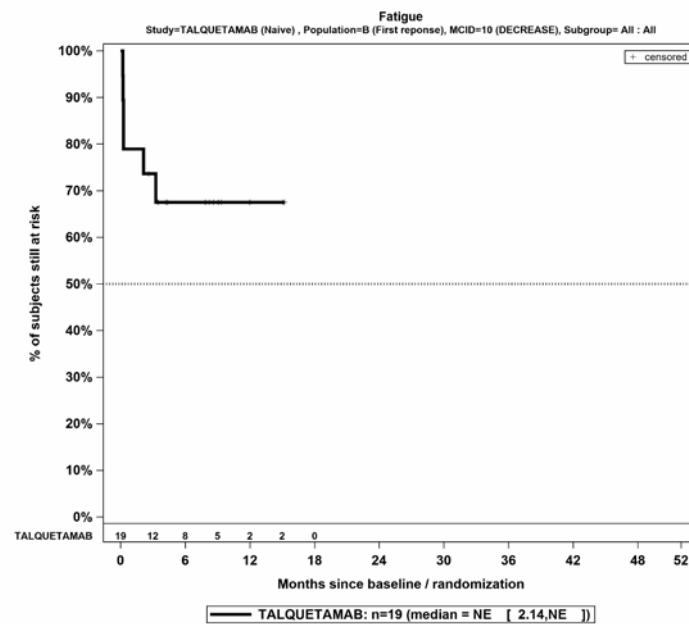
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (31,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 62 Ereignisse (26,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (21,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (26,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

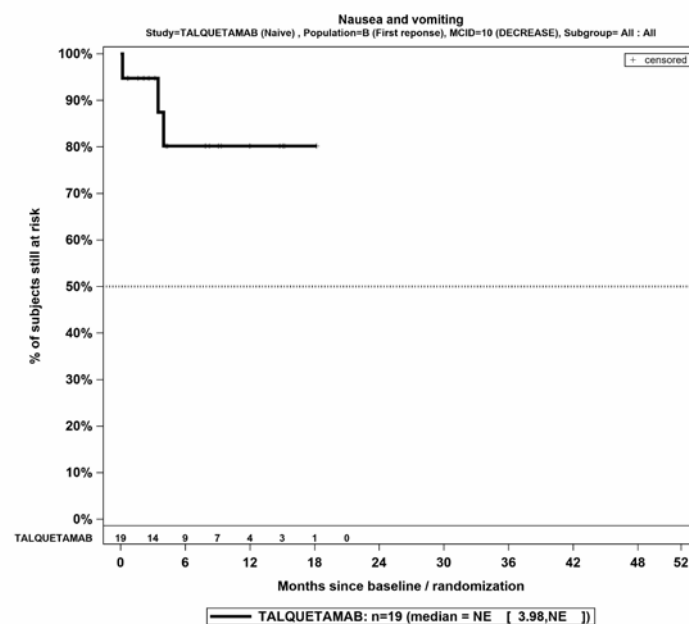
Abbildung 4-57, Abbildung 4-58, Abbildung 4-59, Abbildung 4-60, Abbildung 4-61, Abbildung 4-62, Abbildung 4-63 und Abbildung 4-64 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

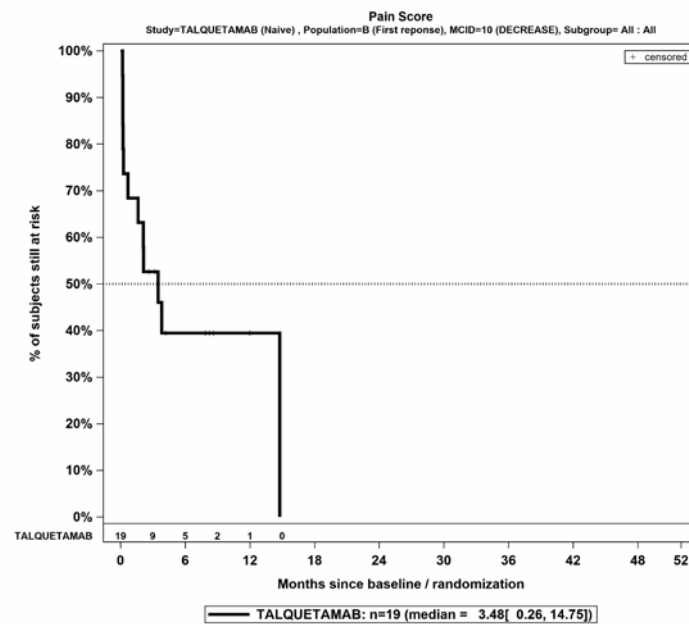
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

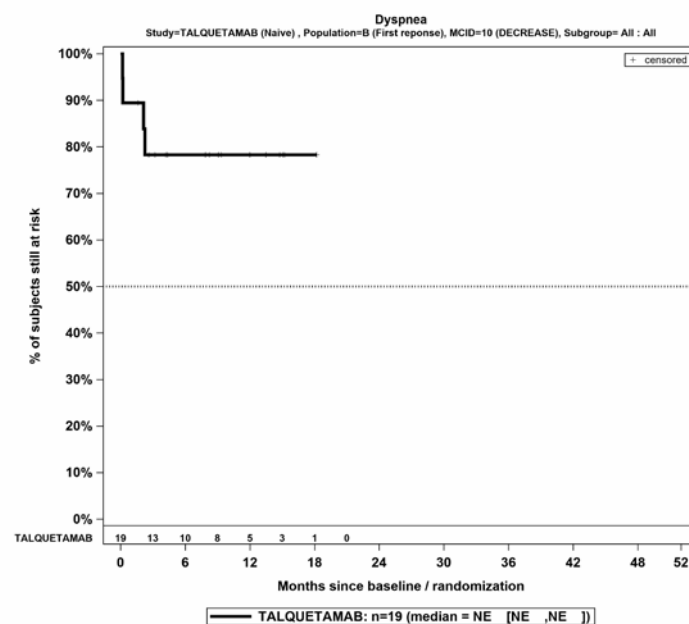
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

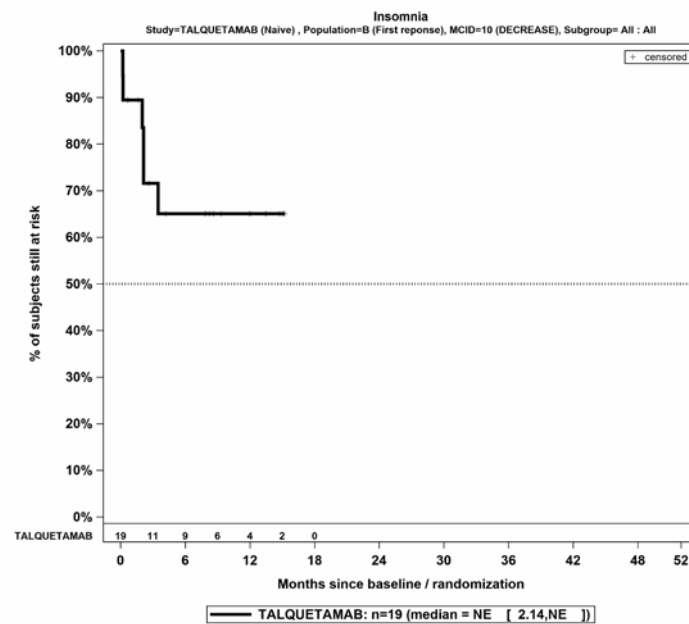
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

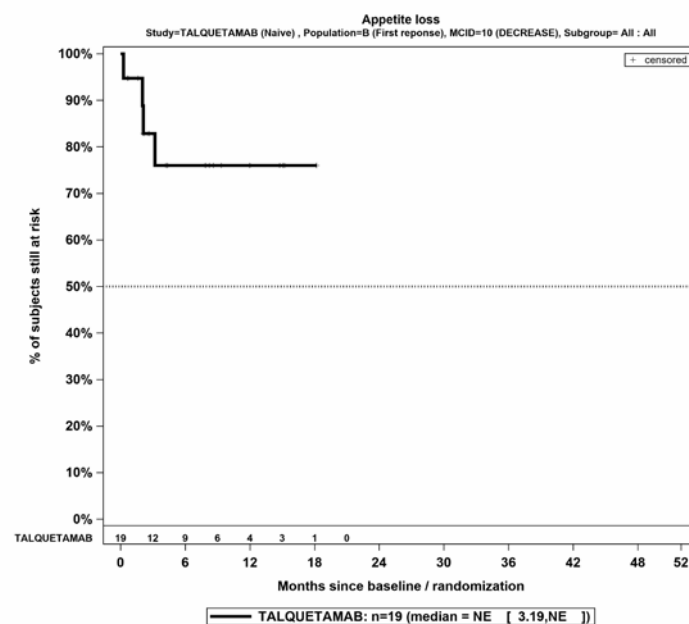
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

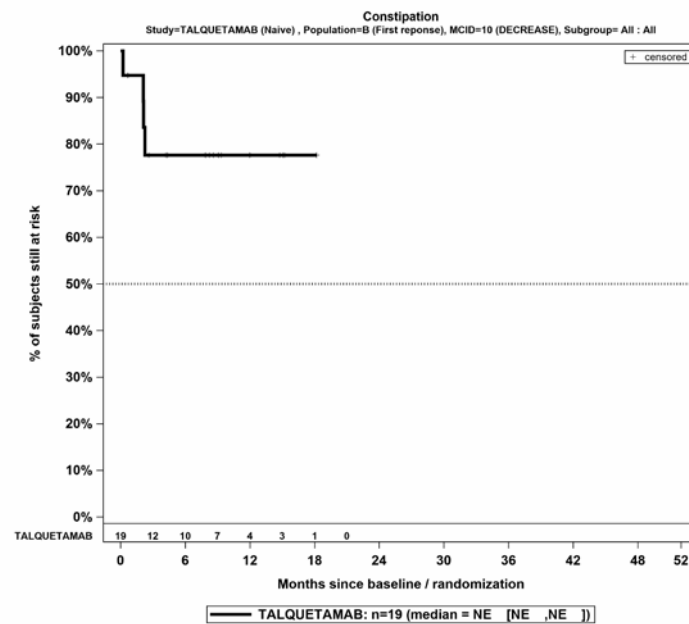
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

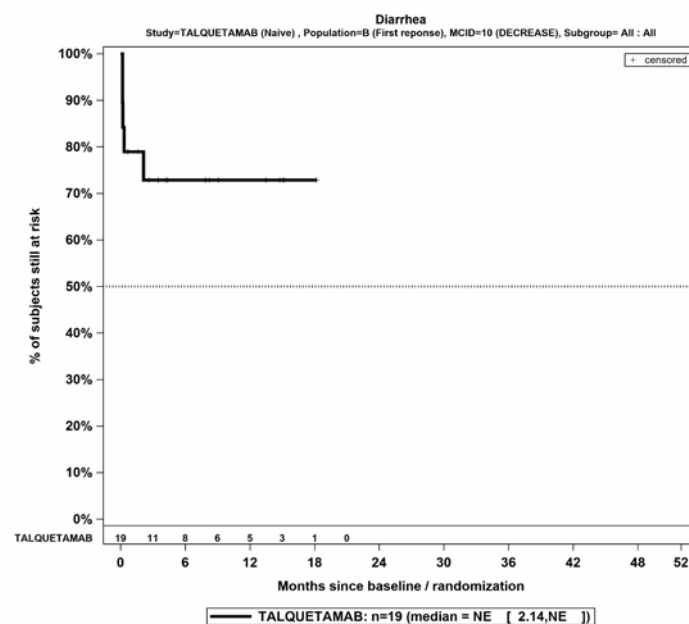
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10 Punkte

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	13/19 (68,4%)	0,69 [0,20; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	11/19 (57,9%)	2,23 [0,23; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	8/19 (42,1%)	NA [1,68; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	8/19 (42,1%)	14,75 [2,04; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	12/19 (63,2%)	4,11 [0,26; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	13/19 (68,4%)	2,27 [0,23; 9,07]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	11/19 (57,9%)	2,00 [0,20; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	5/19 (26,3%)	NA [4,11; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vortherapiert* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (68,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,69 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vortherapiert* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (57,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,23 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (42,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (42,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,75 Monate.

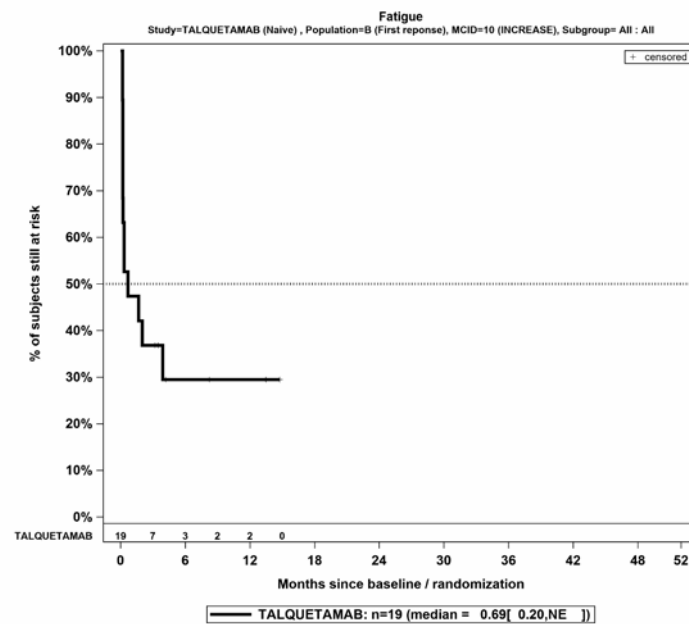
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (63,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,11 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (68,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,27 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (57,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,00 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (26,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

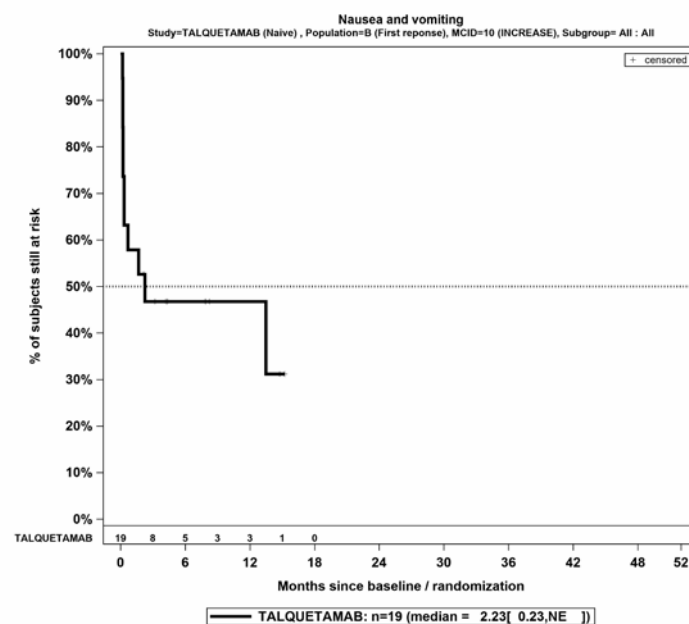
Abbildung 4-65, Abbildung 4-66, Abbildung 4-67, Abbildung 4-68, Abbildung 4-69, Abbildung 4-70, Abbildung 4-71 und Abbildung 4-72 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

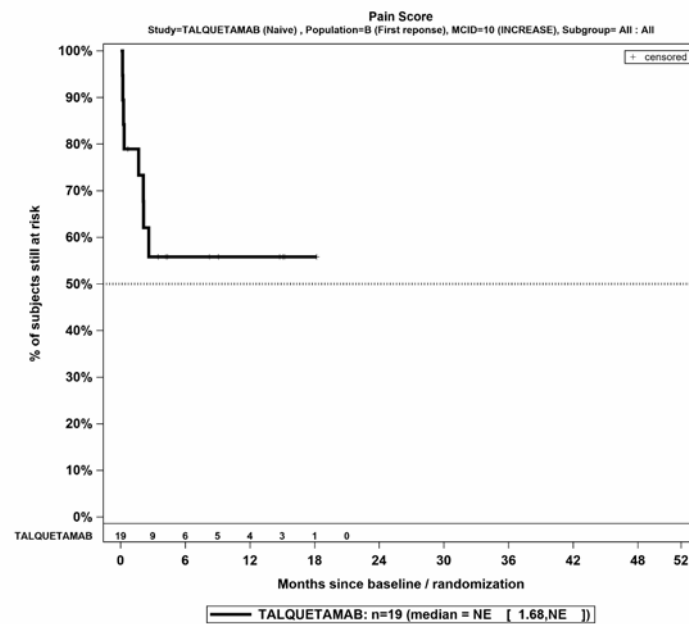
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

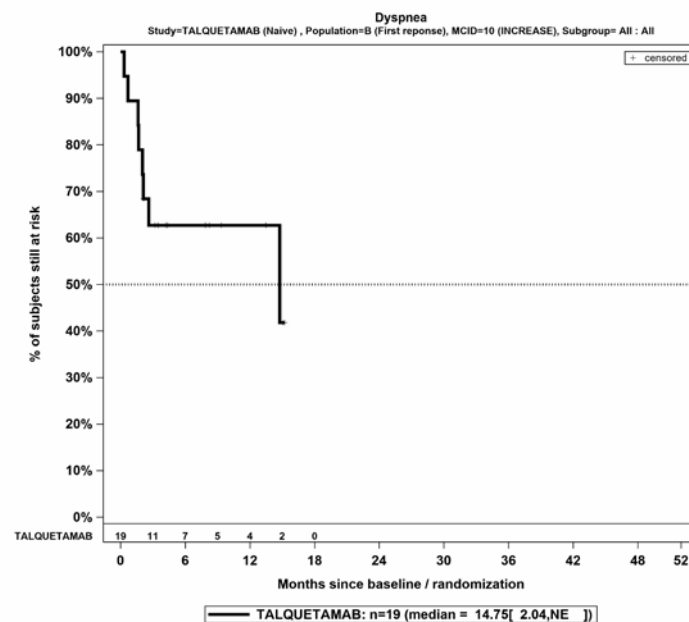
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

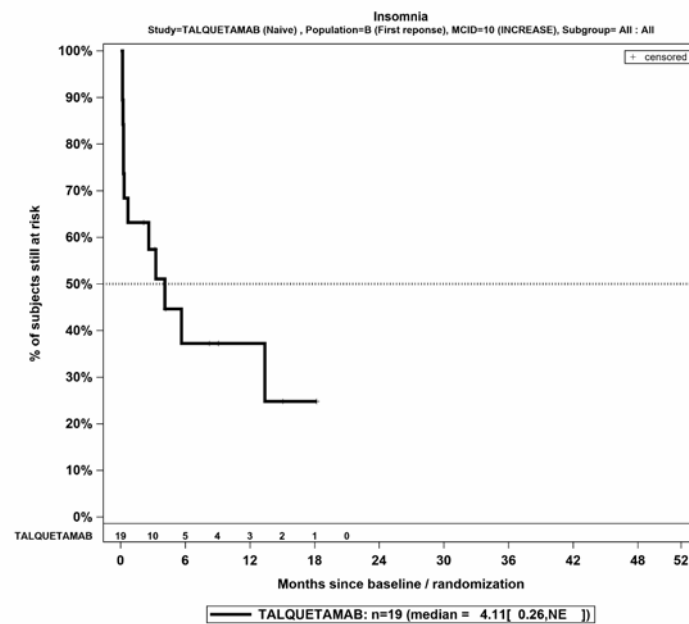
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

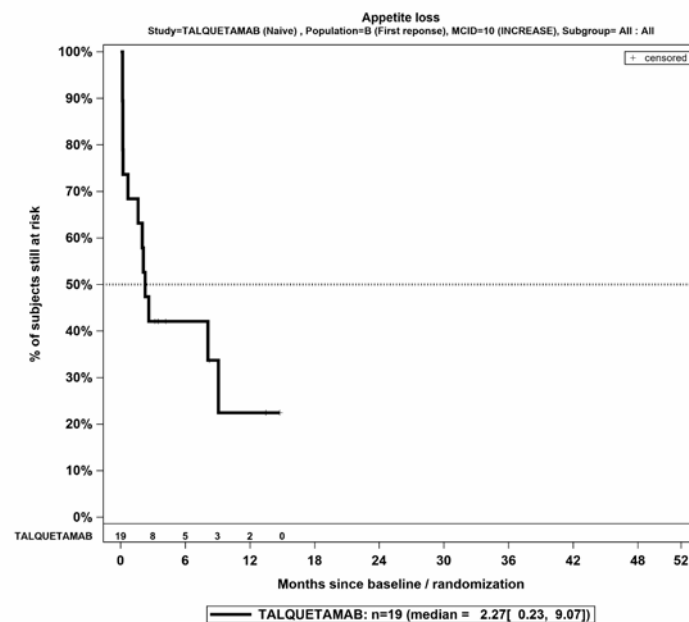
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

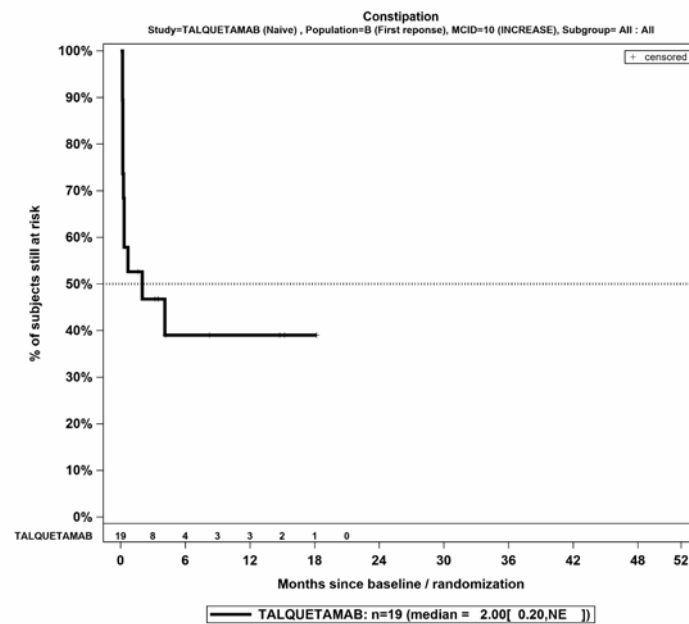
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

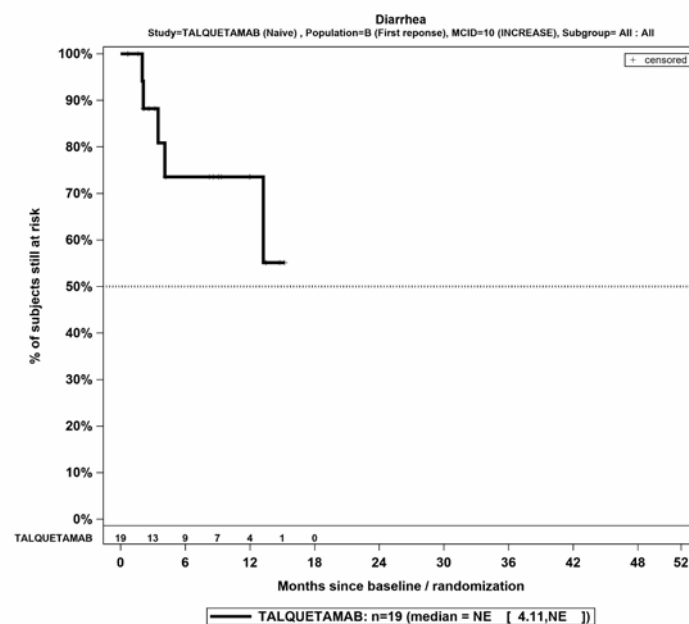
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.2.9 PGI-S

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Operationalisierung von PGI-S

Studie	Operationalisierung
MonumenTAL-1	Operationalisierung Das Erhebungsinstrument <i>PGI-S</i> ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung der Schwere einer Erkrankung. Es besteht aus einem Item, das die Bewertung der Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Patienten ermöglicht. Die folgenden 5 Antwortoptionen auf einer Likert-Skala sind möglich: „Sehr stark“ (4 Punkte), „Stark“ (3 Punkte), „Moderat“ (2 Punkte), „Gering“ (1 Punkt) und „Nicht vorhanden“ (0 Punkte). Die Skalenspannweite beträgt somit 0-4 Punkte. Die Änderung der Schwere der Erkrankung unter der Therapie gemessen mittels <i>PGI-S</i> wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Erhebungszeitpunkte Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments <i>PGI-S</i> durch den Studienteilnehmer sind (jeweils zum Zeitpunkt der Beantwortung aller anderen Erhebungsinstrumente): • Zeitpunkt des Screenings (≤ 28 Tage vor der ersten Studienmedikation) (Baseline) • An Tag 1 von Zyklus 1 • An Tag 1 eines jeden ungeraden Zyklus (z. B. Tag 1 von Zyklus 3, 5, 7, 9, 11, etc.) bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Behandlungsende • Zum Behandlungsende: ≤ 30 Tage (+7 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer neuen Antitumor-Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt. • Follow-up: alle 16 Wochen nach Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Behandlungsende, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Instrument <i>PGI-S</i> wird nur in der Phase II Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> und Phase II Kohorte <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i> der Studie MonumenTAL-1 erhoben. Zensierungen Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Analyse-Populationen Die Auswertungen erfolgen in der ITT-Population der Phase II Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> und Phase II Kohorte <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i>. Auswertungen Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt. Es werden nur

Studie	Operationalisierung
	Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als Schwellenwert für die Responderanalysen werden 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments (hier: Schwellenwert $\geq 0,6$ Punkte, gerundet 1 Punkt) verwendet. Es wird die Veränderung in Form einer Verbesserung bzw. Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im Instrument PGI-S um den Schwellenwert von 1 Punkt berichtet. Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet. Es wird die <i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> dargestellt. <i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 17.01.2023.
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; etc.: et cetera; ITT: Intention to treat; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); z. B.: zum Beispiel	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-S – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MonumenTAL-1	- ^a	nein	ja	ja	nein	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; PGI-S: Patient Global Impression of Severity						

Bei der Studie MonumenTAL-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument PGI-S vor Beginn anderer Maßnahmen

angewendet. In der Studie MonumenTAL-1 werden patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Phase II der Studie erhoben. Nur Studienteilnehmer der Phase II gehen in die Analyse des Endpunktes ein, sodass für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* und die Kohorte *RP2D TCRDT vorthapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet wird, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Darüber hinaus wird für die Kohorte *RP2D TCRDT vorthapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation entsprechend den Anforderungen der Nutzenbewertung hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets vorgenommen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PGI-S* somit adäquat umgesetzt. Die in der Studie MonumenTAL-1 erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Post hoc definierte Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Zur Beurteilung der Aussagekraft des Endpunktes *PGI-S* werden die Rücklaufquoten des patientenberichteten Instrumentes *PGI-S* als sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte untersucht.

Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt für die Studie MonumenTAL-1 in der Tabelle 4-104 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *PGI-S* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *PGI-S* von der ITT-Population abgezogen. Diese Werte sind für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt für die Studie MonumenTAL-1 ebenfalls in der Tabelle 4-104 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-104: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments PGI-S nach Erhebungszeitpunkt, Studie MonumenTAL-1

MonumenTAL-1								
	Population unter Behandlung ^a				ITT-Population ^b			
	RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		RP2D TCRDT vorththerapiert		RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		RP2D TCRDT vorththerapiert	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population N				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population N			
	231		19		231		19	
					Studienteilnehmer mit Baseline- und mindestens einem Verlaufswert n (%)			
					217 (93,9)		17 (89,5)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
Erhebungszeit- punkt	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)
Baseline	231	228 (98,7)	19	17 (89,5)	231	228 (98,7)	19	17 (89,5)
Zyklus 1, Tag 1	222	197 (88,7)	19	17 (89,5)	226	197 (87,2)	19	17 (89,5)
Zyklus 3, Tag 1	193	172 (89,1)	14	12 (85,7)	215	174 (80,9)	17	12 (70,6)
Zyklus 5, Tag 1	163	142 (87,1)	9	8 (88,9)	209	142 (67,9)	17	9 (52,9)
Zyklus 7, Tag 1	135	113 (83,7)	8	7 (87,5)	200	113 (56,5)	13	7 (53,8)
Zyklus 9, Tag 1	118	107 (90,7)	6	6 (100,0)	193	108 (56,0)	12	6 (50,0)
Zyklus 11, Tag 1	93	74 (79,6)	5	4 (80,0)	186	76 (40,9)	12	4 (33,3)
Zyklus 13, Tag 1	67	58 (86,6)	4	3 (75,0)	179	58 (32,4)	12	3 (25,0)
Zyklus 15, Tag 1	48	39 (81,3)	4	4 (100,0)	174	39 (22,4)	12	4 (33,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zyklus 17, Tag 1	31	25 (80,6)	4	4 (100,0)	170	25 (14,7)	12	4 (33,3)
Zyklus 19, Tag 1	26	24 (92,3)	1	NA	167	24 (14,4)	12	NA
Zyklus 21, Tag 1	21	20 (95,2)	n.a.	NA	166	20 (12,0)	n.a.	NA
Zyklus 23, Tag 1	4	4 (100,0)	n.a.	NA	166	4 (2,4)	n.a.	NA

a: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von allen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.

b: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; n.a.: nicht abschätzbar; NA: nicht verfügbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67, 68)

In der Population unter Behandlung beträgt zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes PGI-S zu Baseline in beiden Armen über 85 % (98,7 % in der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*; 89,5 % in der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert*). In beiden Kohorten liegt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung über alle Zyklen hinweg stets oberhalb von 70 %.

In der ITT-Population (abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer) beträgt zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes PGI-S zu Baseline in beiden Armen über 85 % (98,7 % in der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*; 89,5 % in der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert*). In beiden Kohorten liegt die Rücklaufquote in der ITT-Population bis zum Zyklus 3 stets oberhalb von 70 %, um dann danach ab Zyklus 5 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt ist für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für 217 Studienteilnehmer (93,9 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument PGI-S vorhanden, für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* ist dieses für 17 Studienteilnehmer (89,5 %) der Fall.

Insgesamt ergibt sich eine niedrige Rücklaufquote, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *PGI-S* vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert

PGI-S – Verlaufswerte

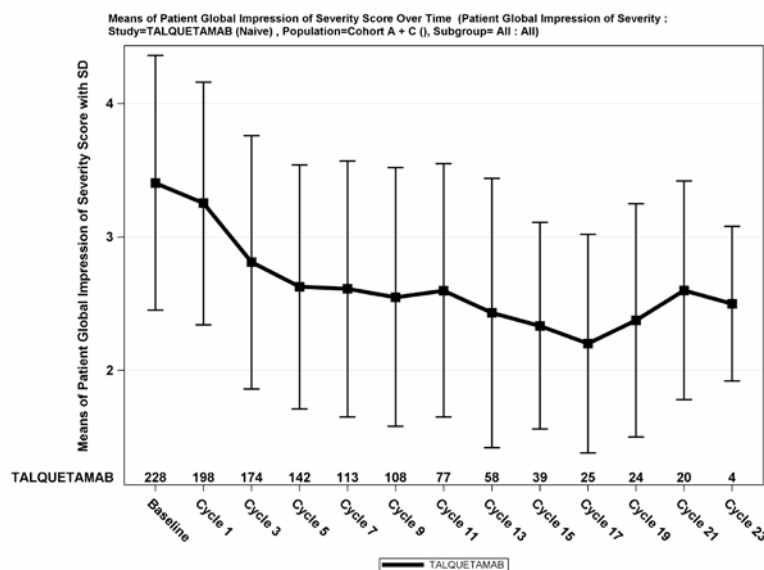
In der Tabelle 4-105 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-105: Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
PGI-S	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	231		

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
PGI-S	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Baseline	228	3,404	0,955
Zyklus 1 Tag 1	198	3,253	0,911
Zyklus 3 Tag 1	174	2,810	0,946
Zyklus 5 Tag 1	142	2,627	0,912
Zyklus 7 Tag 1	113	2,611	0,958
Zyklus 9 Tag 1	108	2,546	0,970
Zyklus 11 Tag 1	77	2,597	0,950
Zyklus 13 Tag 1	58	2,431	1,011
Zyklus 15 Tag 1	39	2,333	0,772
Zyklus 17 Tag 1	25	2,200	0,816
Zyklus 19 Tag 1	24	2,375	0,875
Zyklus 21 Tag 1	20	2,600	0,821
Zyklus 23 Tag 1	4	2,500	0,577
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-73 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-73: Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

PGI-S – Responderanalysen

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Responderanalysen für den Endpunkt *PGI-S – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

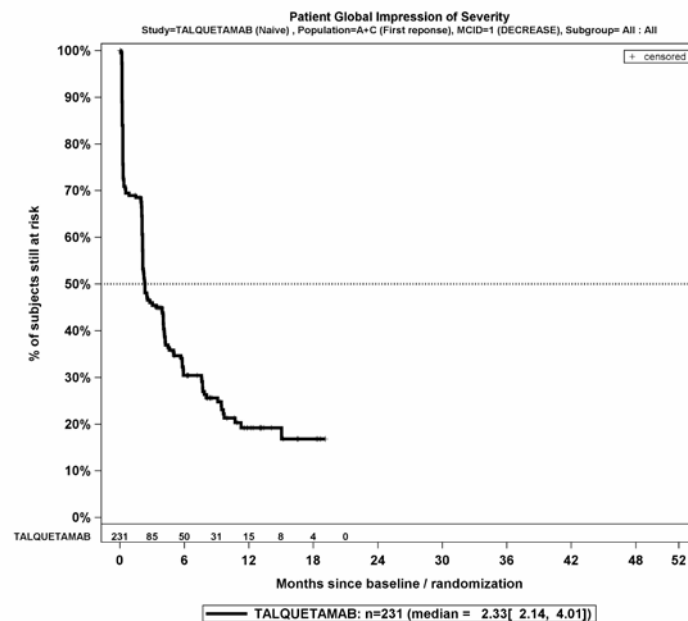
Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Morbidität – *PGI-S – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
PGI-S – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt	155/231 (67,1%)	2,33 [2,14; 4,01]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGI-S – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 155 Ereignisse (67,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,33 Monate.

Abbildung 4-74 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

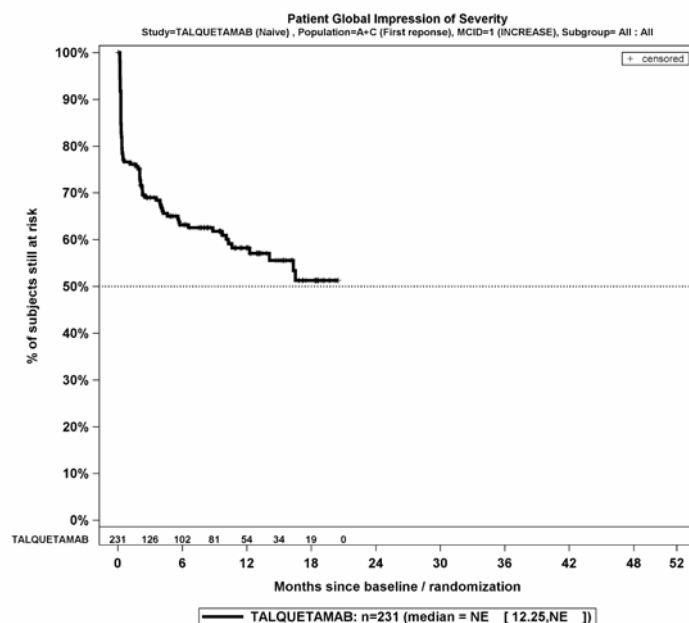
Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Morbidität – *PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt	85/231 (36,8%)	NA [12,26; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 85 Ereignisse (36,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Abbildung 4-75 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

RP2D TCRDT vorththerapiert

PGI-S – Verlaufswerte

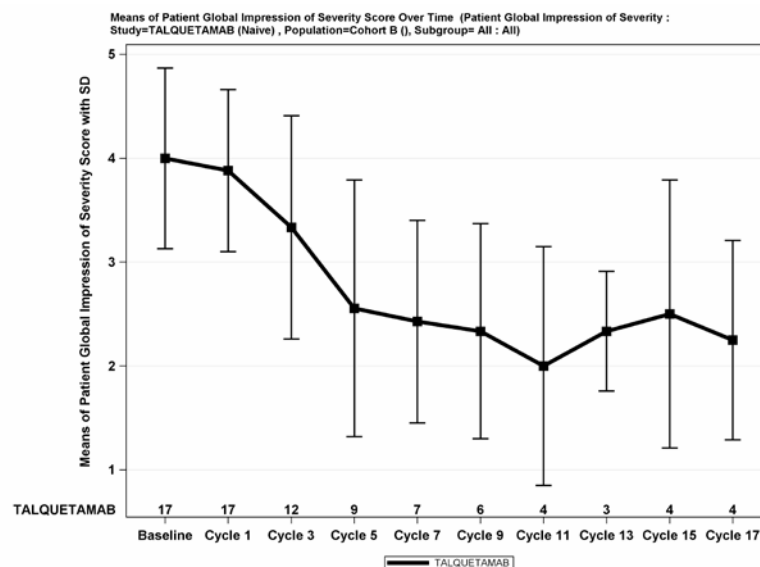
In der Tabelle 4-108 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-108: Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert			
PGI-S	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	19		
Baseline	17	4,000	0,866
Zyklus 1 Tag 1	17	3,882	0,781
Zyklus 3 Tag 1	12	3,333	1,073
Zyklus 5 Tag 1	9	2,556	1,236

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert			
PGI-S	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 7 Tag 1	7	2,429	0,976
Zyklus 9 Tag 1	6	2,333	1,033
Zyklus 11 Tag 1	4	2,000	1,155
Zyklus 13 Tag 1	3	2,333	0,577
Zyklus 15 Tag 1	4	2,500	1,291
Zyklus 17 Tag 1	4	2,250	0,957
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-76 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S – RP2D -TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-76: Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

PGI-S – Responderanalysen

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Responderanalysen für den Endpunkt *PGI-S – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

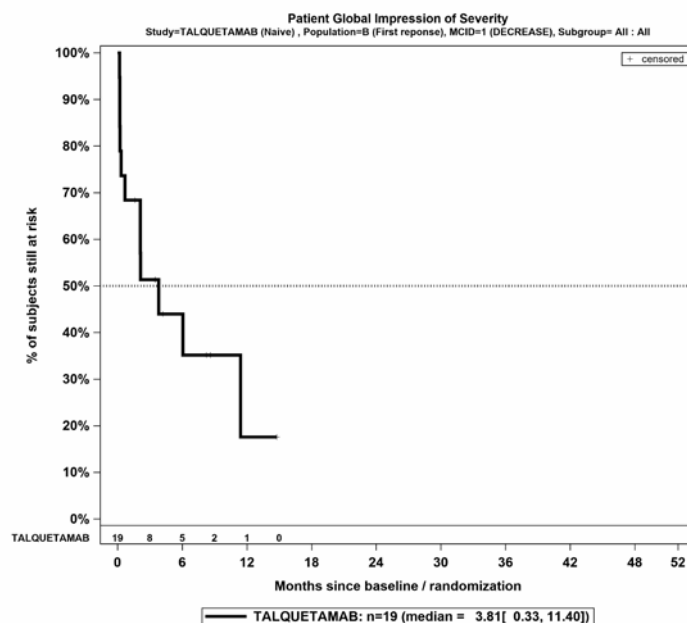
Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Morbidität – *PGI-S – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
PGI-S – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt	12/19 (63,2%)	3,81 [0,33; 11,40]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGI-S – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (63,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,81 Monate.

Die Abbildung 4-77 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

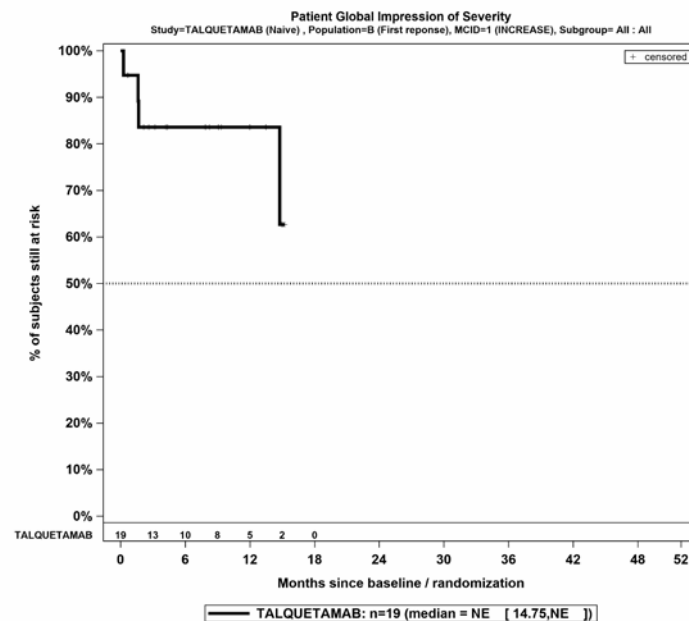
Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Morbidität – *PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D TCRDT vorthherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt	4/19 (21,1%)	NA [14,75; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (21,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Die Abbildung 4-78 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.2.3.3.1.3.1 EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-111: Operationalisierung von *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*

Studie	Operationalisierung
MonumenTAL-1	<i>Operationalisierung</i> Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung von Lebensqualität und Symptomen. Das Instrument EORTC QLQ-C30 (Version 3) umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden. Symptomskalen: • Multi-Item-Symptomskalen - o Fatigue (3 Fragen) - o Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen) - o Schmerz (2 Fragen) • Single-Item Symptomskalen - o Dyspnoe - o Insomnie - o Appetitlosigkeit - o Obstipation - o Diarrhö - o Finanzielle Schwierigkeiten Die Symptomskalen werden den Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Funktionsskalen: • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Physische Funktion (5 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese und die Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte). Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (46) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) Gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommniveau. <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen:</i> Eine höhere Punktzahl im Allgemeinen Gesundheitszustand und in den Funktionsskalen ist mit einer Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes und einer Verbesserung der Lebensqualität zu interpretieren. Die Änderung im Allgemeinen Gesundheitszustand und in den Funktionsskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.

Studie	Operationalisierung
	<i>Erhebungszeitpunkte</i> Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind (jeweils vor allen anderen Prozeduren): • Zeitpunkt des Screenings (≤ 28 Tage vor der ersten Studienmedikation) (Baseline) • An Tag 1 von Zyklus 1 • An Tag 1 eines jeden ungeraden Zyklus (z. B. Tag 1 von Zyklus 3, 5, 7, 9, 11, etc.) bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Behandlungsende • Zum Behandlungsende: ≤ 30 Tage (+7 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer neuen Antitumor-Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt. • Follow-up: alle 16 Wochen (± 2 Wochen) nach Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Behandlungsende, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Instrument EORTC QLQ-C30 wird nur in der Phase II Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> und Phase II Kohorte <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i> der Studie MonumenTAL-1 erhoben. <i>Zensierungen</i> Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. <i>Analyse-Populationen</i> Die Auswertungen erfolgen in der ITT-Population der Phase II Kohorte <i>RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert</i> und Phase II Kohorte <i>RP2D TCRDT vorththerapiert</i>. <i>Auswertungen</i> Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um $\geq$ MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um $\geq$ MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 im EORTC QLQ-C30 <i>Allgemeiner Gesundheitszustand und in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</i> operationalisiert. Eine Darstellung der Verbesserung oder Verschlechterung um einen Schwellenwert von 15 % ist gemäß den Angaben auf der Website des G-BA (59) für den EORTC QLQ-C30 nicht erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2.2.6). Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet. Es wird die <i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> dargestellt. <i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 17.01.2023.

Studie	Operationalisierung
	Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; etc.: et cetera; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITT: Intention to treat; MCID: Minimal Clinically Important Difference; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); z. B.: zum Beispiel

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MonumenTAL-1	- ^a	nein	ja	ja	nein	- ^a
^a : Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzung: ITT: Intention to treat						

Bei der Studie MonumenTAL-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. In der Studie MonumenTAL-1 werden patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Phase II der Studie erhoben. Nur Studienteilnehmer der Phase II gehen in die Analyse des Endpunktes ein, sodass für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorthorapiert* und die Kohorte *RP2D TCRDT vorthorapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet wird, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Darüber hinaus wird für die Kohorte *RP2D TCRDT vorthorapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation entsprechend den Anforderungen der Nutzenbewertung hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets vorgenommen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt. Die in der Studie MonumenTAL-1 erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind

im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Post hoc definierte Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Zur Beurteilung der Aussagekraft des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* werden die Rücklaufquoten des patientenberichteten Instrumentes EORTC QLQ-C30 als sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte untersucht.

Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt für die Studie MonumentAL-1 in der Tabelle 4-81 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 von der ITT-Population abgezogen. Diese Werte sind für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt für die Studie MonumentAL-1 ebenfalls in der Tabelle 4-81 dargestellt.

In der Population unter Behandlung beträgt zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen über 85 % (97,4 % in der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*; 89,5 % in der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert*). In beiden Kohorten liegt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung über alle Zyklen hinweg stets oberhalb von 70 %.

In der ITT-Population (abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer) beträgt zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen über 85 % (97,4 % in der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*; 89,5 % in der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert*). In beiden Kohorten liegt die Rücklaufquote in der ITT-Population bis zu Zyklus 3 stets oberhalb von 70 %, um dann danach ab Zyklus 5 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt ist für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für 216 Studienteilnehmer (93,5 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* ist dieses für 17 Studienteilnehmer (89,5 %) der Fall.

Insgesamt ergibt sich eine niedrige Rücklaufquote, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert

EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verlaufswerte

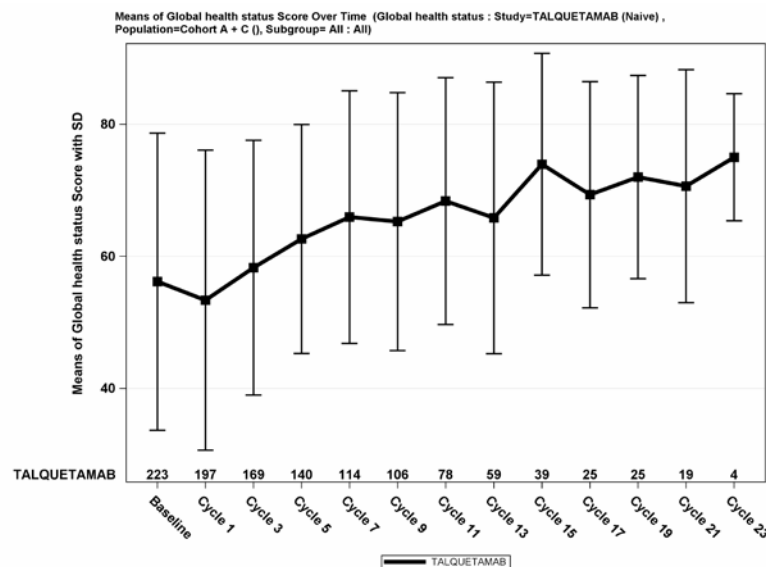
In der Tabelle 4-113 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-113: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	231		
Baseline	223	56,166	22,518
Zyklus 1 Tag 1	197	53,342	22,723
Zyklus 3 Tag 1	169	58,284	19,299
Zyklus 5 Tag 1	140	62,619	17,328
Zyklus 7 Tag 1	114	65,936	19,124
Zyklus 9 Tag 1	106	65,252	19,534
Zyklus 11 Tag 1	78	68,376	18,675
Zyklus 13 Tag 1	59	65,819	20,570
Zyklus 15 Tag 1	39	73,932	16,795
Zyklus 17 Tag 1	25	69,333	17,132
Zyklus 19 Tag 1	25	72,000	15,381
Zyklus 21 Tag 1	19	70,614	17,649

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 23 Tag 1	4	75,000	9,623
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-79 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

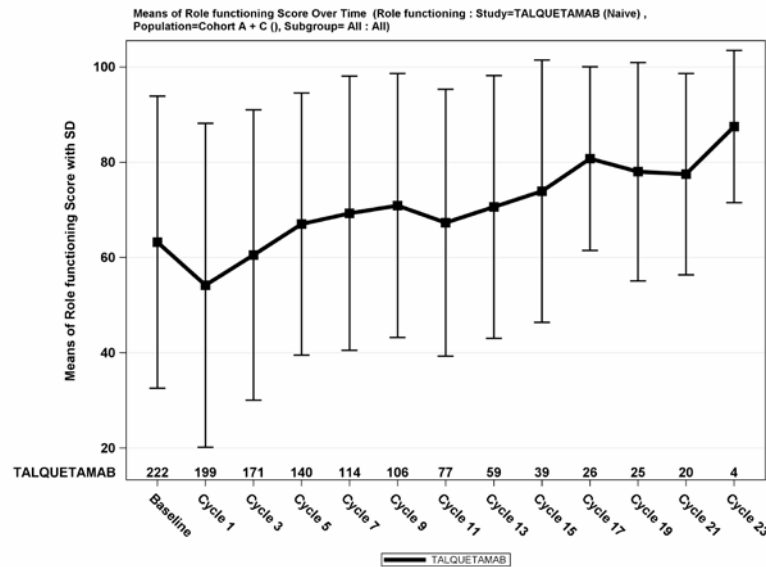
Abbildung 4-79: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-114 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-114: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	231		
Baseline	222	63,213	30,672
Zyklus 1 Tag 1	199	54,188	33,988
Zyklus 3 Tag 1	171	60,526	30,459
Zyklus 5 Tag 1	140	67,024	27,518
Zyklus 7 Tag 1	114	69,298	28,789
Zyklus 9 Tag 1	106	70,912	27,704
Zyklus 11 Tag 1	77	67,316	28,025
,Zyklus 13 Tag 1	59	70,621	27,567
Zyklus 15 Tag 1	39	73,932	27,518
Zyklus 17 Tag 1	26	80,769	19,260
Zyklus 19 Tag 1	25	78,000	22,933
Zyklus 21 Tag 1	20	77,500	21,134
Zyklus 23 Tag 1	4	87,500	15,957
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-80 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-80: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-115 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

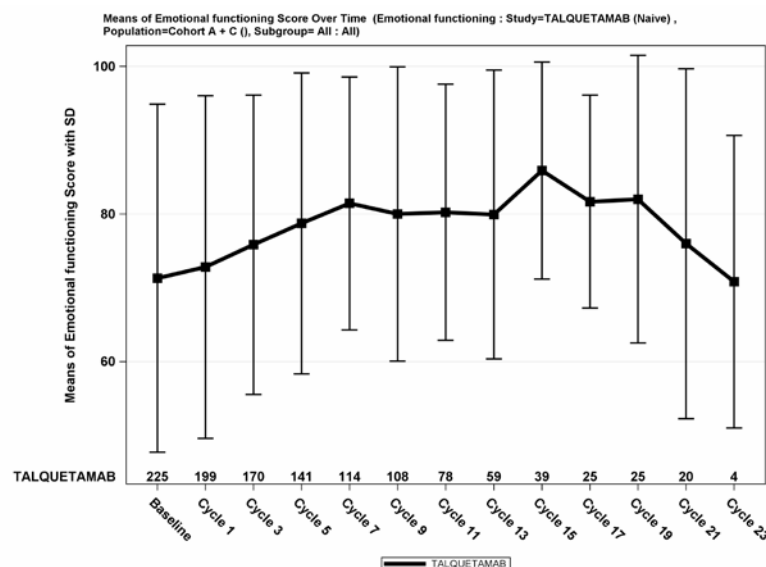
Tabelle 4-115: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Emotionale Funktion</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	231		
Baseline	225	71,296	23,607
Zyklus 1 Tag 1	199	72,822	23,229
Zyklus 3 Tag 1	170	75,833	20,284
Zyklus 5 Tag 1	141	78,723	20,398
Zyklus 7 Tag 1	114	81,433	17,141
Zyklus 9 Tag 1	108	79,990	19,947
Zyklus 11 Tag 1	78	80,235	17,362

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Emotionale Funktion</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 13 Tag 1	59	79,944	19,581
Zyklus 15 Tag 1	39	85,897	14,704
Zyklus 17 Tag 1	25	81,667	14,434
Zyklus 19 Tag 1	25	82,000	19,496
Zyklus 21 Tag 1	20	75,972	23,712
Zyklus 23 Tag 1	4	70,833	19,837

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

In der Abbildung 4-81 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

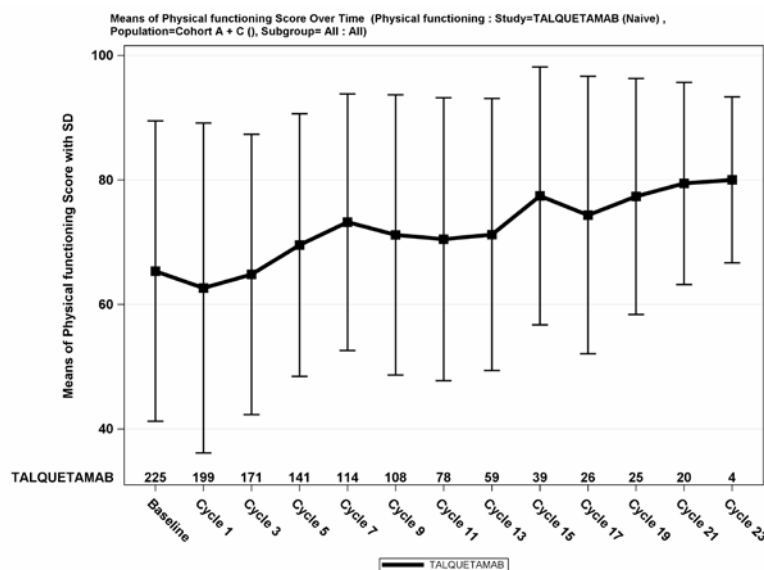
Abbildung 4-81: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-116 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumentAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-116: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Physische Funktion</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	231		
Baseline	225	65,343	24,133
Zyklus 1 Tag 1	199	62,621	26,514
Zyklus 3 Tag 1	171	64,815	22,517
Zyklus 5 Tag 1	141	69,527	21,102
Zyklus 7 Tag 1	114	73,212	20,605
Zyklus 9 Tag 1	108	71,157	22,522
Zyklus 11 Tag 1	78	70,484	22,744
Zyklus 13 Tag 1	59	71,224	21,857
Zyklus 15 Tag 1	39	77,436	20,725
Zyklus 17 Tag 1	26	74,359	22,286
Zyklus 19 Tag 1	25	77,333	18,954
Zyklus 21 Tag 1	20	79,444	16,232
Zyklus 23 Tag 1	4	80,000	13,333
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-82 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumentAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-82: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-117 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-117: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

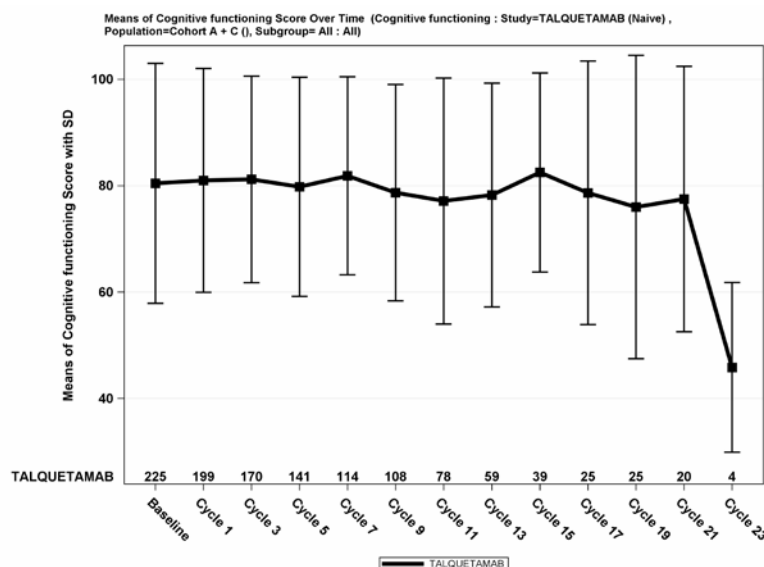
Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Kognitive Funktion</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	231		
Baseline	225	80,444	22,555
Zyklus 1 Tag 1	199	80,988	21,057
Zyklus 3 Tag 1	170	81,176	19,407
Zyklus 5 Tag 1	141	79,787	20,587
Zyklus 7 Tag 1	114	81,871	18,626
Zyklus 9 Tag 1	108	78,704	20,359
Zyklus 11 Tag 1	78	77,137	23,124

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 13 Tag 1	59	78,249	21,049
Zyklus 15 Tag 1	39	82,479	18,712
Zyklus 17 Tag 1	25	78,667	24,777
Zyklus 19 Tag 1	25	76,000	28,496
Zyklus 21 Tag 1	20	77,500	24,941
Zyklus 23 Tag 1	4	45,833	15,957

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

In der Abbildung 4-83 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

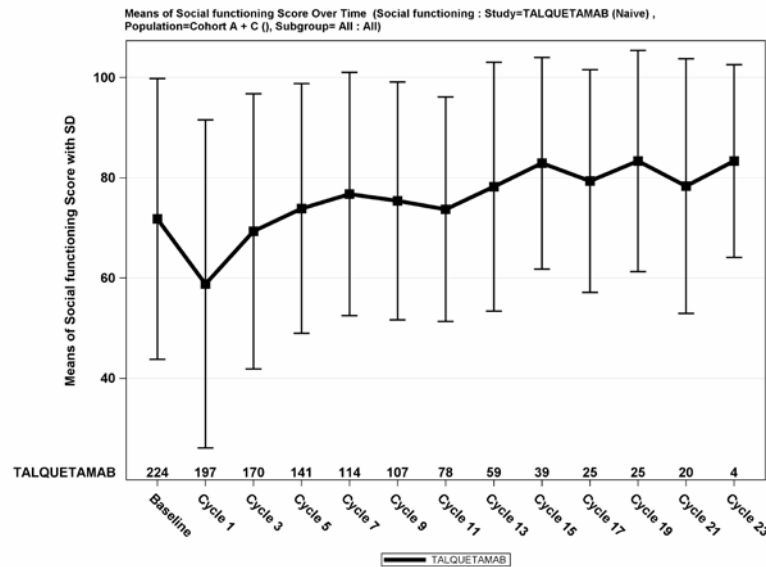
Abbildung 4-83: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-118 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-118: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Soziale Funktion</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	231		
Baseline	224	71,801	28,008
Zyklus 1 Tag 1	197	58,799	32,713
Zyklus 3 Tag 1	170	69,314	27,458
Zyklus 5 Tag 1	141	73,877	24,905
Zyklus 7 Tag 1	114	76,754	24,251
Zyklus 9 Tag 1	107	75,389	23,719
Zyklus 11 Tag 1	78	73,718	22,396
Zyklus 13 Tag 1	59	78,249	24,809
Zyklus 15 Tag 1	39	82,906	21,112
Zyklus 17 Tag 1	25	79,333	22,194
Zyklus 19 Tag 1	25	83,333	22,048
Zyklus 21 Tag 1	20	78,333	25,420
Zyklus 23 Tag 1	4	83,333	19,245
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-84 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-84: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D nicht-TCRDT vorthorapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

EORTC QLQC-30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Responderanalysen

Im Folgenden sind die Responderanalysen für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – nicht-RP2D TCRDT vorthorapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 10 Punkte

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	117/231 (50,6%)	6,44 [4,89; 8,87]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	103/231 (44,6%)	8,61 [5,75; 13,63]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	110/231 (47,6%)	8,41 [4,57; 11,27]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	105/231 (45,5%)	9,33 [4,60; 14,95]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	97/231 (42,0%)	13,01 [7,92; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	102/231 (44,2%)	9,27 [6,57; 17,05]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 117 Ereignisse (50,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,44 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 103 Ereignisse (44,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,61 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT*

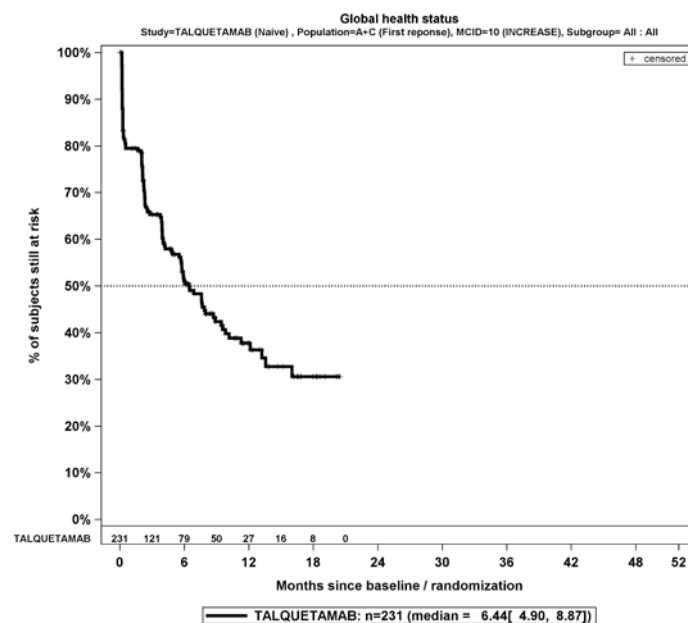
vorththerapiert im Behandlungsarm 110 Ereignisse (47,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,41 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 105 Ereignisse (45,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,33 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 97 Ereignisse (42,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 13,01 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 102 Ereignisse (44,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,27 Monate.

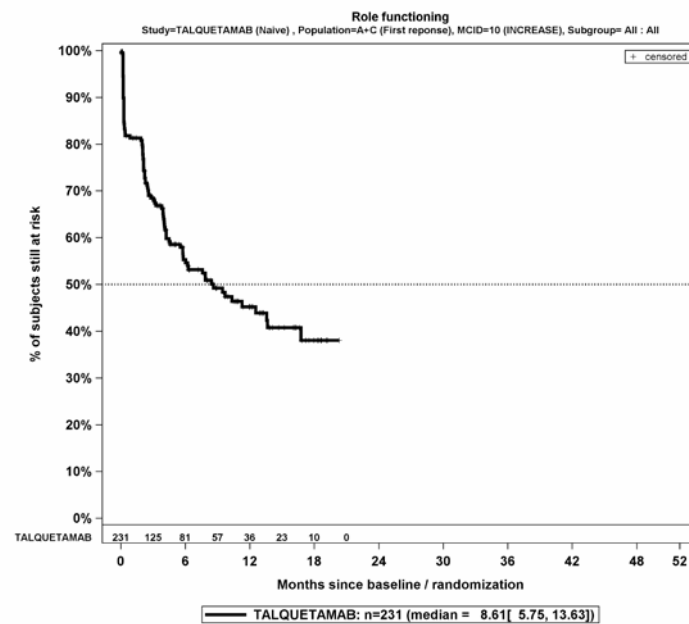
Abbildung 4-85, Abbildung 4-86, Abbildung 4-87, Abbildung 4-88, Abbildung 4-89 und Abbildung 4-90 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

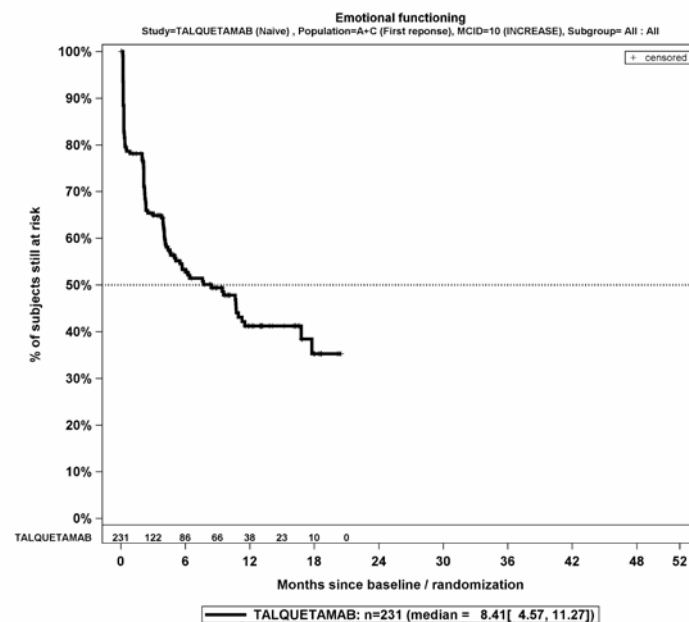
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

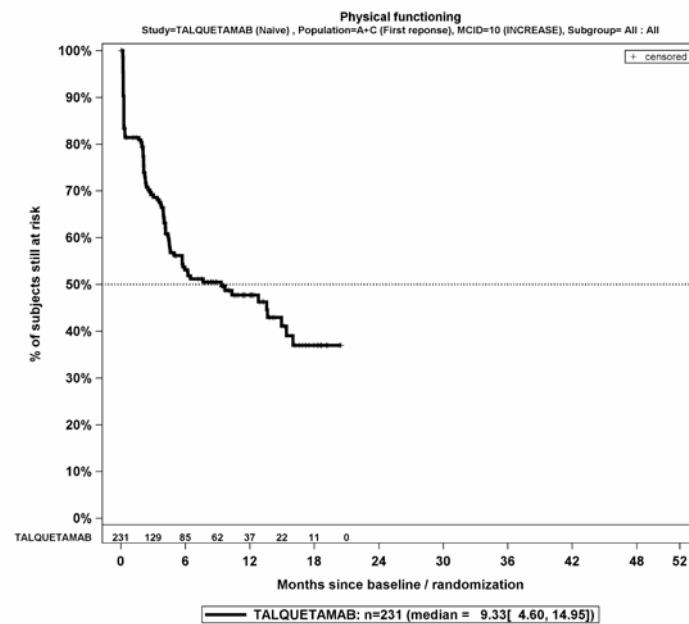
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

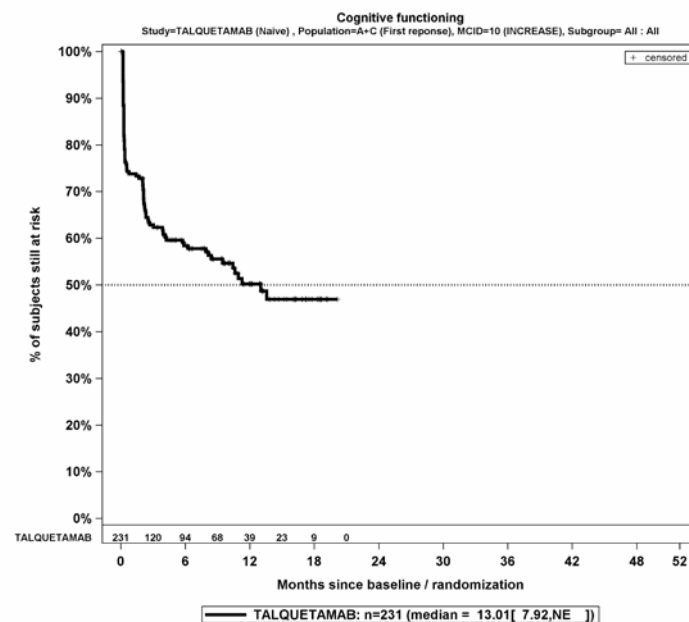
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

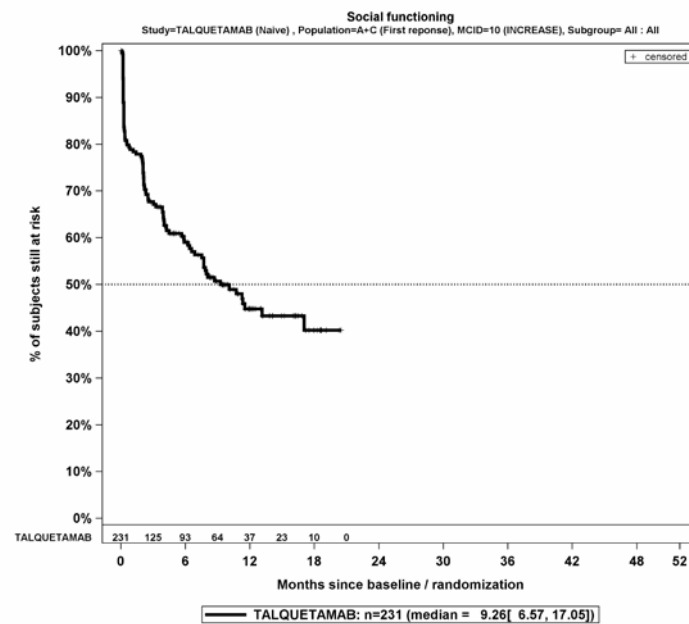
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10 Punkte

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	120/231 (51,9%)	4,86 [2,56; 9,46]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	137/231 (59,3%)	2,23 [2,07; 4,04]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	89/231 (38,5%)	16,33 [9,33; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	116/231 (50,2%)	7,59 [4,21; 10,94]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	123/231 (53,2%)	6,04 [4,07; 8,05]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	144/231 (62,3%)	2,14 [2,07; 2,79]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 120 Ereignisse (51,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,86 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 137 Ereignisse (59,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,23 Monate.

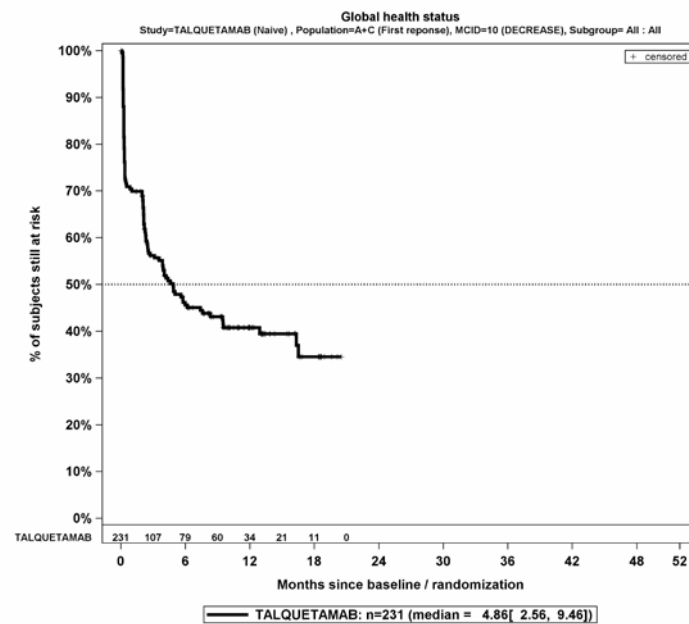
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* im Behandlungsarm 89 Ereignisse (38,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 16,33 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* im Behandlungsarm 116 Ereignisse (50,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,59 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* im Behandlungsarm 123 Ereignisse (53,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,04 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* im Behandlungsarm 144 Ereignisse (62,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,14 Monate.

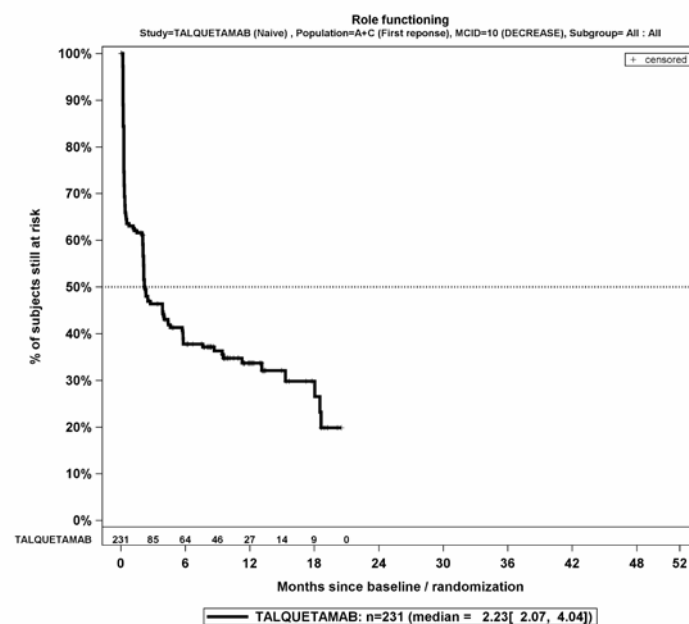
Abbildung 4-91, Abbildung 4-92, Abbildung 4-93, Abbildung 4-94, Abbildung 4-95 und Abbildung 4-96 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* für die Studie MonumentAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

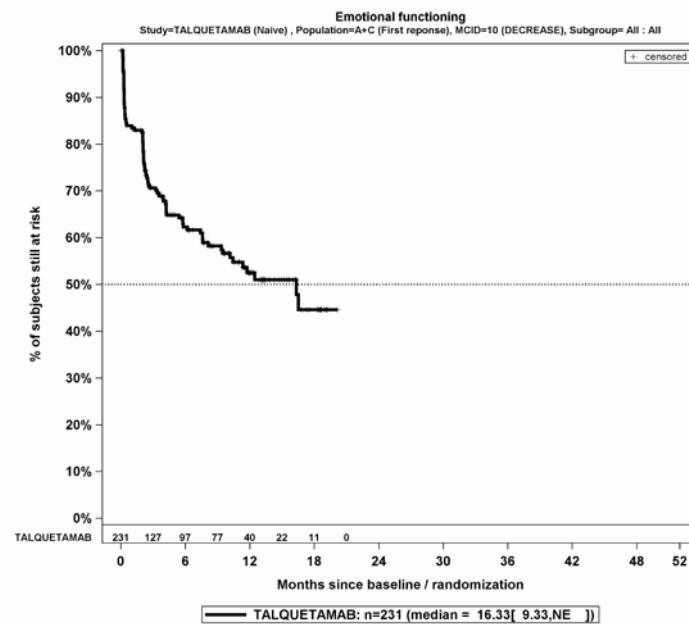
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthorapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

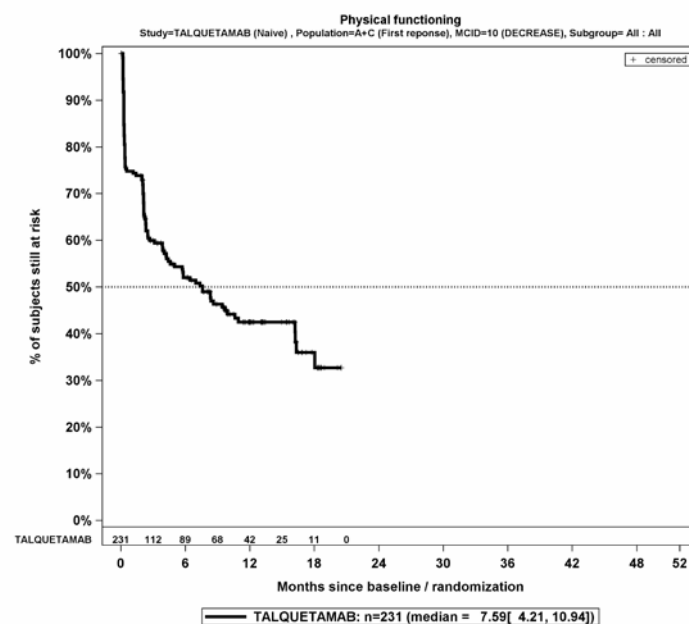
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthorapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

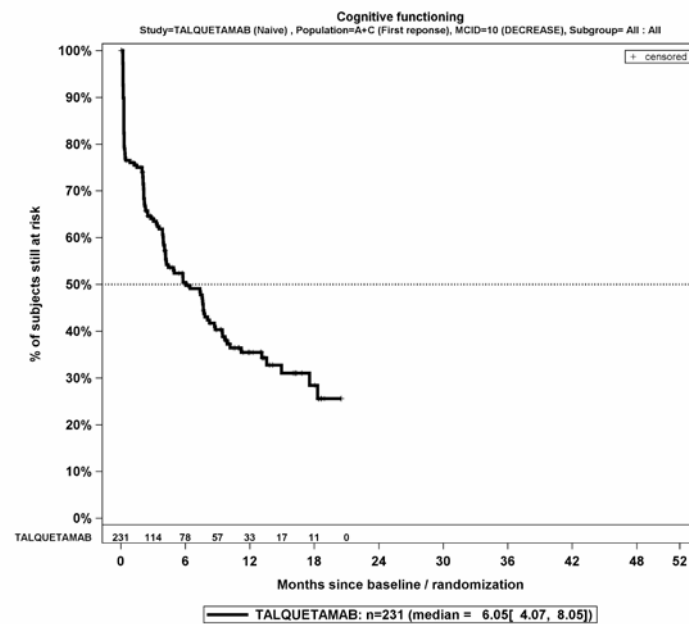
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

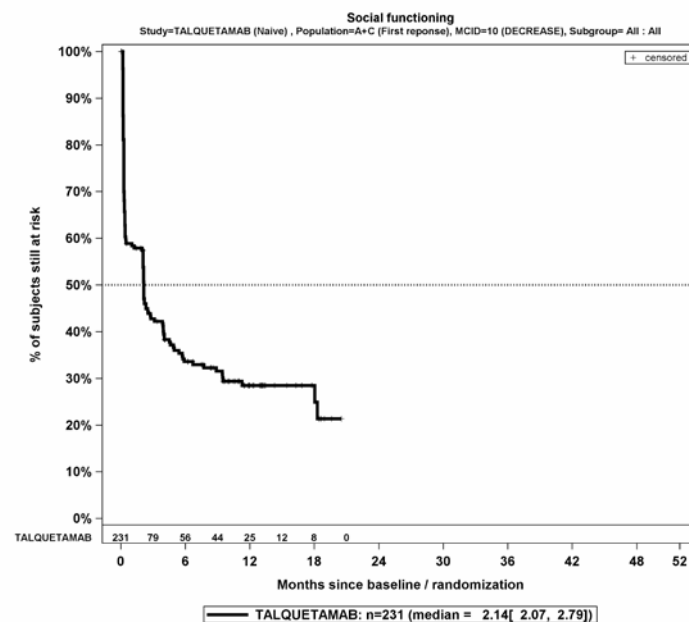
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

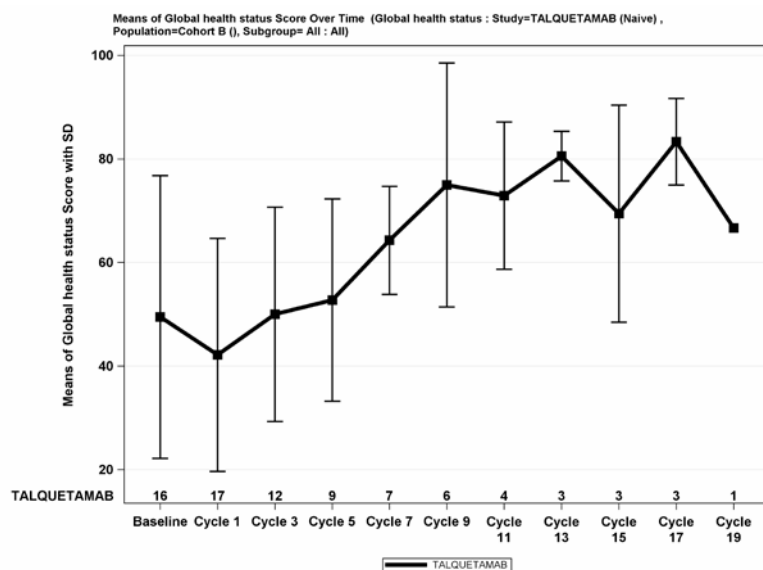
RP2D TCRDT vorththerapiert**EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verlaufswerte**

In der Tabelle 4-121 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-121: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert			
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	19		
Baseline	16	49,479	27,296
Zyklus 1 Tag 1	17	42,157	22,529
Zyklus 3 Tag 1	12	50,000	20,719
Zyklus 5 Tag 1	9	52,778	19,543
Zyklus 7 Tag 1	7	64,286	10,446
Zyklus 9 Tag 1	6	75,000	23,570
Zyklus 11 Tag 1	4	72,917	14,232
Zyklus 13 Tag 1	3	80,556	4,811
Zyklus 15 Tag 1	3	69,444	20,972
Zyklus 17 Tag 1	3	83,333	8,333
Zyklus 19 Tag 1	1	66,667	-
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-97 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-97: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-122 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

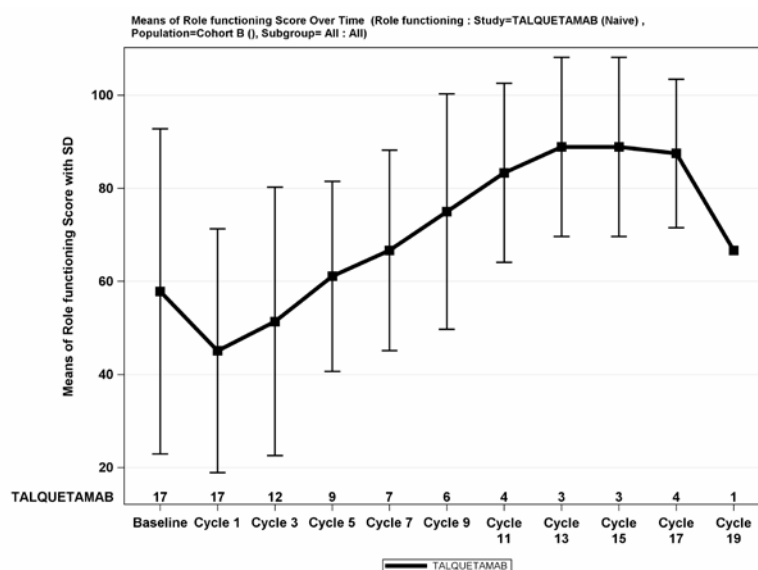
Tabelle 4-122: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Rollenfunktion</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	19		
Baseline	17	57,843	34,919
Zyklus 1 Tag 1	17	45,098	26,197
Zyklus 3 Tag 1	12	51,389	28,831
Zyklus 5 Tag 1	9	61,111	20,412
Zyklus 7 Tag 1	7	66,667	21,517
Zyklus 9 Tag 1	6	75,000	25,276
Zyklus 11 Tag 1	4	83,333	19,245
Zyklus 13 Tag 1	3	88,889	19,245

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 15 Tag 1	3	88,889	19,245
Zyklus 17 Tag 1	4	87,500	15,957
Zyklus 19 Tag 1	1	66,667	-

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

In der Abbildung 4-98 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

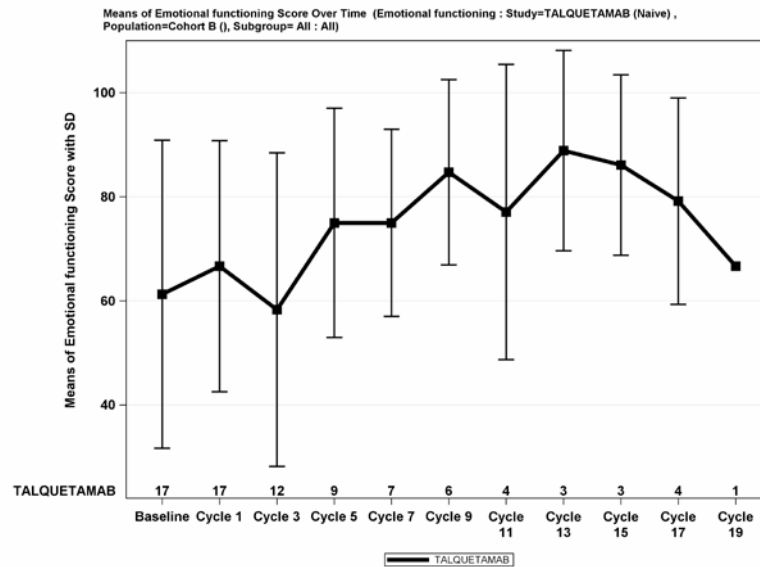
Abbildung 4-98: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-123 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-123: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Emotionale Funktion</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	19		
Baseline	17	61,275	29,601
Zyklus 1 Tag 1	17	66,667	24,116
Zyklus 3 Tag 1	12	58,333	30,151
Zyklus 5 Tag 1	9	75,000	22,048
Zyklus 7 Tag 1	7	75,000	18,002
Zyklus 9 Tag 1	6	84,722	17,808
Zyklus 11 Tag 1	4	77,083	28,362
Zyklus 13 Tag 1	3	88,889	19,245
Zyklus 15 Tag 1	3	86,111	17,347
Zyklus 17 Tag 1	4	79,167	19,837
Zyklus 19 Tag 1	1	66,667	-
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-99 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-99: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-124 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

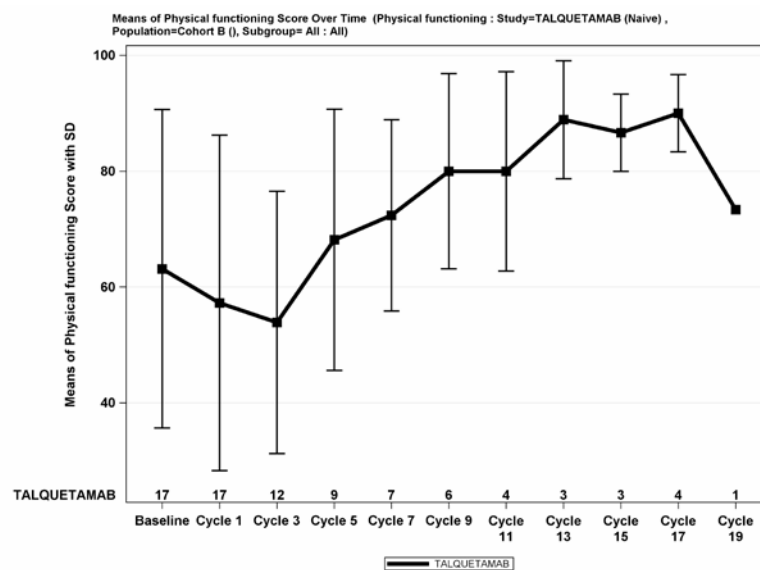
Tabelle 4-124: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Physische Funktion</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	19		
Baseline	17	63,137	27,499
Zyklus 1 Tag 1	17	57,255	28,969
Zyklus 3 Tag 1	12	53,889	22,645
Zyklus 5 Tag 1	9	68,148	22,553
Zyklus 7 Tag 1	7	72,381	16,523
Zyklus 9 Tag 1	6	80,000	16,865
Zyklus 11 Tag 1	4	80,000	17,213
Zyklus 13 Tag 1	3	88,889	10,184

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Physische Funktion</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 15 Tag 1	3	86,667	6,667
Zyklus 17 Tag 1	4	90,000	6,667
Zyklus 19 Tag 1	1	73,333	-

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

In der Abbildung 4-100 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

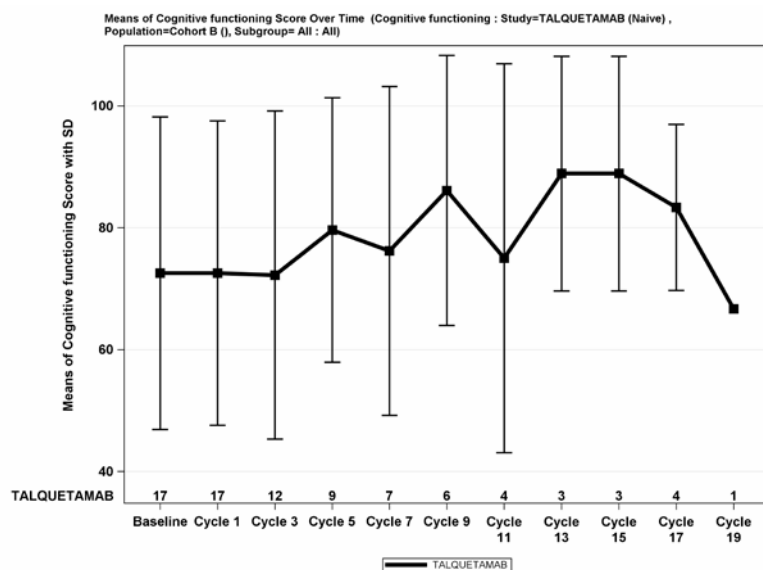
Abbildung 4-100: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-125 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-125: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Kognitive Funktion</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	19		
Baseline	17	72,549	25,645
Zyklus 1 Tag 1	17	72,549	24,959
Zyklus 3 Tag 1	12	72,222	26,905
Zyklus 5 Tag 1	9	79,630	21,695
Zyklus 7 Tag 1	7	76,190	26,972
Zyklus 9 Tag 1	6	86,111	22,153
Zyklus 11 Tag 1	4	75,000	31,914
Zyklus 13 Tag 1	3	88,889	19,245
Zyklus 15 Tag 1	3	88,889	19,245
Zyklus 17 Tag 1	4	83,333	13,608
Zyklus 19 Tag 1	1	66,667	-
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-101 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-101: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-126 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

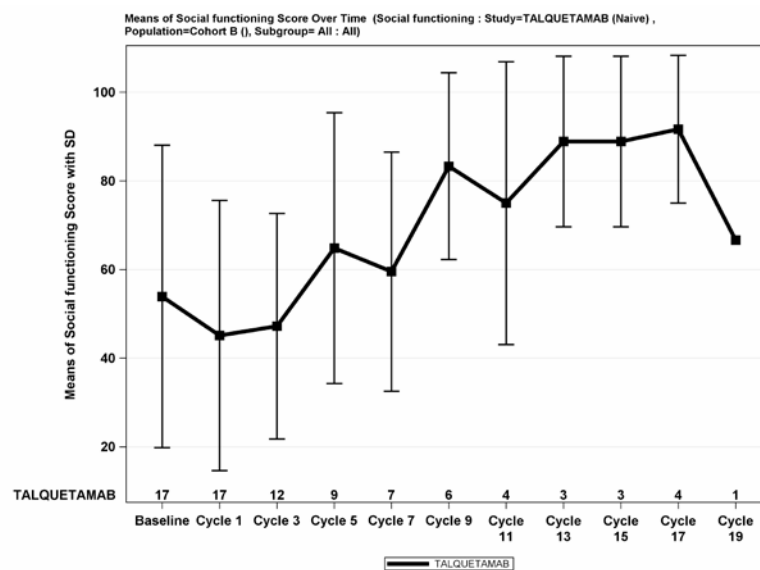
Tabelle 4-126: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Soziale Funktion</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 17.01.2023			
Analyse-Population	19		
Baseline	17	53,922	34,121
Zyklus 1 Tag 1	17	45,098	30,485
Zyklus 3 Tag 1	12	47,222	25,459
Zyklus 5 Tag 1	9	64,815	30,556
Zyklus 7 Tag 1	7	59,524	26,972
Zyklus 9 Tag 1	6	83,333	21,082
Zyklus 11 Tag 1	4	75,000	31,914
Zyklus 13 Tag 1	3	88,889	19,245

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</i>	Talquetamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 15 Tag 1	3	88,889	19,245
Zyklus 17 Tag 1	4	91,667	16,667
Zyklus 19 Tag 1	1	66,667	-

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

In der Abbildung 4-102 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-102: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Responderanalysen

Im Folgenden sind die Responderanalysen für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 10 Punkte

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	7/19 (36,8%)	NA [2,10; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	4/19 (21,1%)	NA [6,04; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	9/19 (47,4%)	8,61 [0,26; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	4/19 (21,1%)	NA [14,95; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	6/19 (31,6%)	NA [3,25; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte	7/19 (36,8%)	NA [2,04; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (36,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*

im Behandlungsarm 4 Ereignisse (21,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

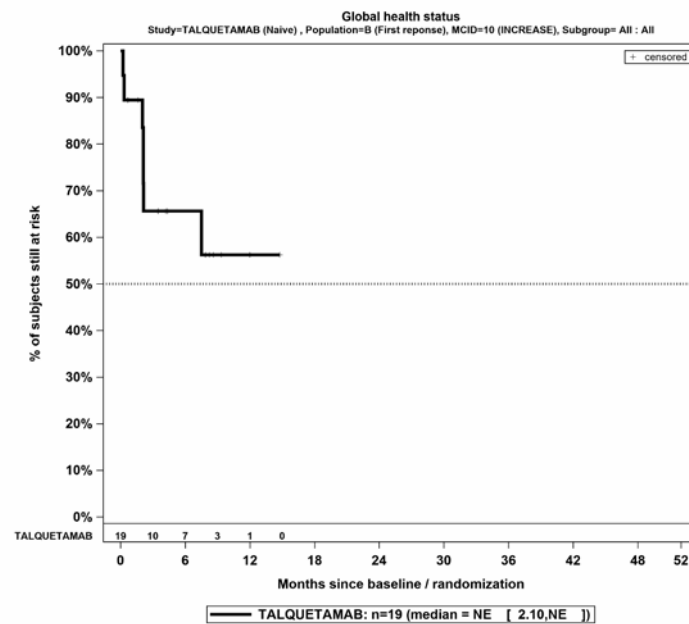
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (47,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,61 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (21,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (31,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (36,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

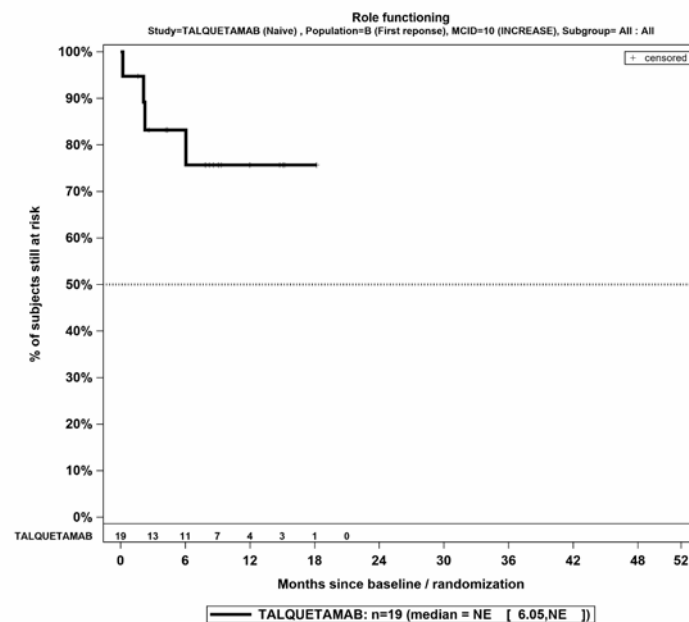
Abbildung 4-103, Abbildung 4-104, Abbildung 4-105, Abbildung 4-106, Abbildung 4-107 und Abbildung 4-108 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumentAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

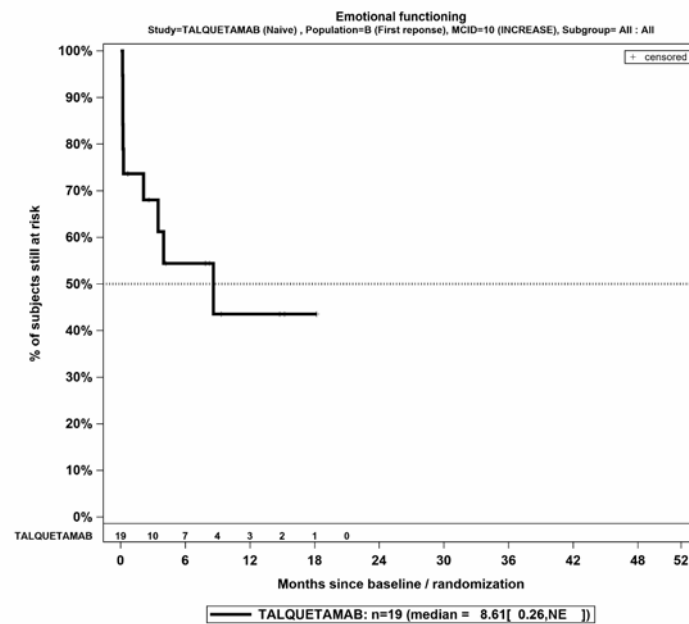
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

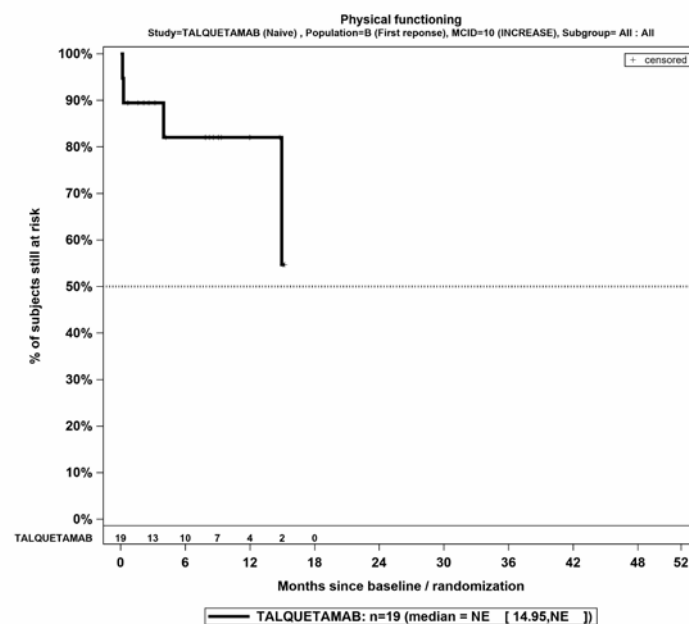
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

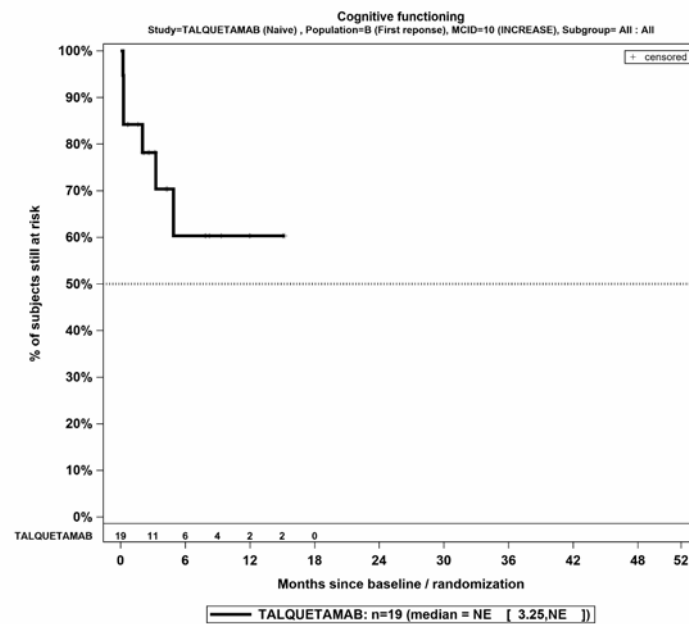
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

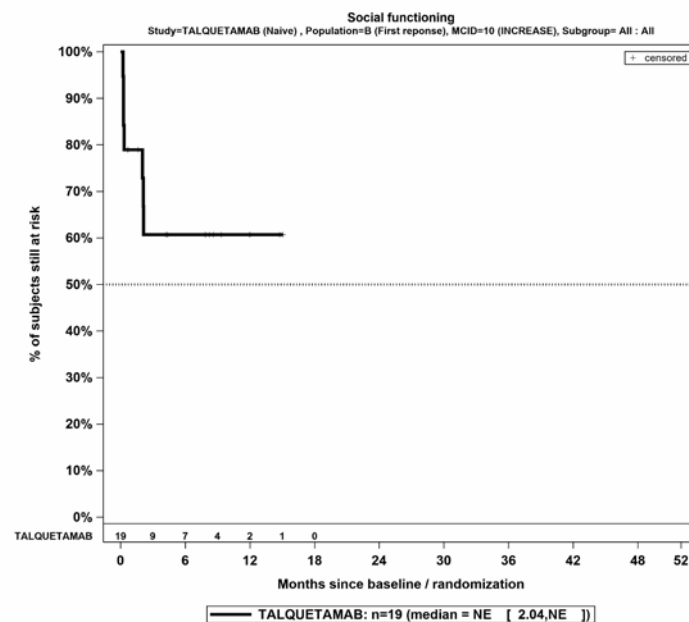
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10 Punkte

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumentAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	9/19 (47,4%)	NA [0,69; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	11/19 (57,9%)	2,10 [0,20; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	7/19 (36,8%)	NA [2,60; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	9/19 (47,4%)	14,75 [2,04; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	9/19 (47,4%)	8,12 [2,00; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte	10/19 (52,6%)	9,07 [0,23; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (47,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (57,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,10 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT*

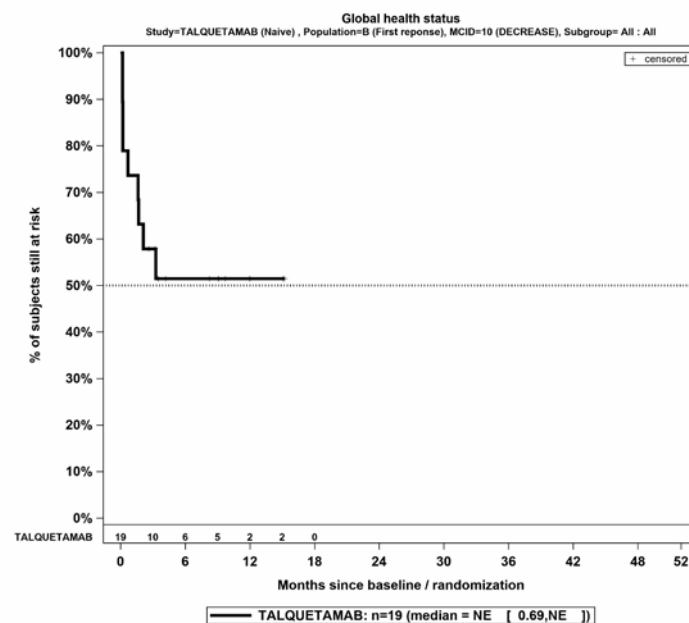
vorththerapiert im Behandlungsarm 7 Ereignisse (36,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* –im Behandlungsarm 9 Ereignisse (47,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,75 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (47,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,12 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (52,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,07 Monate.

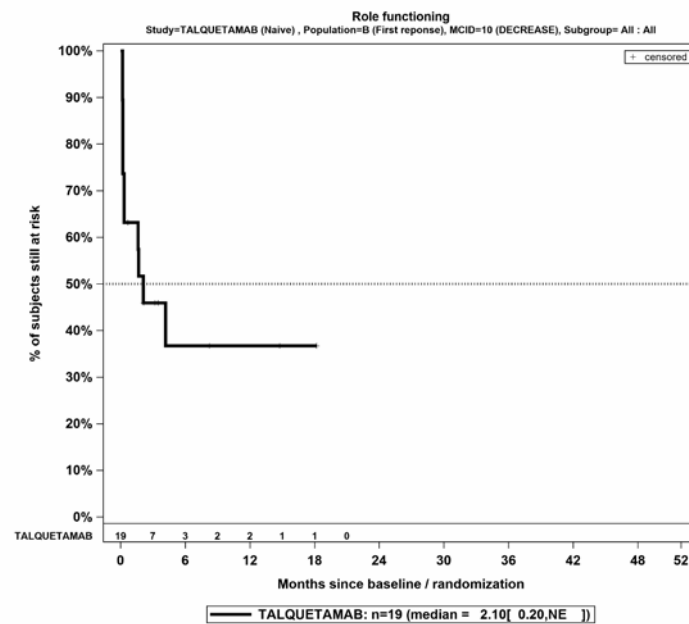
Abbildung 4-109, Abbildung 4-110, Abbildung 4-111, Abbildung 4-112, Abbildung 4-113 und Abbildung 4-114 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

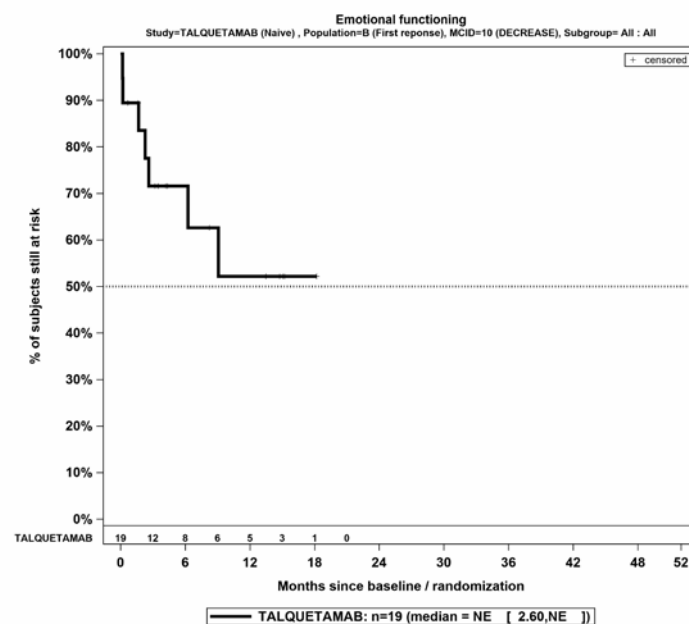
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

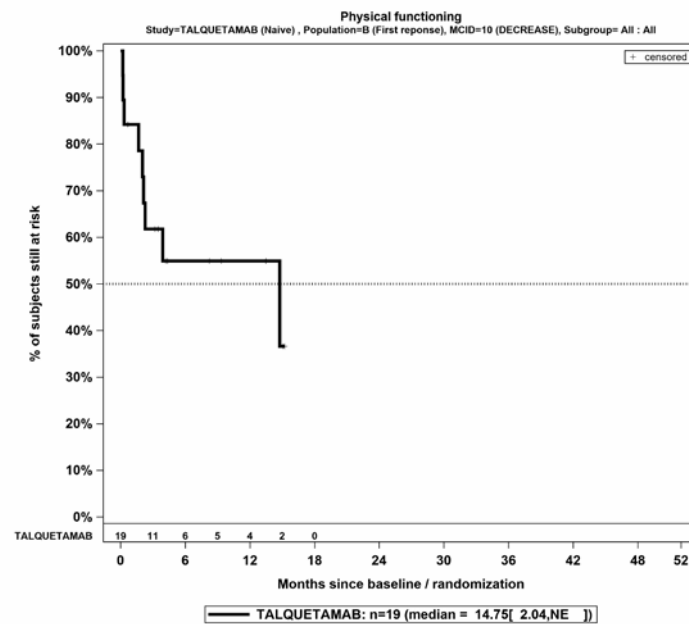
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

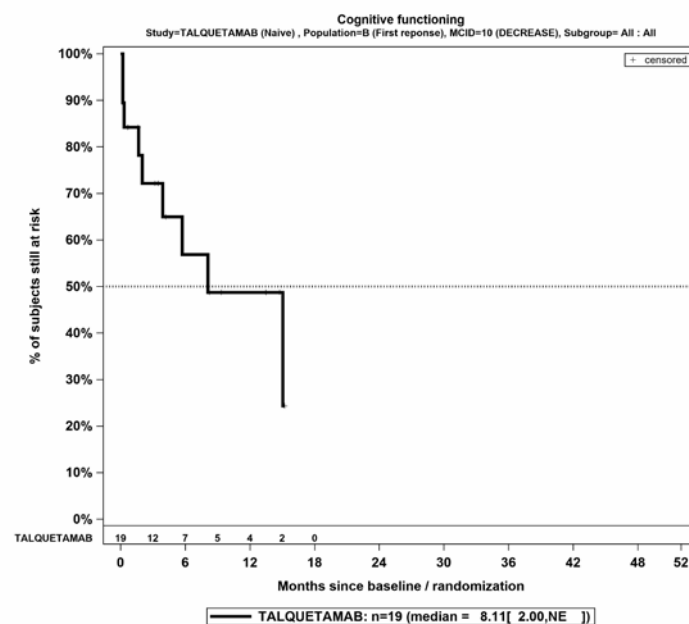
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

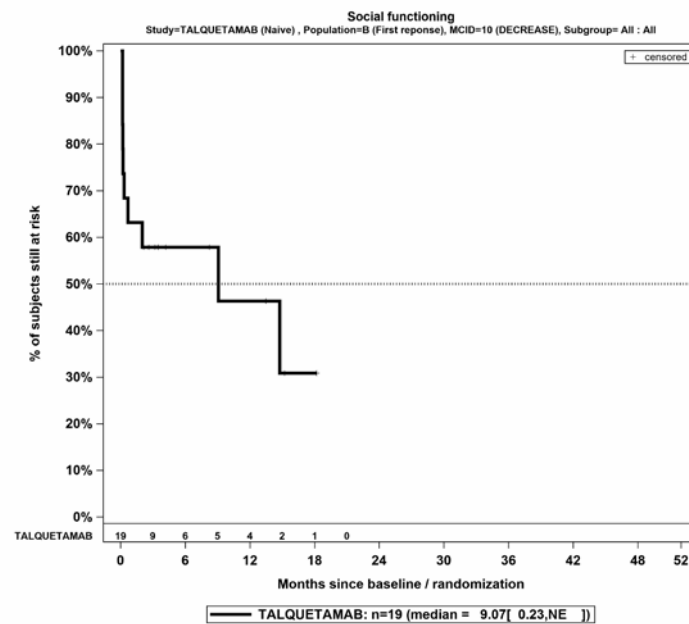
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.4 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-129: Operationalisierung von *Unerwünschte Ereignisse*

Studie	Operationalisierung
MonumenTAL-1	<i>Operationalisierung</i> Alle <i>Unerwünschten Ereignisse</i> (UE), unabhängig davon, ob schwerwiegend oder nicht-schwerwiegend, werden von dem Zeitpunkt der unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung bis 100 Tage (für Phase I) bzw. 30 Tage (für Phase II) nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was zuerst eintritt, dokumentiert. Die Codierung der UE erfolgt basierend auf den Freitextfeldern des Erhebungsbogens (Case Report Form, CRF) gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (hier in der Version 24.1). Die Dokumentation der UE erfolgt hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (hier in der Version 4.03). Hierbei gibt es folgende Ausnahmen:

Studie	Operationalisierung
	• In Phase I wird das Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) nach einem überarbeiteten CRS-Bewertungssystem (75) eingestuft. In Phase II wird das CRS nach dem Bewertungssystem der Amerikanischen Gesellschaft für Transplantation und Zelltherapie (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) (76) eingestuft. • In Phase II wird zusätzlich für das Immuneffektorzellenassoziierte Neurotoxizitätssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) der ASTCT-Grad bestimmt. Die UE werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) dargestellt. Diese sind definiert als: • Jedes UE, das bei oder nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Tag der letzten Dosis plus 30 Tage für Phase II (100 Tage für Phase I) oder vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was zuerst eintritt, auftritt • Jedes UE, das im Zusammenhang mit einem bestehenden behandlungsbedingten UE steht, mit Datum und Uhrzeit des Beginns später als 30 Tage (für Phase II) nach der letzten Dosis der Studienmedikation (100 Tage für Phase I), aber vor Beginn einer nachfolgenden Therapie auftritt Weiterhin werden folgende Ereignisse als unter Behandlung auftretend angesehen: • Wenn das Ereignis am Tag der ersten Verabreichung der Studienintervention auftritt und entweder der Zeitpunkt des Ereignisses oder der Zeitpunkt der Verabreichung fehlen, • Wenn das Datum des Ereignisses nur teilweise oder gar nicht erfasst wird, es sei denn, es ist bekannt, dass das Ereignis basierend auf dem Datum des Auftretens oder dem Datum der Auflösung, vor der ersten Verabreichung der Studienintervention liegt, • Wenn das Ereignis als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend betrachtet wird, unabhängig vom Datum des Beginns des Ereignisses, • Wenn ein Ereignis, das bei Studienbeginn vorhanden ist, sich im Grad der Toxizität verschlechtert oder vom Prüfer nachträglich als mit dem Studienmedikament zusammenhängend eingestuft wird. Die Bezeichnung <i>UE</i> wird im Sinne dieser Definition von TEAE verwendet. Alle gemeldeten unter Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse werden in die Analyse einbezogen. Sofern nicht anders angegeben, wird ein Studienteilnehmer auf jeder Ebene (z. B. Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und/oder bevorzugter Begriff (Preferred Term, PT)) bei der Meldung der Inzidenz des unerwünschten Ereignisses einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse erfasst wurden. Für die Zusammenfassung von neu auftretenden Ereignissen sind alle Ereignisdatensätze desselben PT von demselben Studienteilnehmer durch das Datum des Beginns und das Enddatum zu verknüpfen. Folgt auf ein Ereignis ein weiteres Ereignis desselben PT mit Beginn (bzw. Datum/Uhrzeit) gleich oder einen Tag (bzw. 1 Minute, falls zutreffend) nach dem Enddatum (bzw. Datum/Uhrzeit) des vorherigen Eintrags und sind die Merkmale des unerwünschten Ereignisses (d. h.: Toxizitätsgrade/Schwere/ergriffene Maßnahmen) zwischen diesen beiden Datensätzen unterschiedlich, sollten diese beiden Datensätze miteinander verknüpft und als ein Ereignis betrachtet werden. Ein Ereignis von Grad 5 wird mit einem früheren Ereignis desselben bevorzugten Begriffs verknüpft, wenn das Datum des Beginns des Grad 5-Eintrags dasselbe ist oder einen Tag nach dem Enddatum der früheren Dokumentation liegt. Im vorliegenden Dossier werden folgende Hauptkategorien der Verträglichkeit differenziert berichtet: • <i>Gesamt UE</i> (unabhängig vom Schweregrad) (nur ergänzend dargestellt) • <i>Schwere UE</i> (CTCAE- Grad ≥ 3)

Studie	Operationalisierung
	• <i>Schwerwiegende UE</i> • <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> Für jede der genannten Hauptkategorien erfolgt eine detaillierte Darstellung der primären Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und der zugehörigen Bevorzugten Begriffe (Preferred Term, PT) gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet: • Gesamt UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • UE, die zum Therapieabbruch führen ohne Schwellenwert Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank übersetzt. Des Weiteren werden die folgenden präspezifizierte unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse differenziert nach den genannten Kategorien berichtet (abweichende Kategorisierungen sind in Klammern genannt): • Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) gemäß ASTCT bzw. nach überarbeitetem CRS-Bewertungssystem (76) • Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen (SOC Erkrankungen des Nervensystems, SOC Psychiatrische Erkrankungen) • Neurotoxizität (SOC Erkrankungen des Nervensystems, SOC Psychiatrische Erkrankungen mit Ausnahme der Begriffe für orale unerwünschte Ereignisse) (hier zusätzlich <i>UE (CTCAE-Grad ≥ 2)</i> und <i>Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2)</i>) • ICANS gemäß ASTCT (hier zusätzlich <i>UE (CTCAE-Grad ≥ 2)</i> und <i>Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2)</i>) • Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction, sARR) • Reaktion an der Injektionsstelle (Injection Site Reaction, ISR) • Hypogammaglobulinämie • Zytopenien - o PT Anämie - o PT Neutropenie - o PT Thrombozytopenie - o PT Lymphopenie • Infektionen • Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen (siehe Anhang 4-H) • Tumorlysesyndrom • Toxizitäten der Haut • Orale Toxizität • Nageltoxizität

Studie	Operationalisierung
	• Sekundärmalignome (ohne Angabe eines Schweregrades und unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens) <i>Zensierungen</i> Es werden keine Daten von Studienteilnehmern zensiert. <i>Analyse-Populationen</i> Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population. <i>Auswertungen</i> Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt. <i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 17.01.2023. Abkürzungen: ASTCT: Amerikanische Gesellschaft für Transplantation und Zelltherapie (American Society for Transplantation and Cellular Therapy); bzw.: beziehungsweise; CRF: Erhebungsbogen (Case Report Form); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; d. h.: das heißt; ICANS: Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell Associated Neurotoxic Syndrome); ITT: Intention to treat; ISR: Reaktion an der Injektionsstelle (Injection Site Reaction); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); NCI: National Cancer Institute; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); sARR: Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction); SOC: Systemorganklassen (System Organ Class) nach MedDRA; TEAE: unter Behandlung auftretendes unerwünschte Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event); UE: Unerwünschtes Ereignis; z. B.: zum Beispiel

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Unerwünschte Ereignisse* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MonumenTAL-1						
Gesamt UE	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
Schwere UE CTCAE ≥ 3	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
SUE	- ^a	nein	ja	ja	ja/nein ^a	- ^a
UE, die zum Therapieabbruch führen	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
Anmerkung: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt für die Hauptanalysen der UE, die Analysen der UE nach der primären SOC und den jeweiligen PT sowie für die Analysen der UE von besonderem Interesse. a: Für Kohorte <i>nicht-TCRDT vorthapiert</i> kann eine potenziell informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Für die Kohorte <i>TCRDT vorthapiert</i> kann eine potenziell informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklassen (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis						

Bei der Studie MonumenTAL-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Die Erhebung der Daten zur Verträglichkeit erfolgt nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Anschließend erfolgt eine Codierung dieser nach MedDRA. *Unerwünschte Ereignisse (UE)* werden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die der ITT-Population entspricht und die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* umfasst. Für die Kohorte *RP2D TCRDT vorthapiert* wird ein Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *UE* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die unterschiedlichen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für die

Gesamt UE kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und die *Schwerwiegenden UE* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine derartige Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen kann der Anteil der Studienteilnehmer unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informativen Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Für den Endpunkt *Gesamt UE* kann eine potenziell informative Zensierung in der Studie MonumenTAL-1 ausgeschlossen werden, da in beiden Kohorten alle Studienteilnehmer ein Unerwünschtes Ereignis erfahren haben und somit kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) treten in der Studie MonumenTAL-1 in der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* seltener auf (77,8 %). In der Studie MonumenTAL-1 ist für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses deutlich kürzer (*RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*: 0,3 Monate) als die mediane Nachbeobachtung der *UE (RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*: 8,5 Monate). Demnach kann für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* als unwahrscheinlich angesehen werden. In der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* treten, außer bei einem Studienteilnehmer, bei allen Studienteilnehmern *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf (*RP2D TCRDT vorththerapiert*: 96,8 %), sodass eine potenziell informative Zensierung auch für diese Kohorte als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Auch *Schwerwiegende UE* treten in der Studie MonumenTAL-1 seltener auf (*RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*: 50,7 %; *RP2D TCRDT vorththerapiert*: 61,3 %). In der Studie MonumenTAL-1 ist in der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses (8,5 Monate) genauso lang wie die mediane Nachbeobachtung der *UE* (8,5 Monate). Demnach kann eine potenziell informative Zensierung in dieser Kohorte für die Endpunkte *Schwerwiegende UE* nicht ausgeschlossen werden. In der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* ist die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses (2,1 Monate) deutlich kürzer als die mediane Nachbeobachtung der *UE* (5,1 Monate). Demnach kann für diese Kohorte eine potenziell informative Zensierung für die Endpunkte *Schwerwiegende UE* als unwahrscheinlich angesehen werden.

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen*, kann eine informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden, da Therapieabbrüche infolge von *UE* mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen, z. B. Krankheitsprogression oder Austritt aus der Studie konkurrieren.

Es werden zudem keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte

Gesamt UE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führen vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	288/288 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	224/288 (77,8%)	0,26 [0,20; 0,36]
Schwerwiegende UE	146/288 (50,7%)	8,48 [4,04; 15,80]
UE, die zum Therapieabbruch führen	19/288 (6,6%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

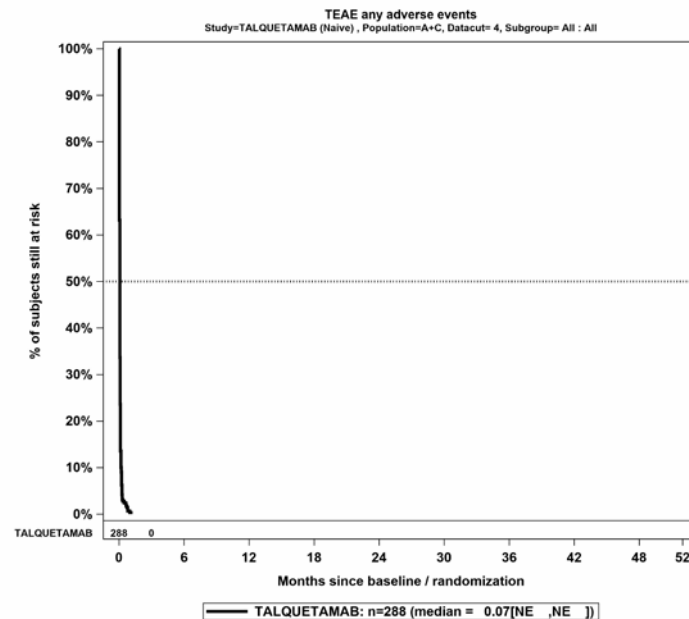
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 288 Ereignisse (100,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,07 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 224 Ereignisse (77,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,26 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 146 Ereignisse (50,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,48 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (6,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

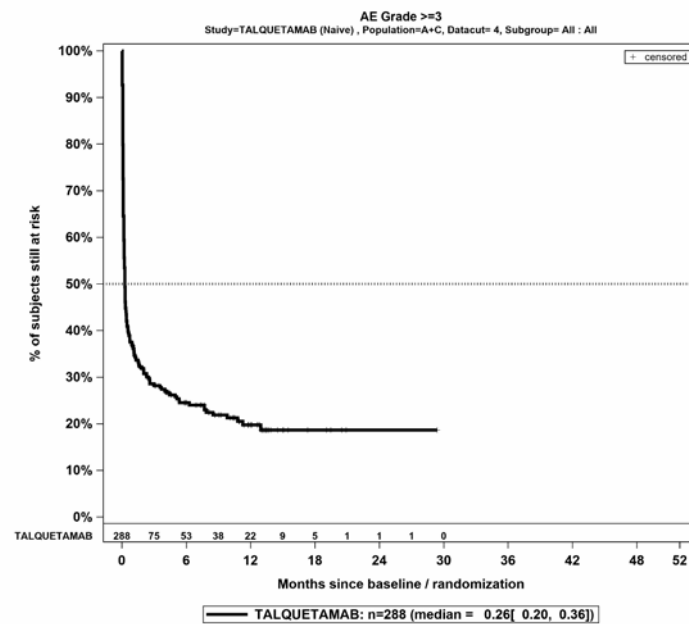
Abbildung 4-115, Abbildung 4-116, Abbildung 4-117 und Abbildung 4-118 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

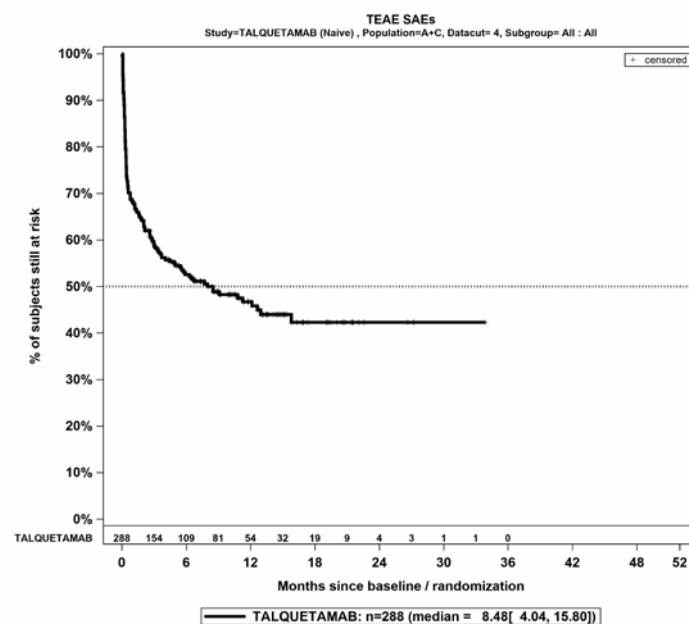
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

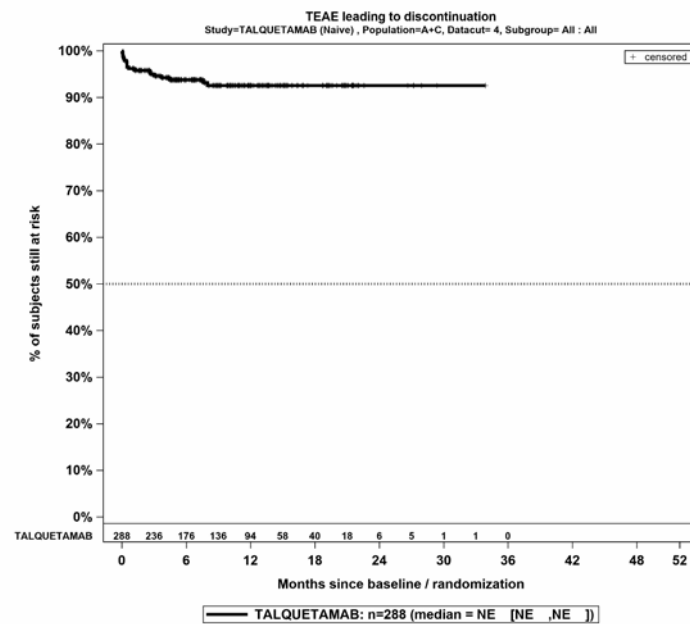
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – RP2D nicht-TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-132: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumentAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	31/31 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	30/31 (96,8%)	0,23 [0,13; 0,26]
Schwerwiegende UE	19/31 (61,3%)	2,14 [0,46; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	2/31 (6,5%)	NA [17,18; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

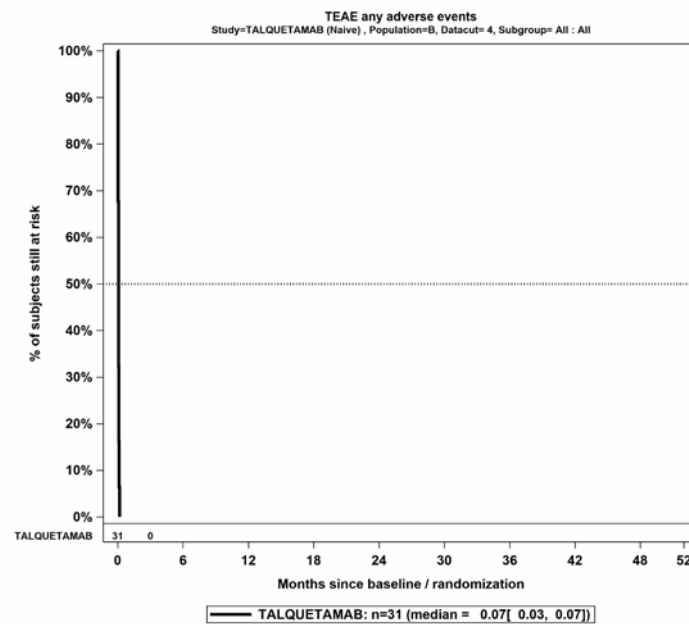
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (100,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,07 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 30 Ereignisse (96,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,23 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (61,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,14 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (6,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

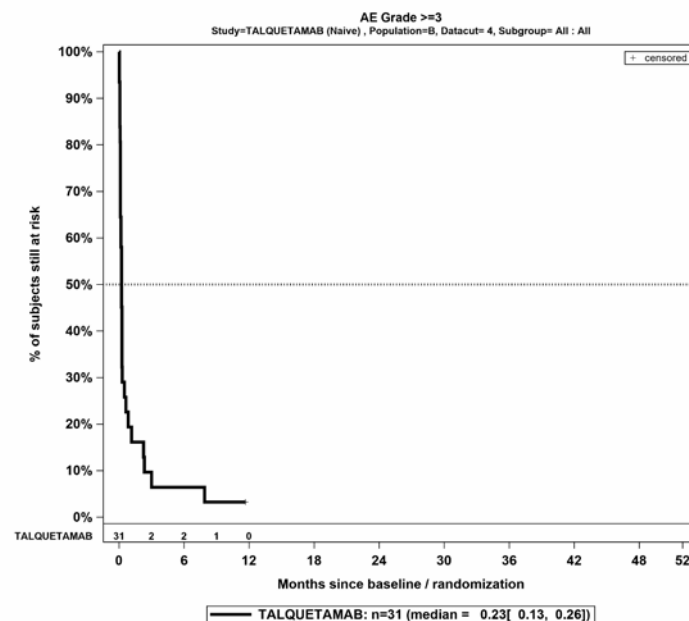
Abbildung 4-119, Abbildung 4-120, Abbildung 4-121 und Abbildung 4-122 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumentAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

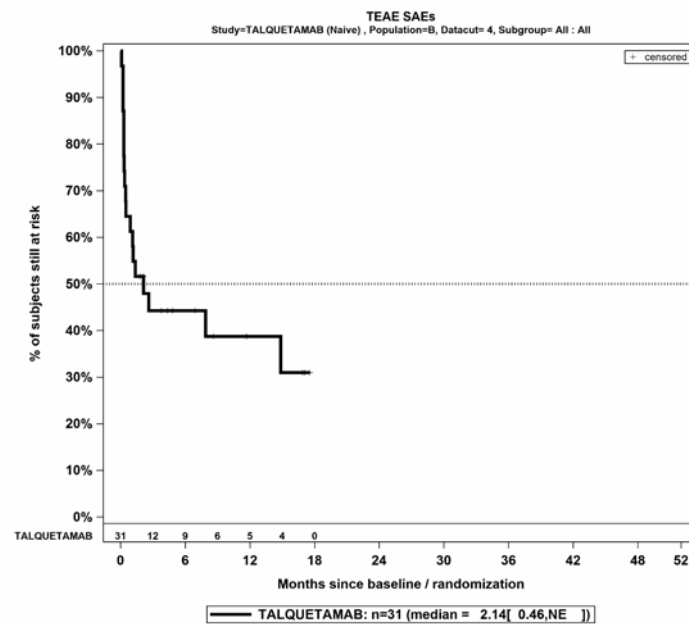
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

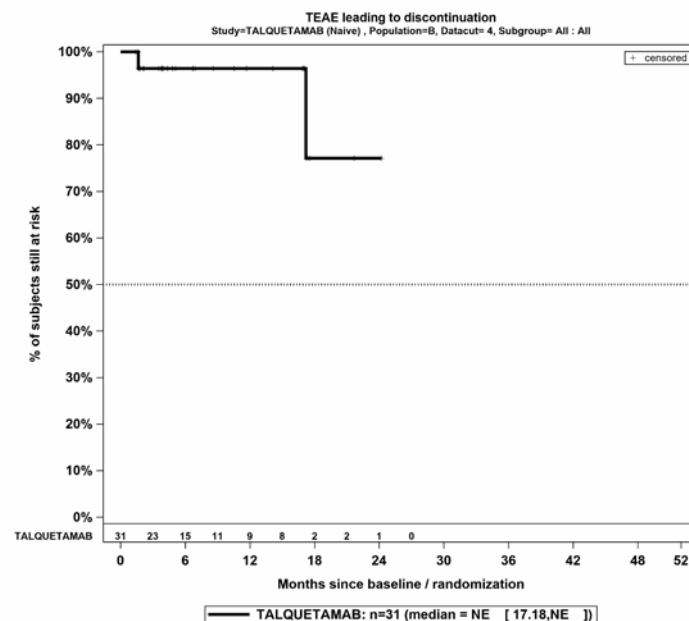
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT

In diesem Abschnitt erfolgt eine detaillierte tabellarische Darstellung der Hauptkategorien der primären SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Gesamt UE (unabhängig vom Schweregrad)

Für den Endpunkt *Gesamt UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr in dem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in dem Studienarm aufgetreten sind. In Tabelle 4-133 sind die Ergebnisse für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* und in Tabelle 4-134 die Ergebnisse für die Kohorte *RP2D TCRDT vorthapiert* dargestellt.

Tabelle 4-133: Ergebnisse für *Gesamt UE (unabhängig vom Schweregrad)*, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – *RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE		
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	242/288 (84,0%)	0,46 [0,36; 0,53]
Dysgeusie	143/288 (49,7%)	4,60 [1,81; NA]
Ageusie	58/288 (20,1%)	NA [NA; NA]
Kopfschmerz	57/288 (19,8%)	NA [NA; NA]
Schwindelgefühl	31/288 (10,8%)	NA [NA; NA]
Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom	25/288 (8,7%)	NA [NA; NA]
Periphere sensorische Neuropathie	18/288 (6,3%)	NA [22,87; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE		
Geschmacksstörung	16/288 (5,6%)	NA [NA; NA]
Parästhesie	12/288 (4,2%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	237/288 (82,3%)	0,72 [0,69; 0,76]
Exfoliation der Haut	98/288 (34,0%)	NA [NA; NA]
Trockene Haut	80/288 (27,8%)	NA [NA; NA]
Pruritus	63/288 (21,9%)	NA [NA; NA]
Nagelerkrankung	63/288 (21,9%)	NA [NA; NA]
Ausschlag	52/288 (18,1%)	NA [NA; NA]
Onychomadesis	43/288 (14,9%)	NA [NA; NA]
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	29/288 (10,1%)	NA [NA; NA]
Ausschlag makulo-papulös	29/288 (10,1%)	NA [NA; NA]
Nageldystrophie	29/288 (10,1%)	NA [NA; NA]
Alopezie	25/288 (8,7%)	NA [NA; NA]
Erythem	22/288 (7,6%)	NA [NA; NA]
Onychoklasie	14/288 (4,9%)	NA [NA; NA]
Onycholyse	14/288 (4,9%)	NA [NA; NA]
Nagelfurchung	12/288 (4,2%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Immunsystems		
Gesamte SOC	223/288 (77,4%)	0,13 [0,13; 0,16]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	221/288 (76,7%)	0,15 [0,13; 0,16]
Hypogammaglobulinämie	11/288 (3,8%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	220/288 (76,4%)	0,69 [0,49; 0,92]
Mundtrockenheit	96/288 (33,3%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe	76/288 (26,4%)	NA [NA; NA]
Dysphagie	70/288 (24,3%)	NA [NA; NA]
Übelkeit	55/288 (19,1%)	NA [NA; NA]
Obstipation	49/288 (17,0%)	NA [NA; NA]
Erbrechen	27/288 (9,4%)	NA [NA; NA]
Stomatitis	27/288 (9,4%)	NA [NA; NA]
Abdominalschmerz	18/288 (6,3%)	NA [NA; NA]
Glossitis	14/288 (4,9%)	NA [NA; NA]
Zahnschmerzen	12/288 (4,2%)	NA [NA; NA]
Schmerzen Oberbauch	12/288 (4,2%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	206/288 (71,5%)	0,26 [0,16; 0,43]
Anämie	130/288 (45,1%)	19,25 [5,72; NA]
Neutropenie	91/288 (31,6%)	NA [NA; NA]
Lymphopenie	82/288 (28,5%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE		
Thrombozytopenie	82/288 (28,5%)	NA [NA; NA]
Leukopenie	50/288 (17,4%)	NA [NA; NA]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	204/288 (70,8%)	1,02 [0,72; 1,68]
Fieber	96/288 (33,3%)	NA [16,26; NA]
Ermüdung	75/288 (26,0%)	NA [19,71; NA]
Asthenie	55/288 (19,1%)	NA [NA; NA]
Ödem peripher	35/288 (12,2%)	NA [NA; NA]
Schüttelfrost	31/288 (10,8%)	NA [NA; NA]
Erythem an der Injektionsstelle	21/288 (7,3%)	NA [NA; NA]
Schleimhautentzündung	19/288 (6,6%)	NA [NA; NA]
Schmerz	12/288 (4,2%)	NA [NA; NA]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	180/288 (62,5%)	4,53 [3,52; 5,75]
COVID-19	49/288 (17,0%)	NA [NA; NA]
Infektion der oberen Atemwege	31/288 (10,8%)	NA [23,39; NA]
Nasopharyngitis	24/288 (8,3%)	NA [NA; NA]
Pneumonie	20/288 (6,9%)	NA [23,49; NA]
Harnwegsinfektion	20/288 (6,9%)	NA [NA; NA]
Bronchitis	18/288 (6,3%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE		
Atemwegsinfektion	10/288 (3,5%)	NA [NA; NA]
Rhinovirusinfektion	10/288 (3,5%)	NA [NA; NA]
Untersuchungen		
Gesamte SOC	177/288 (61,5%)	2,14 [1,61; 2,89]
Gewicht erniedrigt	119/288 (41,3%)	17,74 [7,59; NA]
Alaninaminotransferase erhöht	36/288 (12,5%)	NA [NA; NA]
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	31/288 (10,8%)	NA [NA; NA]
Aspartataminotransferase erhöht	29/288 (10,1%)	NA [NA; NA]
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	27/288 (9,4%)	NA [NA; NA]
C-reaktives Protein erhöht	27/288 (9,4%)	NA [NA; NA]
Kreatinin im Blut erhöht	21/288 (7,3%)	NA [NA; NA]
Lipase erhöht	17/288 (5,9%)	NA [NA; NA]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	174/288 (60,4%)	1,91 [0,85; 3,71]
Appetit vermindert	65/288 (22,6%)	NA [NA; NA]
Hypokaliämie	49/288 (17,0%)	NA [NA; NA]
Hypophosphatämie	38/288 (13,2%)	NA [NA; NA]
Hypomagnesiämie	31/288 (10,8%)	NA [NA; NA]
Hyponatriämie	25/288 (8,7%)	NA [NA; NA]
Hypoalbuminämie	22/288 (7,6%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE		
Hypokalzämie	21/288 (7,3%)	NA [NA; NA]
Hyperkalzämie	16/288 (5,6%)	NA [NA; NA]
Hyperurikämie	16/288 (5,6%)	NA [NA; NA]
Hyperamylasämie	15/288 (5,2%)	NA [NA; NA]
Hyperglykämie	10/288 (3,5%)	NA [NA; NA]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	152/288 (52,8%)	6,67 [4,60; 9,49]
Rückenschmerzen	56/288 (19,4%)	NA [NA; NA]
Arthralgie	52/288 (18,1%)	NA [NA; NA]
Schmerz in einer Extremität	32/288 (11,1%)	NA [24,87; NA]
Knochenschmerzen	24/288 (8,3%)	NA [NA; NA]
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	22/288 (7,6%)	NA [NA; NA]
Myalgie	19/288 (6,6%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	123/288 (42,7%)	14,32 [8,87; 19,88]
Husten	56/288 (19,4%)	NA [NA; NA]
Schmerzen im Oropharynx	37/288 (12,8%)	NA [NA; NA]
Dyspnoe	20/288 (6,9%)	NA [NA; NA]
Epistaxis	13/288 (4,5%)	NA [NA; NA]
Rhinorrhoe	13/288 (4,5%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE		
Hypoxie	10/288 (3,5%)	NA [NA; NA]
Nasenverstopfung	10/288 (3,5%)	NA [NA; NA]
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	64/288 (22,2%)	NA [NA; NA]
Schlaflosigkeit	27/288 (9,4%)	NA [NA; NA]
Angst	11/288 (3,8%)	NA [NA; NA]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	57/288 (19,8%)	NA [26,02; NA]
Sturz	15/288 (5,2%)	NA [NA; NA]
Gefäßerkrankungen		
Gesamte SOC	52/288 (18,1%)	NA [NA; NA]
Hypotonie	23/288 (8,0%)	NA [NA; NA]
Hypertonie	20/288 (6,9%)	NA [NA; NA]
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	45/288 (15,6%)	NA [NA; NA]
Trockenes Auge	14/288 (4,9%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	40/288 (13,9%)	NA [NA; NA]
Akute Nierenschädigung	10/288 (3,5%)	NA [NA; NA]
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	34/288 (11,8%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE		
Tachykardie	14/288 (4,9%)	NA [NA; NA]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen einschl. Zysten und Polypen		
Gesamte SOC	21/288 (7,3%)	NA [25,40; NA]
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	20/288 (6,9%)	NA [NA; NA]
Hyperbilirubinämie	10/288 (3,5%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Gesamte SOC	17/288 (5,9%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Gesamte SOC	15/288 (5,2%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; 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 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Tabelle 4-134: Ergebnisse für *Gesamt UE (unabhängig vom Schweregrad)*, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – *RP2D TCRDT vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumentAL-1 RP2D TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	29/31 (93,5%)	0,30 [0,20; 0,49]
Mundtrockenheit	16/31 (51,6%)	1,91 [0,72; NA]
Dysphagie	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]
Übelkeit	6/31 (19,4%)	NA [14,19; NA]
Stomatitis	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]
Obstipation	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe	5/31 (16,1%)	NA [12,85; NA]
Erbrechen	5/31 (16,1%)	NA [14,19; NA]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	29/31 (93,5%)	0,39 [0,23; 0,95]
Ermüdung	15/31 (48,4%)	14,95 [0,95; NA]
Fieber	9/31 (29,0%)	NA [8,21; NA]
Schüttelfrost	5/31 (16,1%)	NA [16,36; NA]
Asthenie	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]
Ödem peripher	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	27/31 (87,1%)	0,30 [0,16; 0,43]
Dysgeusie	18/31 (58,1%)	2,23 [0,49; NA]
Kopfschmerz	7/31 (22,6%)	NA [7,06; NA]
Ageusie	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	26/31 (83,9%)	0,16 [0,07; 0,30]
Neutropenie	18/31 (58,1%)	1,71 [0,26; NA]
Anämie	17/31 (54,8%)	0,49 [0,23; NA]
Thrombozytopenie	12/31 (38,7%)	NA [0,16; NA]
Leukopenie	8/31 (25,8%)	NA [NA; NA]
Lymphopenie	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	26/31 (83,9%)	0,79 [0,56; 1,35]
Exfoliation der Haut	14/31 (45,2%)	5,32 [0,85; NA]
Nagelerkrankung	10/31 (32,3%)	NA [2,33; NA]
Pruritus	9/31 (29,0%)	NA [7,42; NA]
Trockene Haut	8/31 (25,8%)	NA [7,42; NA]
Ausschlag	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	22/31 (71,0%)	1,81 [0,69; 5,39]
Infektion der oberen Atemwege	4/31 (12,9%)	21,36 [16,33; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Erkrankungen des Immunsystems		
Gesamte SOC	21/31 (67,7%)	0,20 [0,10; 0,36]
Zytokin-Freisetzungssyndrom	21/31 (67,7%)	0,20 [0,10; 0,36]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	16/31 (51,6%)	2,99 [0,23; NA]
Hypophosphatämie	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]
Appetit vermindert	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]
Hypoalbuminämie	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]
Hypokaliämie	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	16/31 (51,6%)	3,61 [0,95; NA]
Husten	8/31 (25,8%)	NA [5,95; NA]
Dyspnoe	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]
Untersuchungen		
Gesamte SOC	15/31 (48,4%)	14,32 [1,15; NA]
Gewicht erniedrigt	7/31 (22,6%)	NA [7,66; NA]
Alaninaminotransferase erhöht	5/31 (16,1%)	NA [14,32; NA]
Aspartataminotransferase erhöht	4/31 (12,9%)	NA [14,32; NA]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	15/31 (48,4%)	5,29 [0,85; NA]
Schmerz in einer Extremität	7/31 (22,6%)	NA [11,40; NA]
Arthralgie	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Knochenschmerzen	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]
Rückenschmerzen	4/31 (12,9%)	NA [16,16; NA]
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	4/31 (12,9%)	NA [12,91; NA]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	9/31 (29,0%)	NA [7,20; NA]
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	9/31 (29,0%)	NA [16,36; NA]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	6/31 (19,4%)	NA [8,44; NA]
Gefäßerkrankungen		
Gesamte SOC	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]
Hypotonie	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	5/31 (16,1%)	NA [12,88; NA]
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; 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 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* wurden die wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in dem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der

Patienten in dem Studienarm aufgetreten sind. In Tabelle 4-135 sind die Ergebnisse für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* und in Tabelle 4-136 die Ergebnisse für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* dargestellt.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	172/288 (59,7%)	0,66 [0,36; 2,53]
Anämie	85/288 (29,5%)	NA [NA; NA]
Lymphopenie	76/288 (26,4%)	NA [NA; NA]
Neutropenie	76/288 (26,4%)	NA [NA; NA]
Thrombozytopenie	56/288 (19,4%)	NA [NA; NA]
Leukopenie	29/288 (10,1%)	NA [NA; NA]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	58/288 (20,1%)	NA [NA; NA]
Hypophosphatämie	21/288 (7,3%)	NA [NA; NA]
Hypokaliämie	12/288 (4,2%)	NA [NA; NA]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	54/288 (18,8%)	NA [NA; NA]
Untersuchungen		
Gesamte SOC	42/288 (14,6%)	NA [NA; NA]
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	14/288 (4,9%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Gewicht erniedrigt	11/288 (3,8%)	NA [NA; NA]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	23/288 (8,0%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	20/288 (6,9%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	20/288 (6,9%)	NA [NA; NA]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Gesamte SOC	18/288 (6,3%)	NA [NA; NA]
Gefäßerkrankungen		
Gesamte SOC	17/288 (5,9%)	NA [NA; NA]
Hypertonie	11/288 (3,8%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	11/288 (3,8%)	NA [NA; NA]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	10/288 (3,5%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	10/288 (3,5%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; 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 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Tabelle 4-136: Ergebnisse für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – *RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumentAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	25/31 (80,6%)	0,26 [0,13; 0,30]
Neutropenie	17/31 (54,8%)	2,27 [0,26; NA]
Anämie	11/31 (35,5%)	NA [0,49; NA]
Thrombozytopenie	10/31 (32,3%)	NA [0,33; NA]
Leukopenie	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]
Lymphopenie	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	8/31 (25,8%)	NA [7,16; NA]
Harnwegsinfektion durch Escherichia	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
Pneumonie	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
Harnwegsinfektion	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
Untersuchungen		
Gesamte SOC	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]
Lipase erhöht	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
Gefäßerkrankungen		
Gesamte SOC	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
Hypertonie	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; 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 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Schwerwiegende UE

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. In Tabelle 4-137 sind die Ergebnisse für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* und in Tabelle 4-138 die Ergebnisse für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* dargestellt.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für *Schwerwiegende UE*, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Schwerwiegende UE		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	50/288 (17,4%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Immunsystems		
Gesamte SOC	39/288 (13,5%)	NA [NA; NA]
Zytokin-Freisetzungssyndrom	39/288 (13,5%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	23/288 (8,0%)	NA [NA; NA]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	19/288 (6,6%)	NA [NA; NA]
Fieber	15/288 (5,2%)	NA [NA; NA]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	12/288 (4,2%)	NA [NA; NA]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	11/288 (3,8%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	11/288 (3,8%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	10/288 (3,5%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; 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 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Tabelle 4-138: Ergebnisse für *Schwerwiegende UE*, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – *RP2D TCRDT vorthherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Schwerwiegende UE		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Immunsystems		
Gesamte SOC	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]
Zytokin-Freisetzungssyndrom	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]
Fieber	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
Neutropenie	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; 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 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

UE, die zum Therapieabbruch führen

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* wurden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert ausgewertet. In Tabelle 4-139 sind die Ergebnisse für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* dargestellt. In der Tabelle 4-140 sind die Ergebnisse der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* dargestellt.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für *UE, die zum Therapieabbruch führen*, ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT – *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
UE, die zum Therapieabbruch führen		
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	6/288 (2,1%)	NA [NA; NA]
Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom	3/288 (1,0%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Dysgeusie	2/288 (0,7%)	NA [NA; NA]
Ataxie	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	4/288 (1,4%)	NA [NA; NA]
Asthenie	2/288 (0,7%)	NA [NA; NA]
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Schleimhautentzündung	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	4/288 (1,4%)	NA [NA; NA]
Exfoliation der Haut	2/288 (0,7%)	NA [NA; NA]
Dermatitis exfoliativa generalisiert	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Trockene Haut	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	2/288 (0,7%)	NA [NA; NA]
Herzstillstand	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Sinusbradykardie	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	2/288 (0,7%)	NA [NA; NA]
Kolitis	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Orale Toxizität	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	2/288 (0,7%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Pilzsepsis	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Pneumonie	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Untersuchungen		
Gesamte SOC	2/288 (0,7%)	NA [NA; NA]
Gewicht erniedrigt	2/288 (0,7%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Immunsystems		
Gesamte SOC	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Zytokin-Freisetzungssyndrom	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Hyperkalzämie	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Akute myeloische Leukämie	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: IIT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; 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 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Tabelle 4-140: Ergebnisse für *UE, die zum Therapieabbruch führen*, ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT – *RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
UE, die zum Therapieabbruch führen		
Erkrankungen des Immunsystems		
Gesamte SOC	1/31 (3,2%)	NA [17,18; NA]
Graft-versus-Host-Syndrom	1/31 (3,2%)	NA [17,18; NA]
Untersuchungen		
Gesamte SOC	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]
Gewicht erniedrigt	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; 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 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.4.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In diesem Abschnitt erfolgt eine tabellarische Darstellung der Hauptkategorien der *UE von besonderem Interesse*. Die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven werden abgebildet.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Tabelle 4-141: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	221/288 (76,7%)	0,15 [0,13; 0,16]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	4/288 (1,4%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	39/288 (13,5%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 221 Ereignisse (76,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,15 Monate.

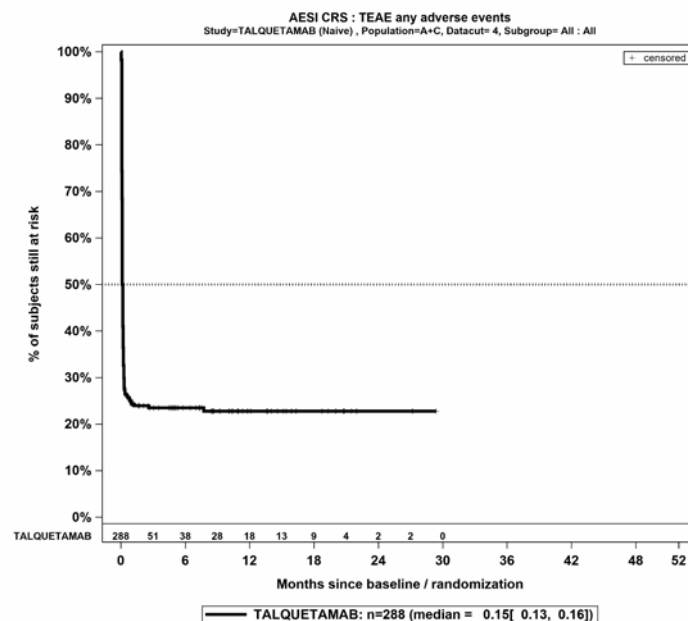
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (1,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 39 Ereignisse (13,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytokin-*

Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

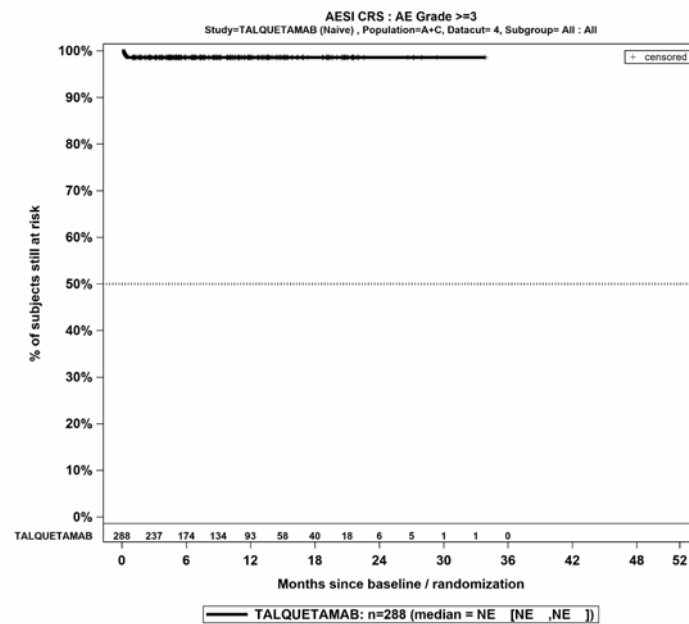
Abbildung 4-123, Abbildung 4-124, Abbildung 4-125 und Abbildung 4-126 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

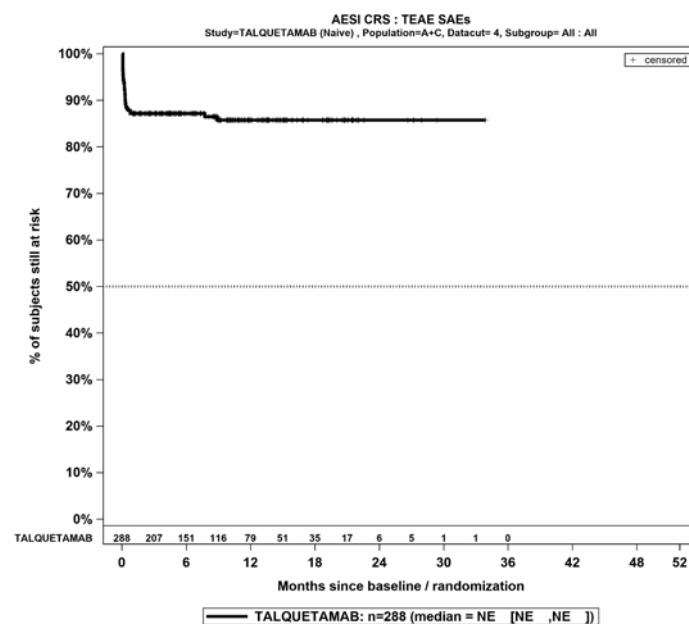
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

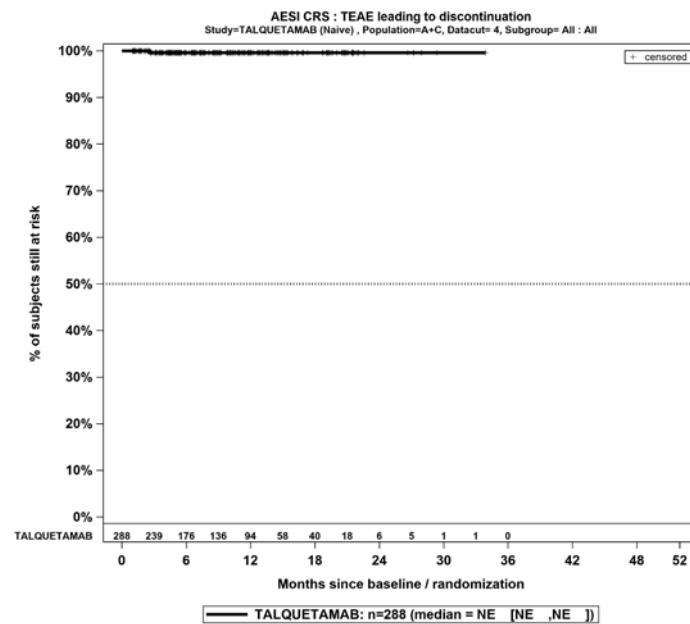
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-142: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	21/31 (67,7%)	0,20 [0,10; 0,36]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

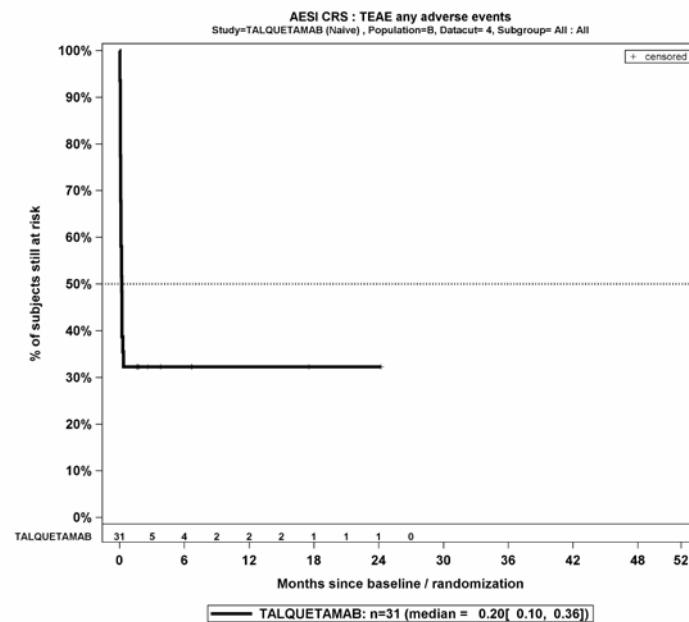
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (67,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,20 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (12,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

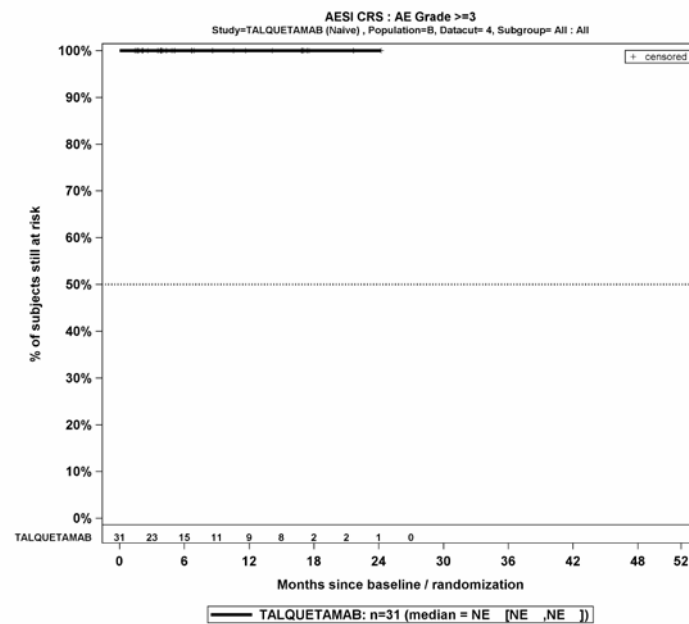
Abbildung 4-127, Abbildung 4-128, Abbildung 4-129 und Abbildung 4-130 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

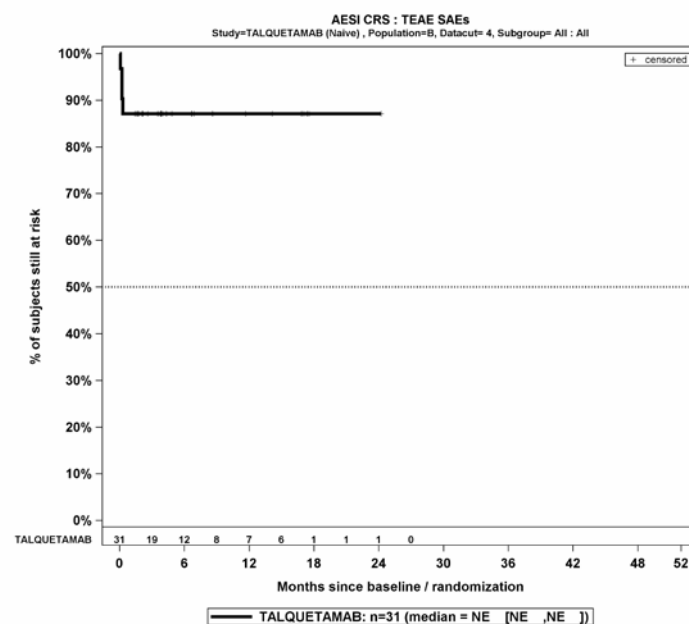
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

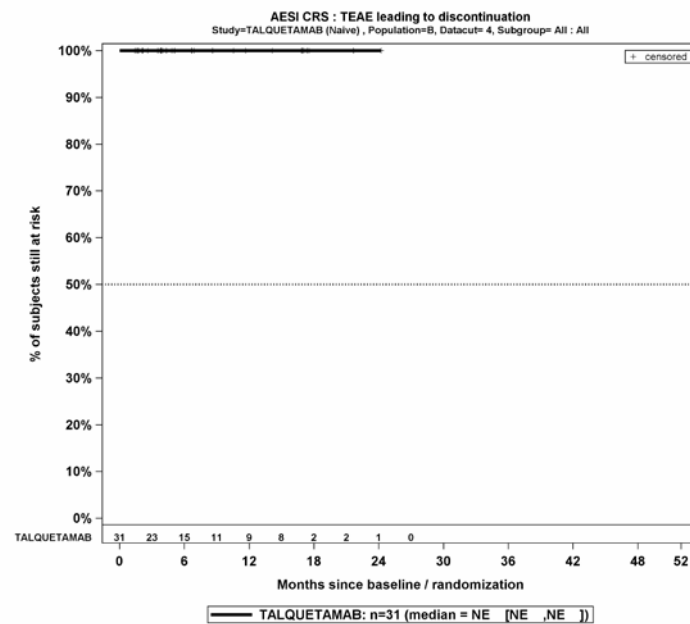
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D TCRDT vorthapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Neurologische UETabelle 4-143: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Neurologische UE – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	247/288 (85,8%)	0,39 [0,33; 0,46]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	22/288 (7,6%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	23/288 (8,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	6/288 (2,1%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 247 Ereignisse (85,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,39 Monate.

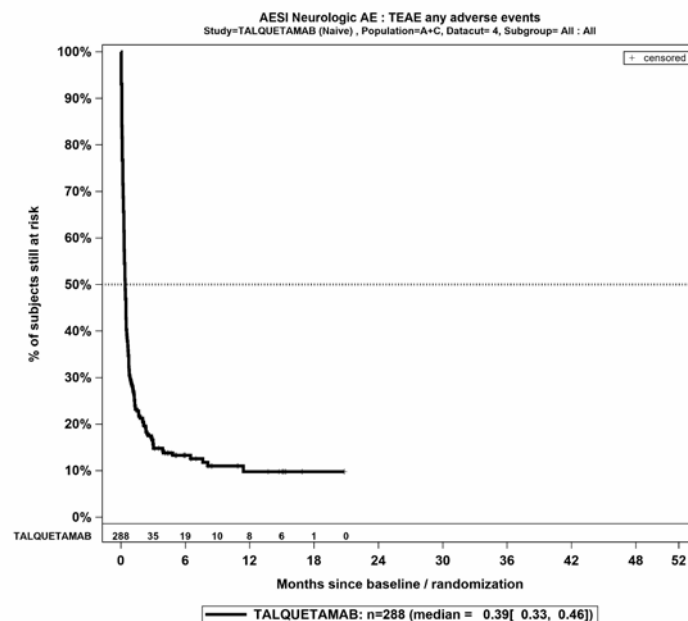
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 22 Ereignisse (7,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (8,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurologische*

unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert im Behandlungsarm 6 Ereignisse (2,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

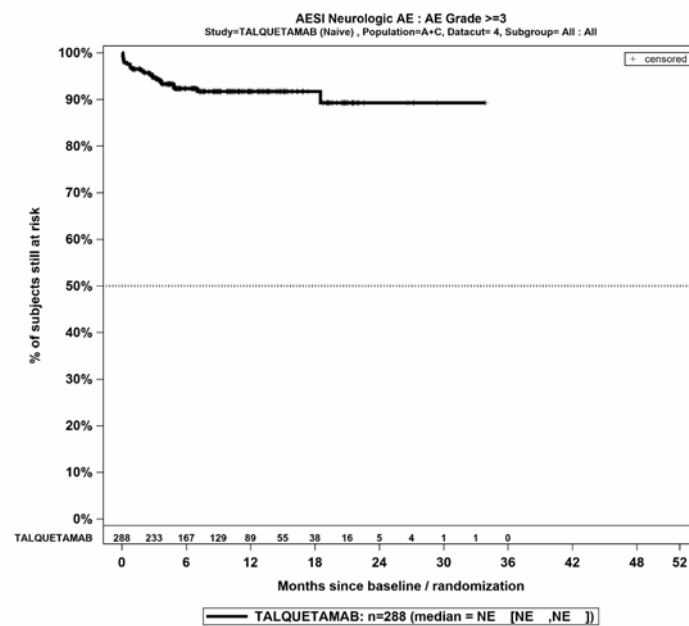
Abbildung 4-131, Abbildung 4-132, Abbildung 4-133 und Abbildung 4-134 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Neurologische UE – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

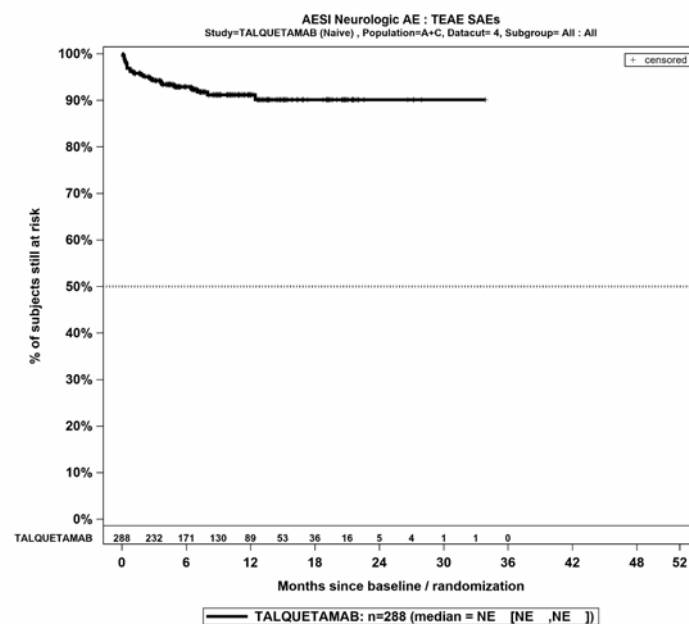
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurologische UE – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

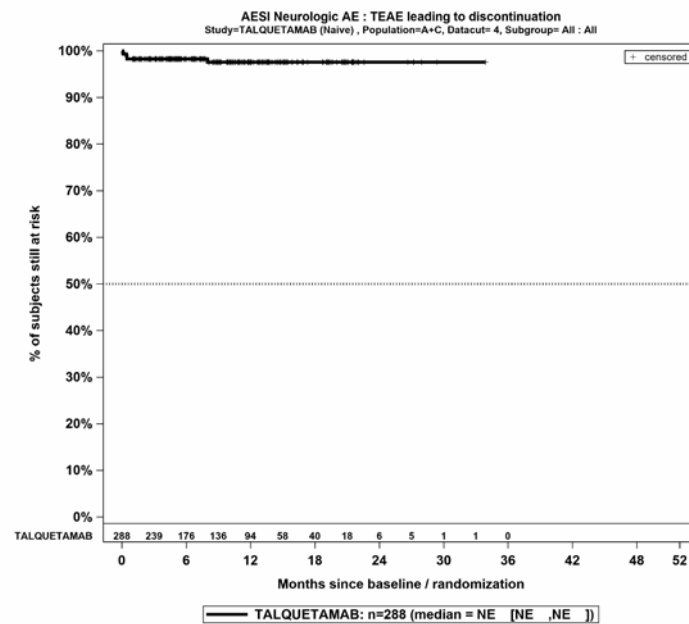
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurologische UE – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurologische UE – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurologische UE – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-144: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Neurologische UE – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Neurologische UE</i>	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	28/31 (90,3%)	0,30 [0,16; 0,39]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

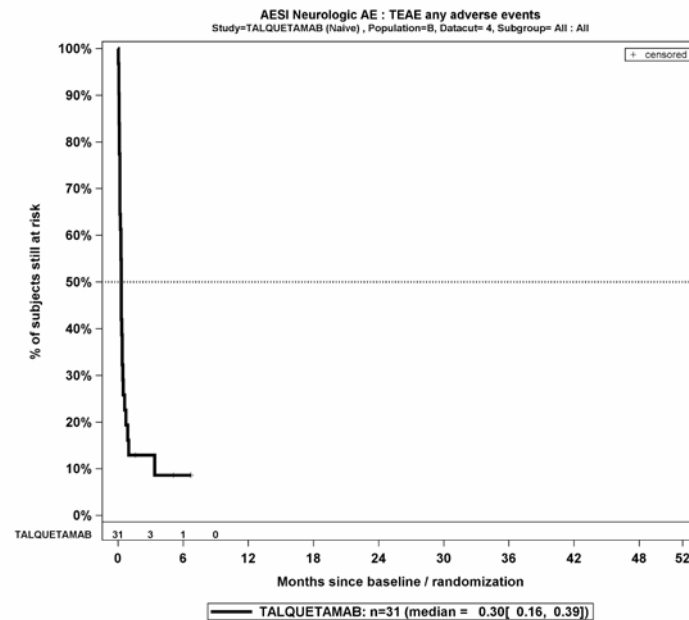
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 28 Ereignisse (90,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,30 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (3,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (6,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

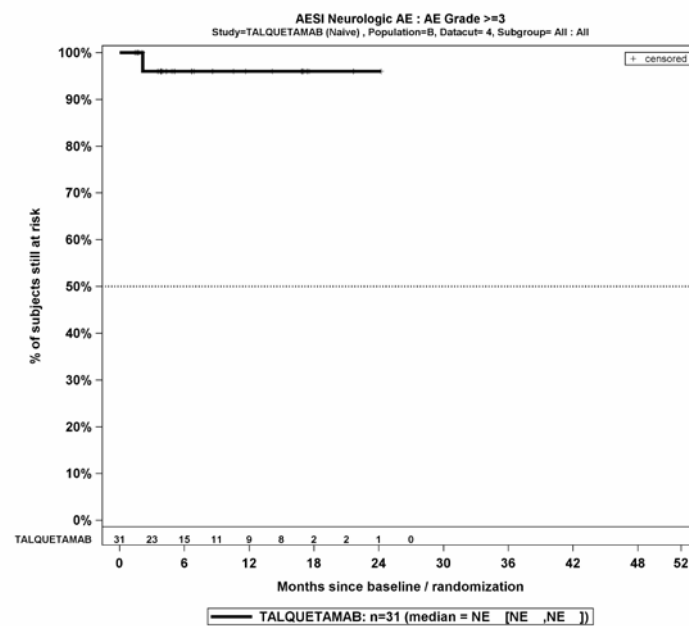
Abbildung 4-135, Abbildung 4-136, Abbildung 4-137 und Abbildung 4-138 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Neurologische UE – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

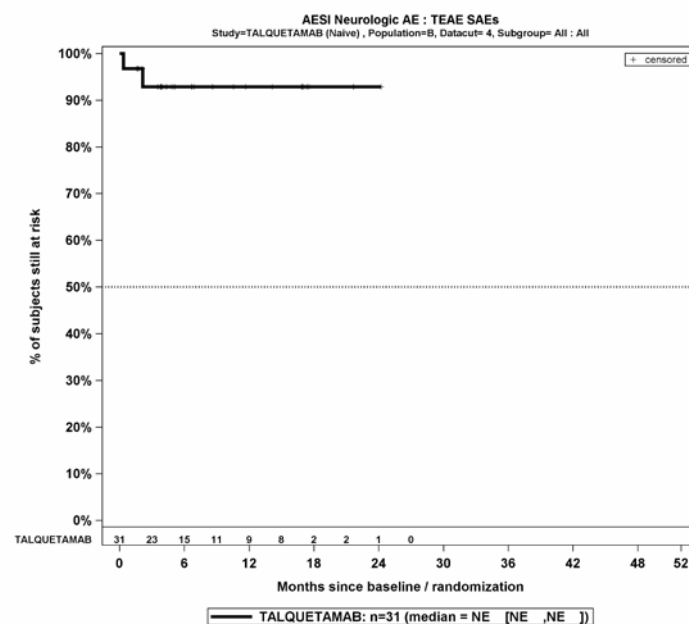
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurologische UE – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

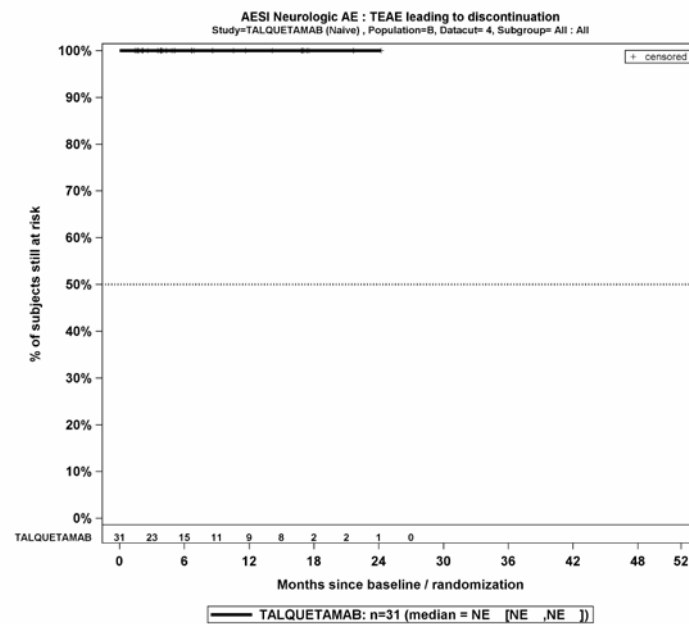
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurologische UE – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurologische UE – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurologische UE – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

NeurotoxizitätTabelle 4-145: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	87/288 (30,2%)	NA [NA; NA]
UE (CTCAE-Grad ≥ 2)	38/288 (13,2%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	9/288 (3,1%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2)	9/288 (3,1%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	13/288 (4,5%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	4/288 (1,4 %)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 87 Ereignisse (30,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 38 Ereignisse (13,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

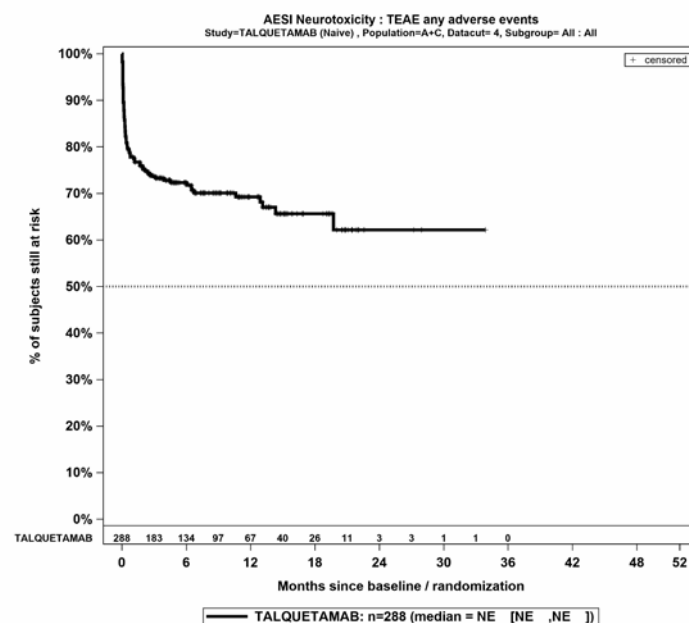
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (3,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (3,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (4,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (1,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

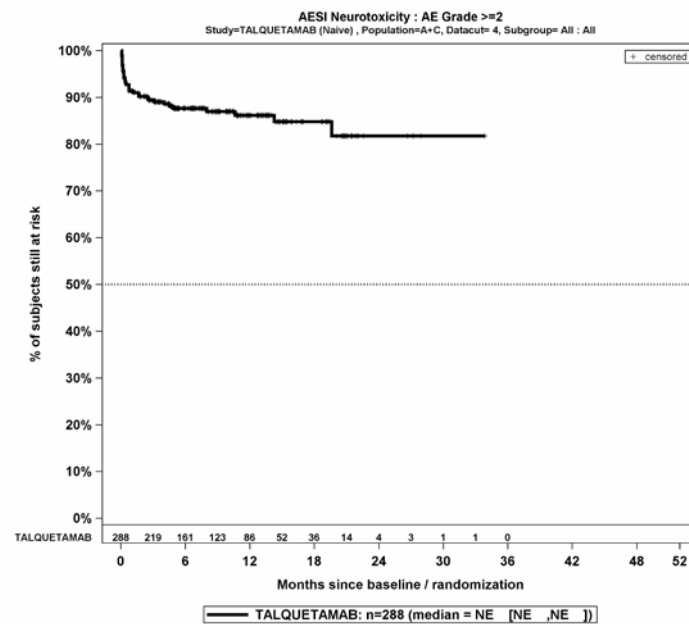
Abbildung 4-139, Abbildung 4-140, Abbildung 4-141, Abbildung 4-142, Abbildung 4-143 und Abbildung 4-144 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

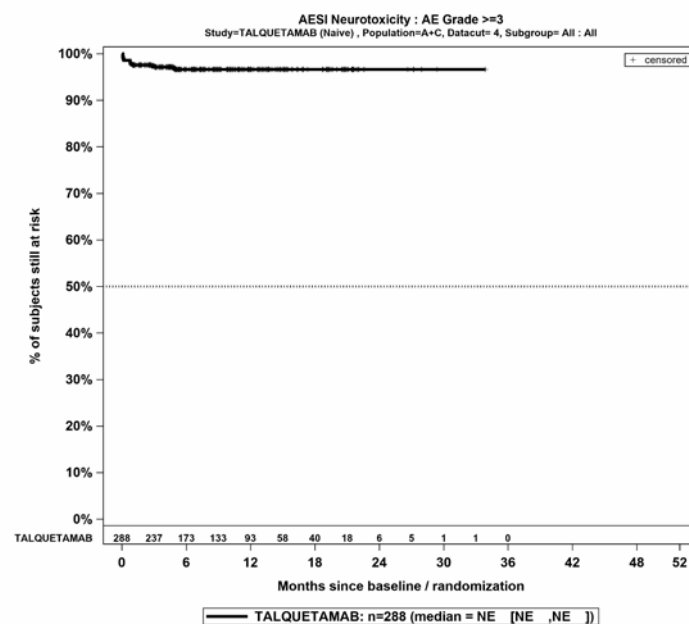
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

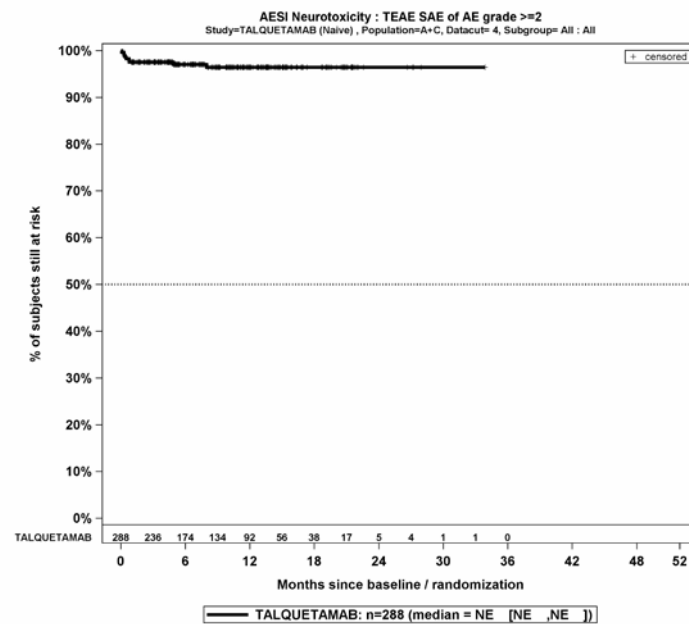
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

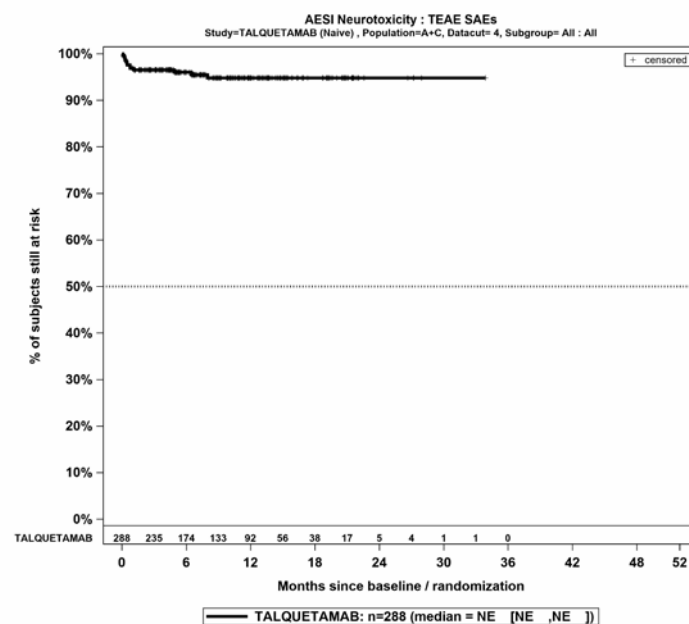
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

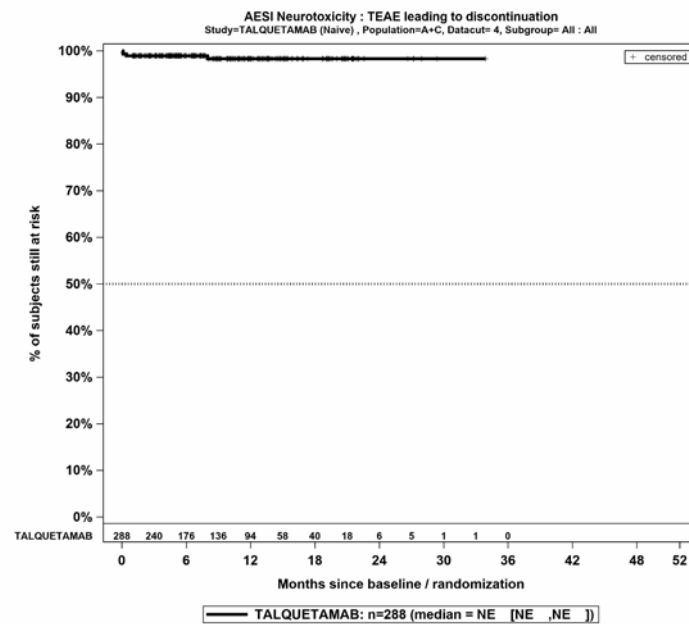
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurotoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-146: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Neurotoxizität</i>	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	8/31 (25,8%)	NA [11,24; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 2)	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (25,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (12,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

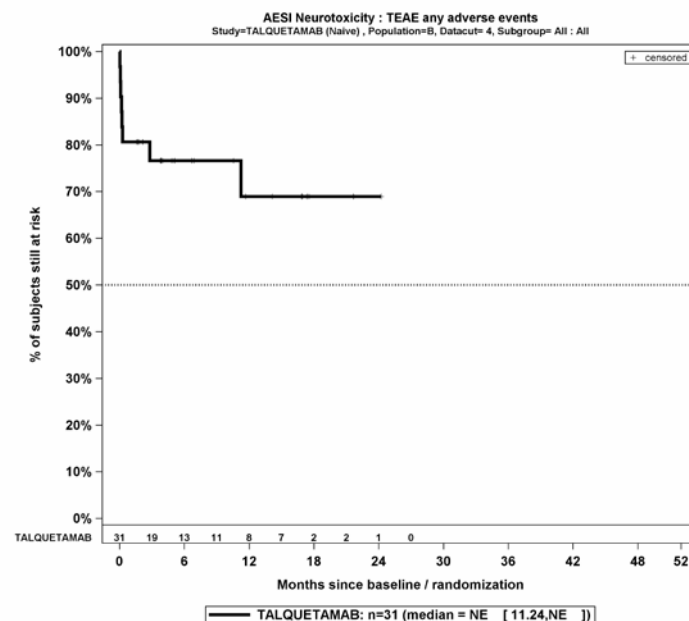
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (3,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

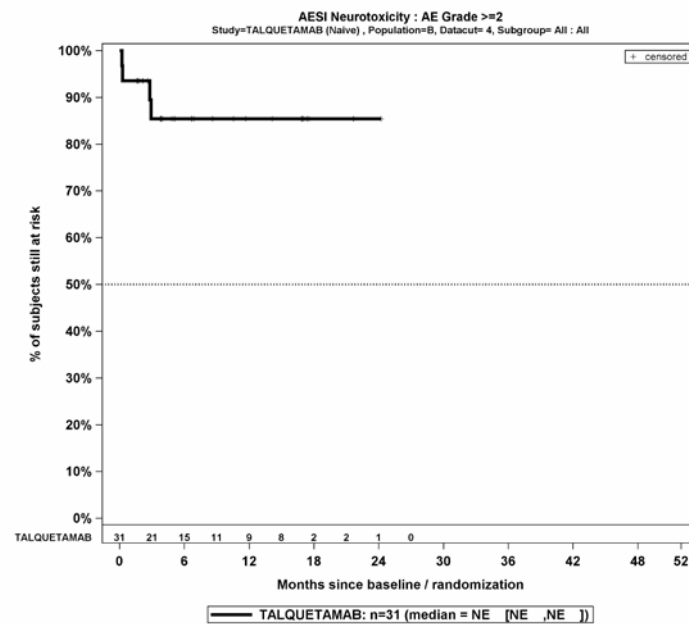
Abbildung 4-145, Abbildung 4-146, Abbildung 4-147, Abbildung 4-148, Abbildung 4-149 und Abbildung 4-150 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

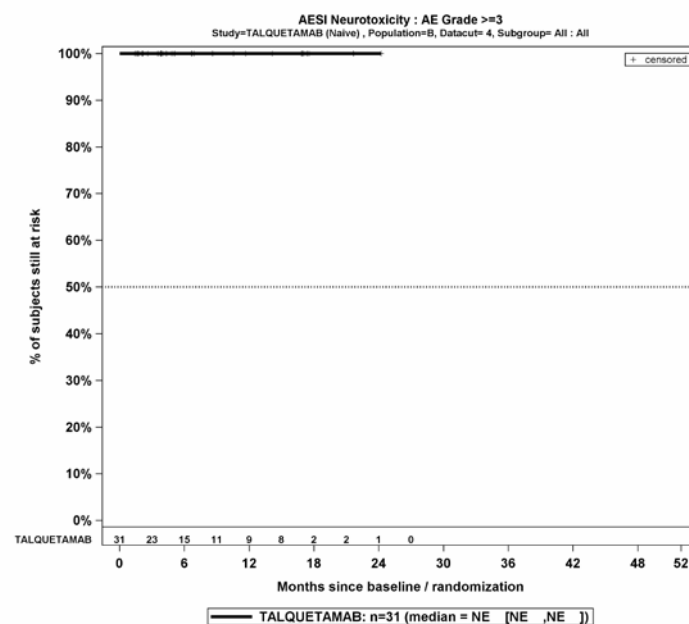
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

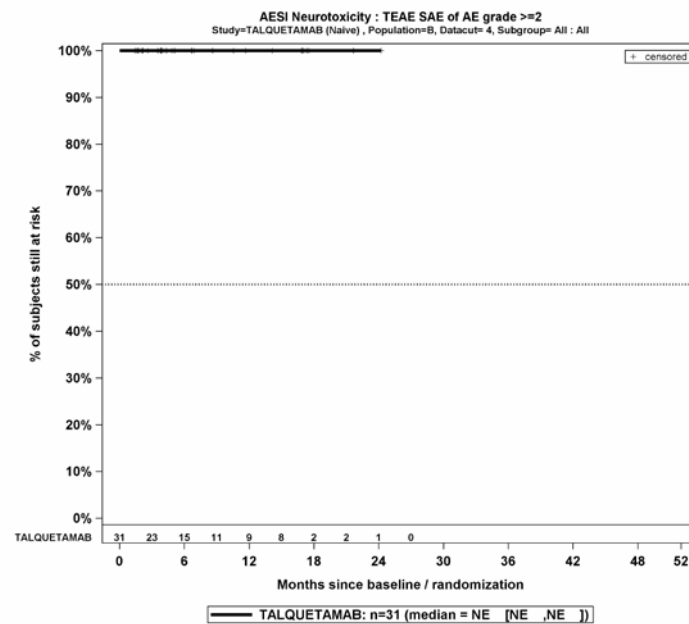
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

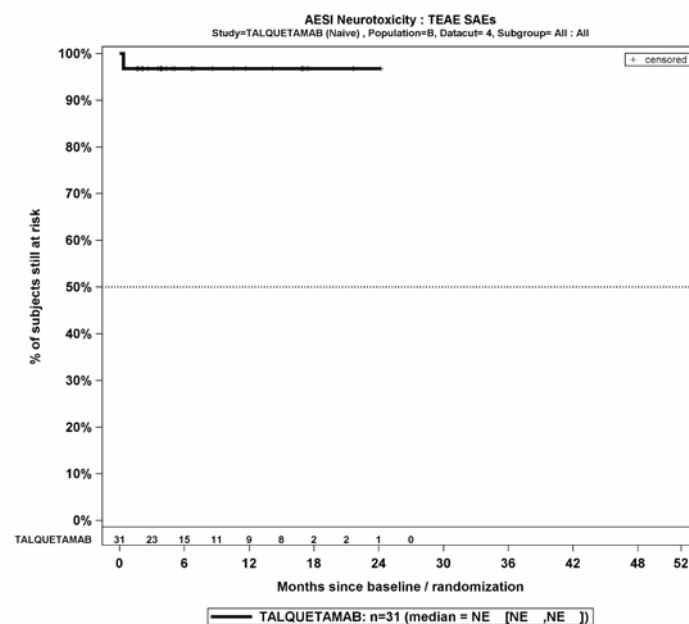
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

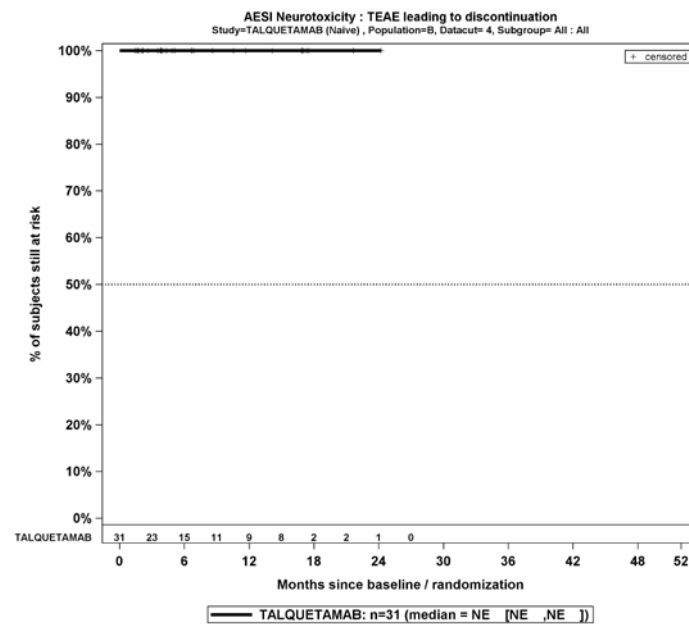
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurotoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

ICANSTabelle 4-147: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – ICANS	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	25/288 (8,7%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 2)	17/288 (5,9%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	8/288 (2,8%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2)	6/288 (2,1%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	9/288 (3,1%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	3/288 (1,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ICANS: Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell Associated Neurotoxic Syndrome); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (8,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (5,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

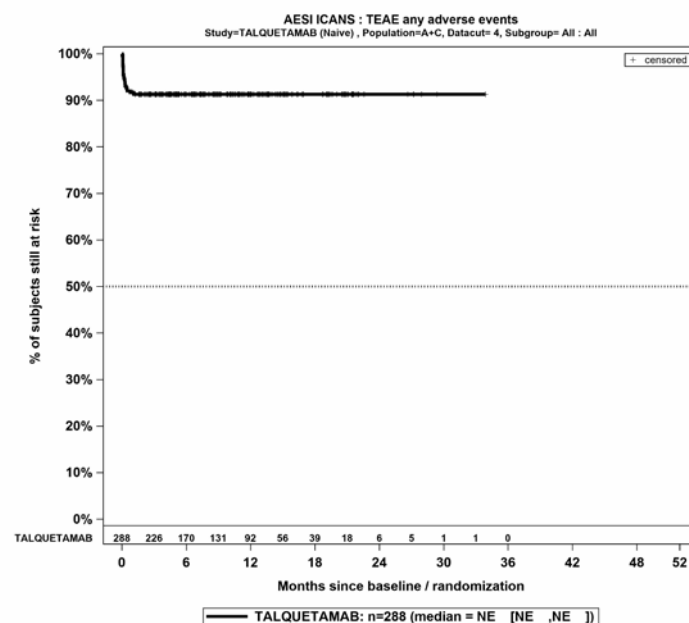
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (2,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (2,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (3,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (1,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

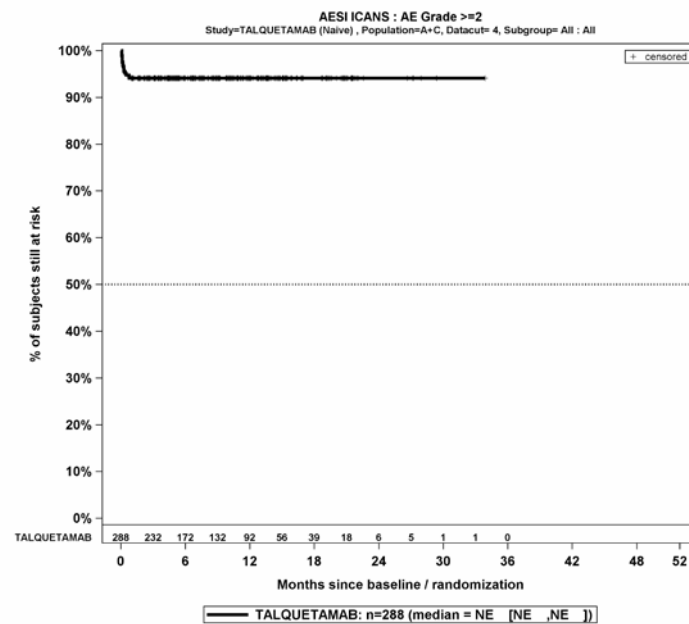
Abbildung 4-151, Abbildung 4-152, Abbildung 4-153, Abbildung 4-154, Abbildung 4-155 und Abbildung 4-156 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

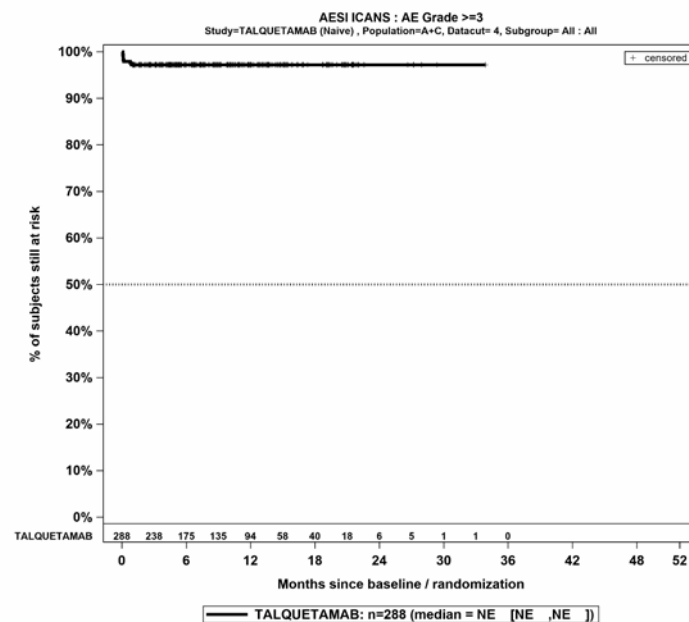
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

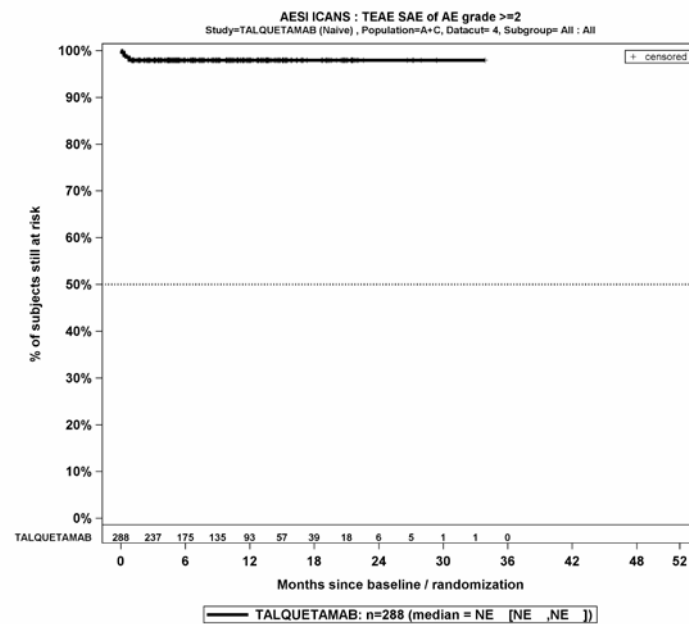
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

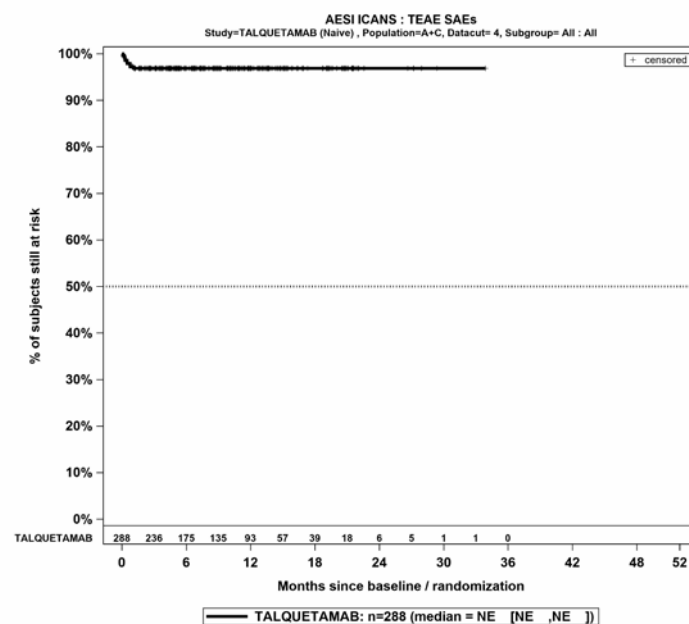
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

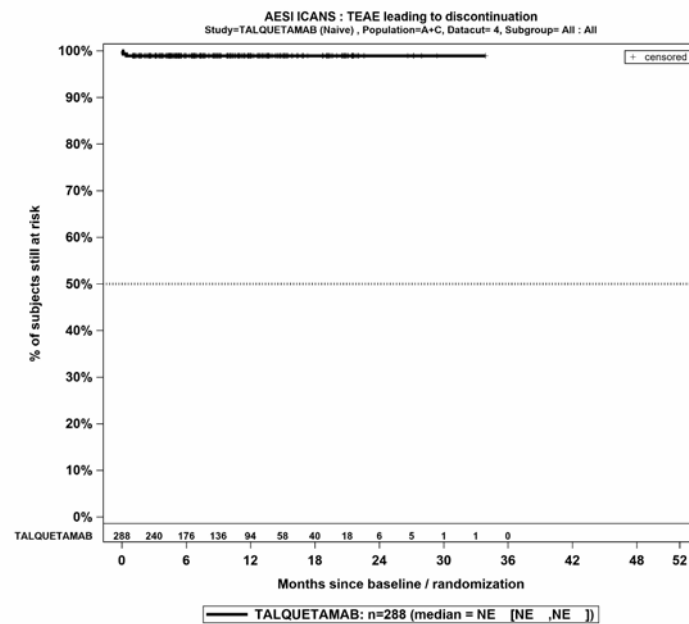
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – ICANS – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-148: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – ICANS	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]
UE (CTCAE-Grad ≥ 2)	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ICANS: Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell Associated Neurotoxic Syndrome); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (3,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (3,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

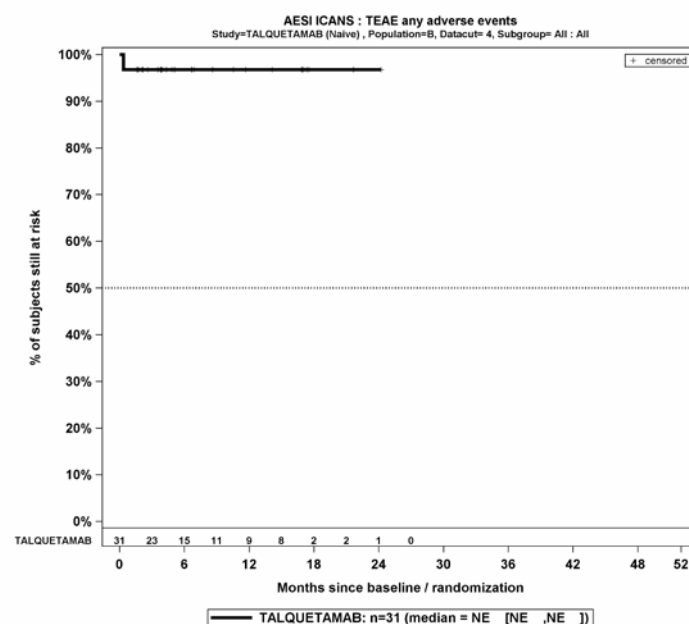
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (3,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

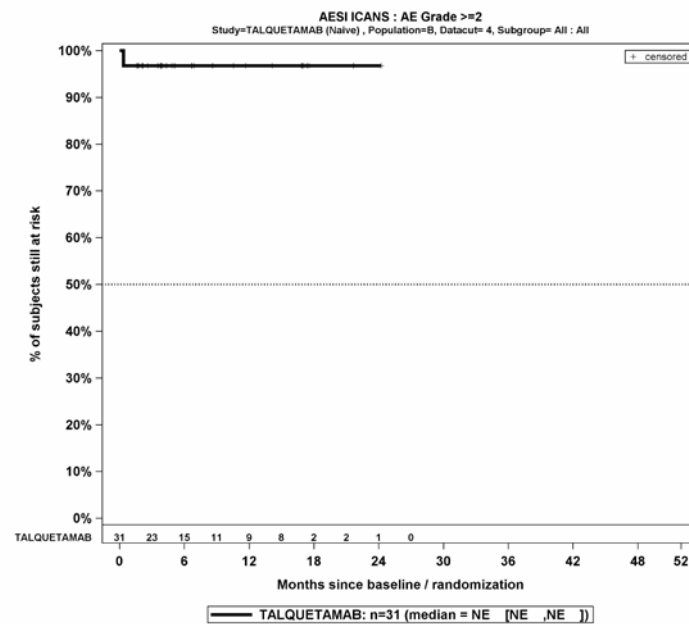
Abbildung 4-157, Abbildung 4-158, Abbildung 4-159, Abbildung 4-160, Abbildung 4-161 und Abbildung 4-162 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

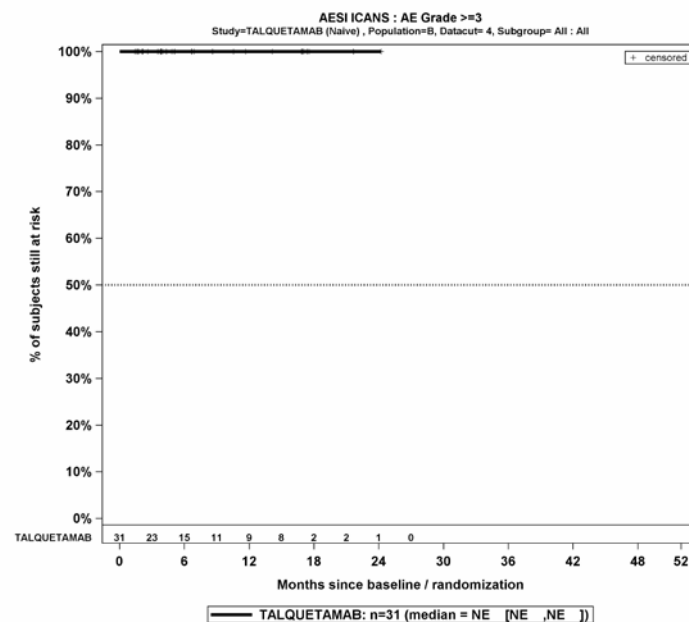
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

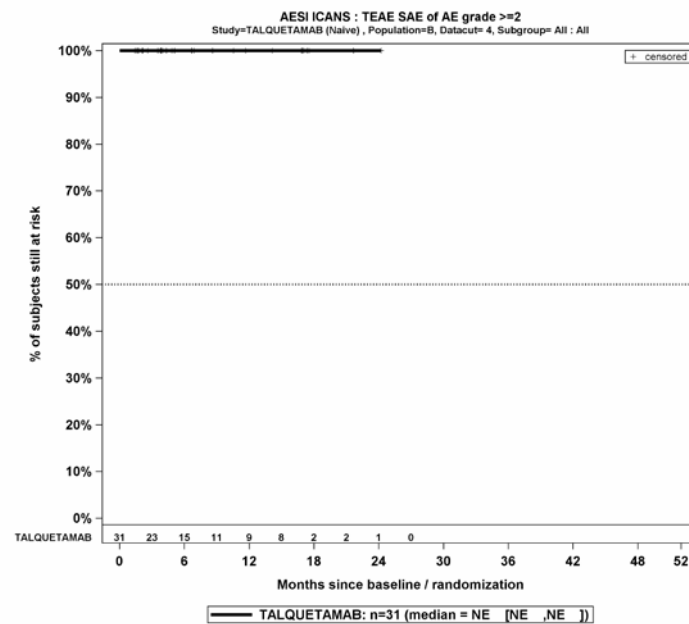
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

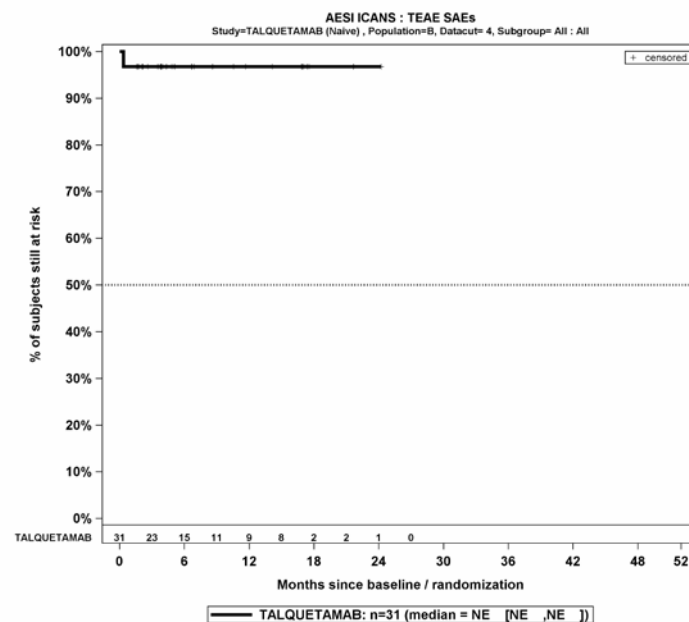
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

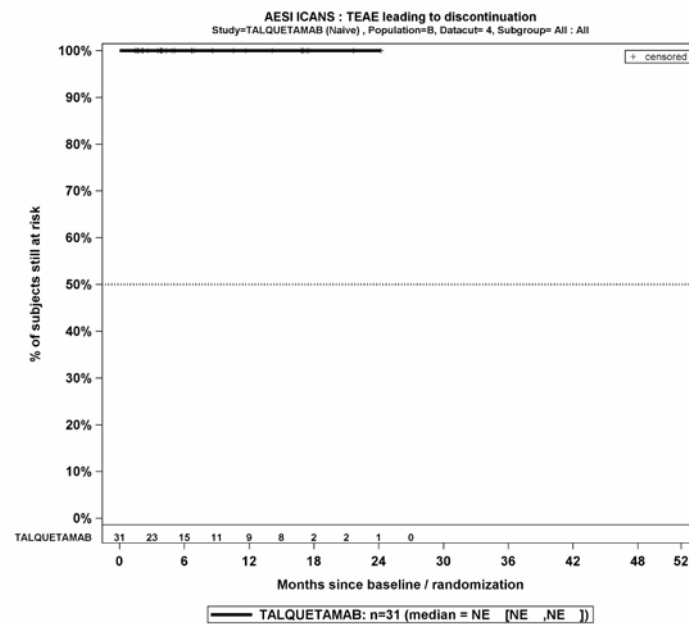
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – ICANS – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – ICANS – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – ICANS – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung

Tabelle 4-149: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	9/288 (3,1%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (3,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

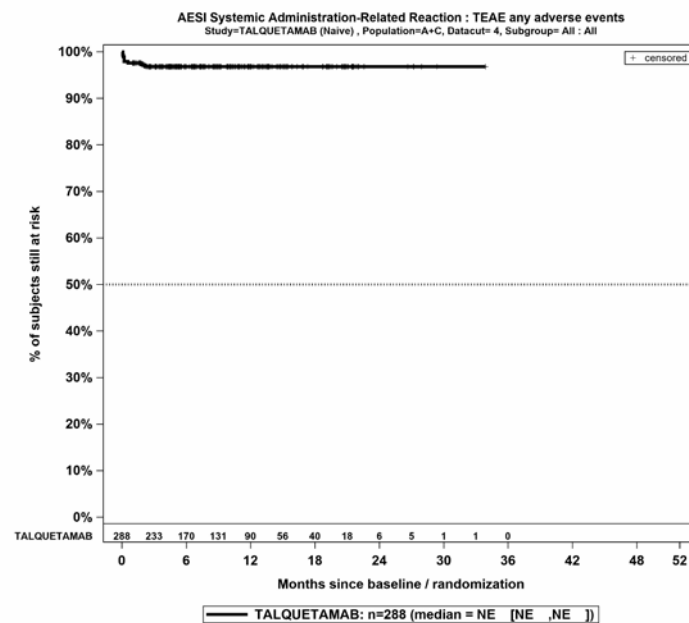
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Systemische Reaktion im*

Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

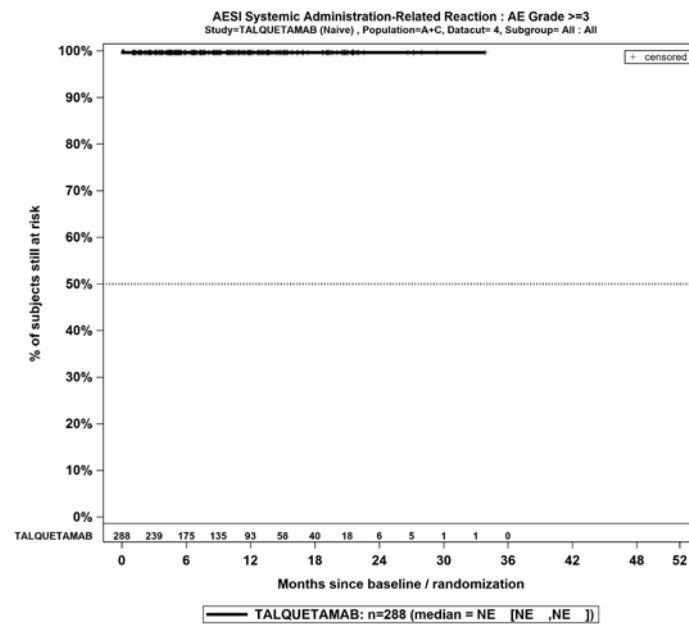
Abbildung 4-163, Abbildung 4-164, Abbildung 4-165 und Abbildung 4-166 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

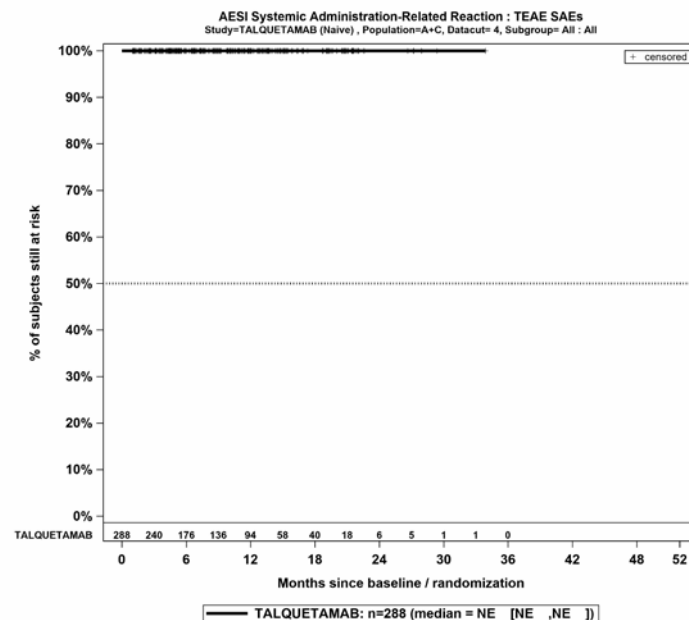
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-TCRDT vorthorapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt*

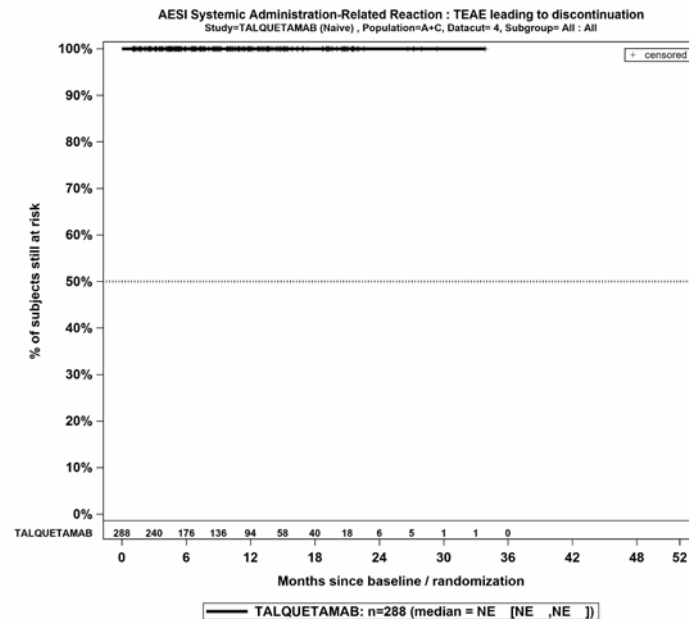


Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-TCRDT vorthorapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt*

RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-150: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (3,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

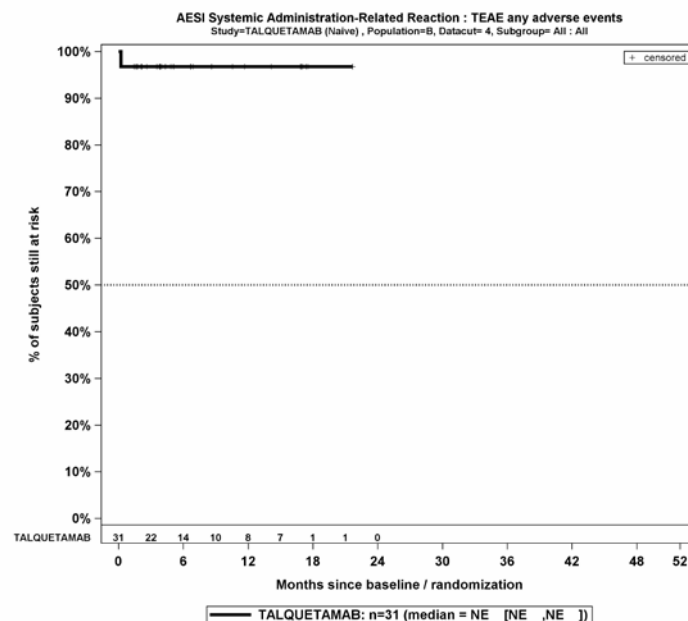
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Systemische Reaktion im*

Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D TCRDT vorththerapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

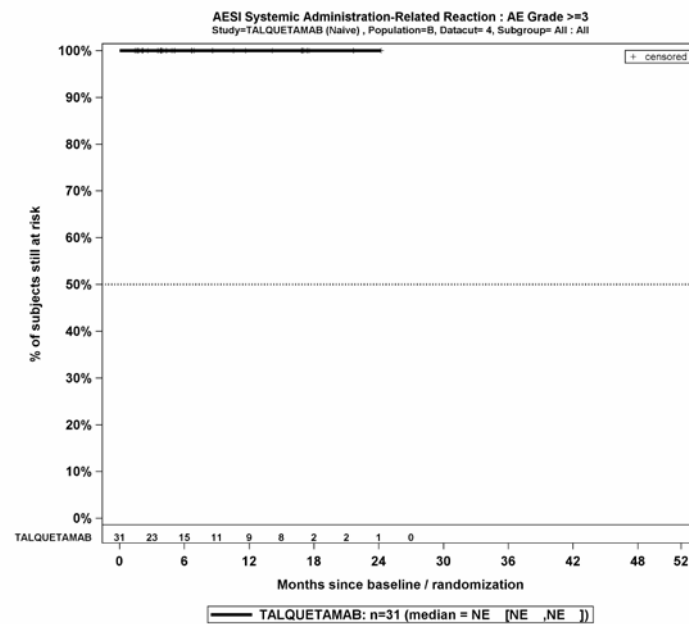
Abbildung 4-167, Abbildung 4-168, Abbildung 4-169 und Abbildung 4-170 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

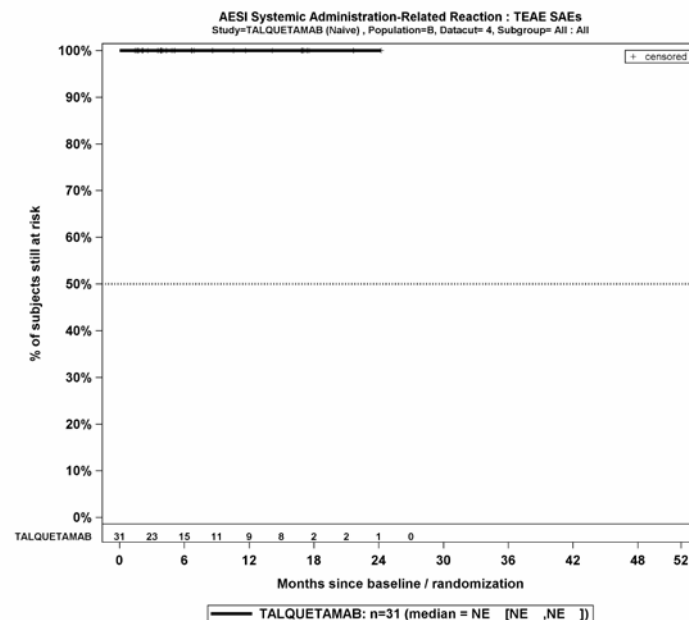
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D TCRDT vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt*

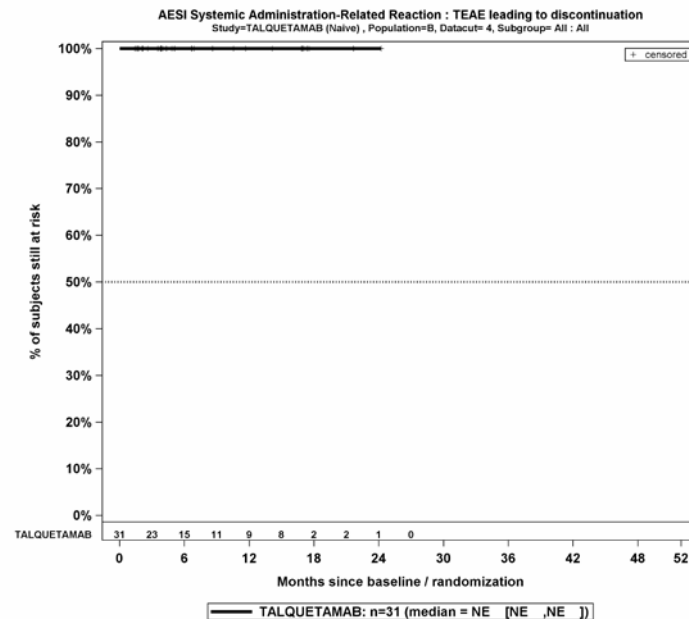


Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D TCRDT vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt*

RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Reaktion an der Injektionsstelle

Tabelle 4-151: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	31/288 (10,8%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (10,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

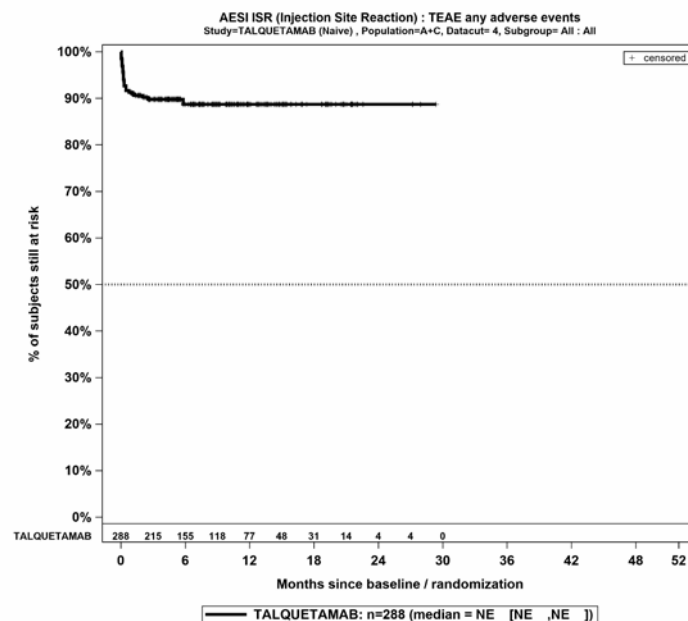
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Reaktion an der*

Injektionsstelle – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

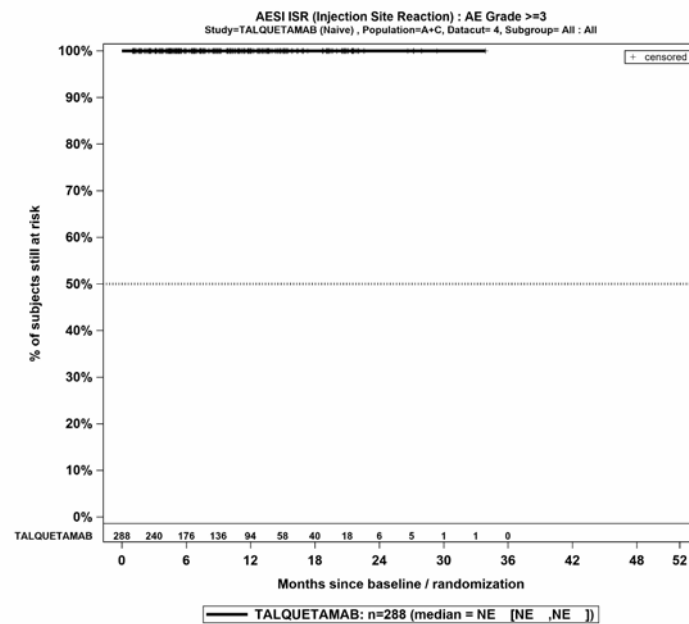
Abbildung 4-171, Abbildung 4-172, Abbildung 4-173, Abbildung 4-174 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

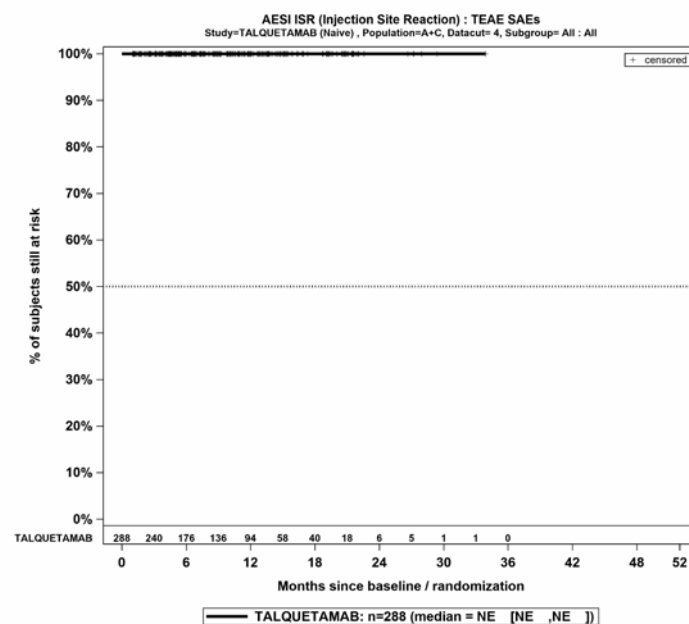
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

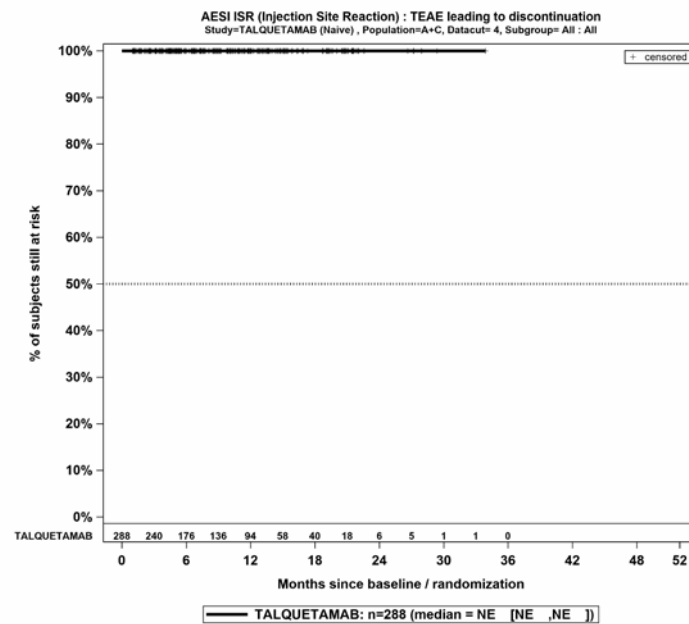
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-152: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (19,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

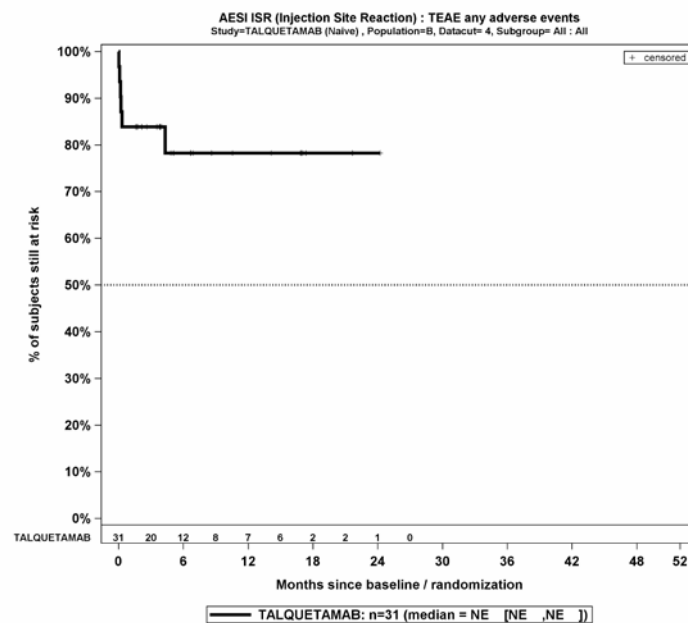
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Reaktion an der*

Injektionsstelle – RP2D TCRDT vorththerapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

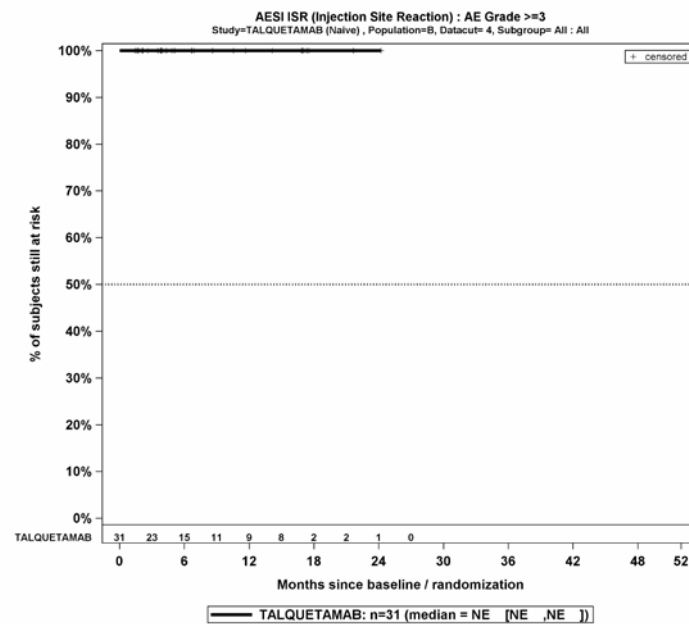
Abbildung 4-175, Abbildung 4-176, Abbildung 4-177 und Abbildung 4-178 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

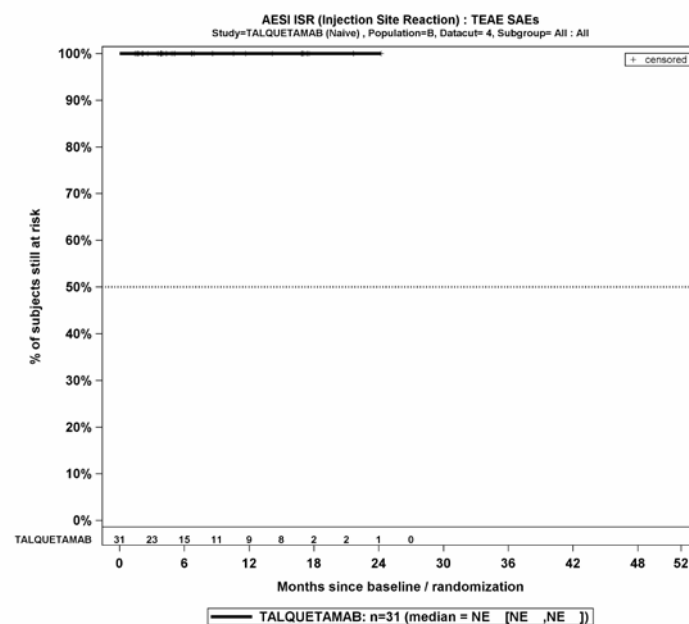
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

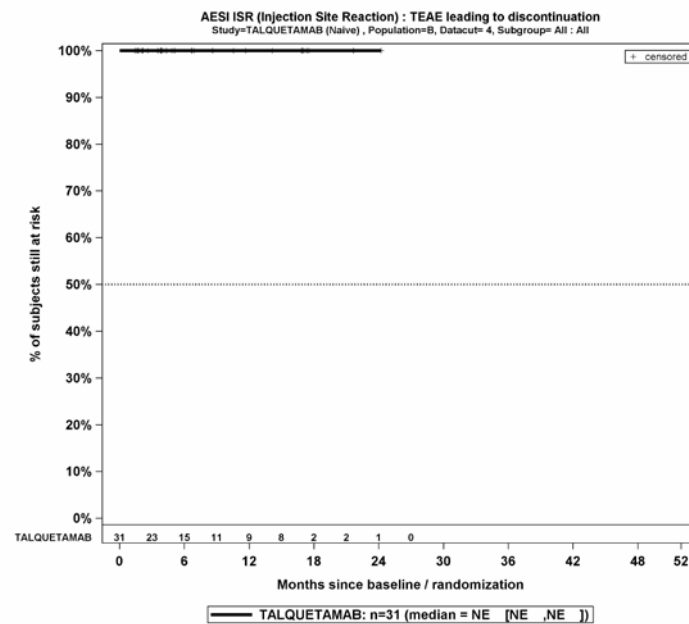
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D TCRDT vorthapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Hypogammaglobulinämie

Tabelle 4-153: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Hypogammaglobulinämie</i>	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	11/288 (3,8%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (3,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

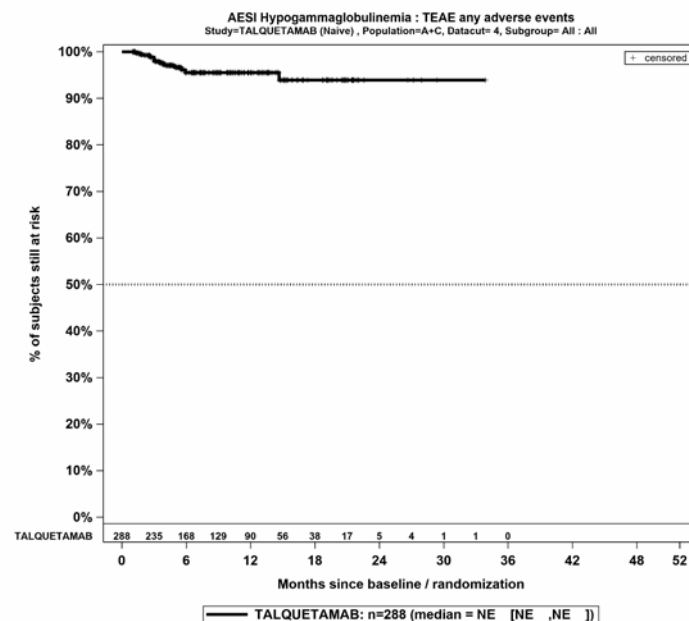
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Hypogammaglobulinämie*

– *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

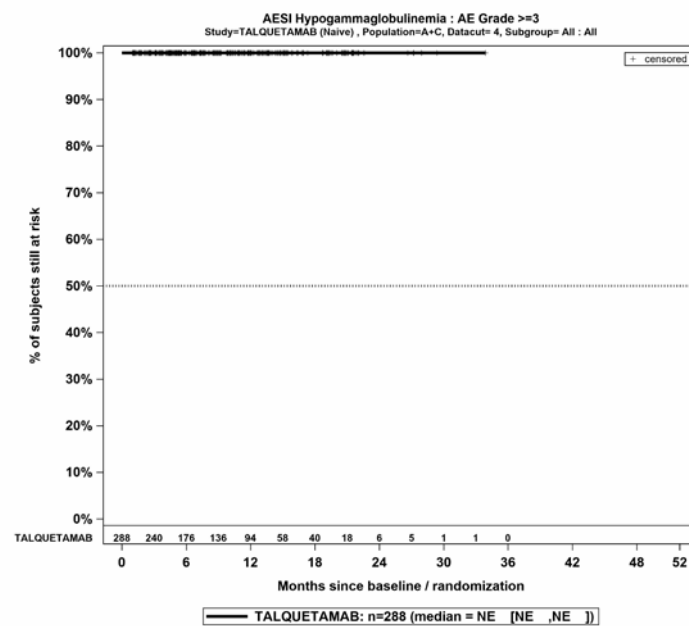
Abbildung 4-179, Abbildung 4-180, Abbildung 4-181 und Abbildung 4-182 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

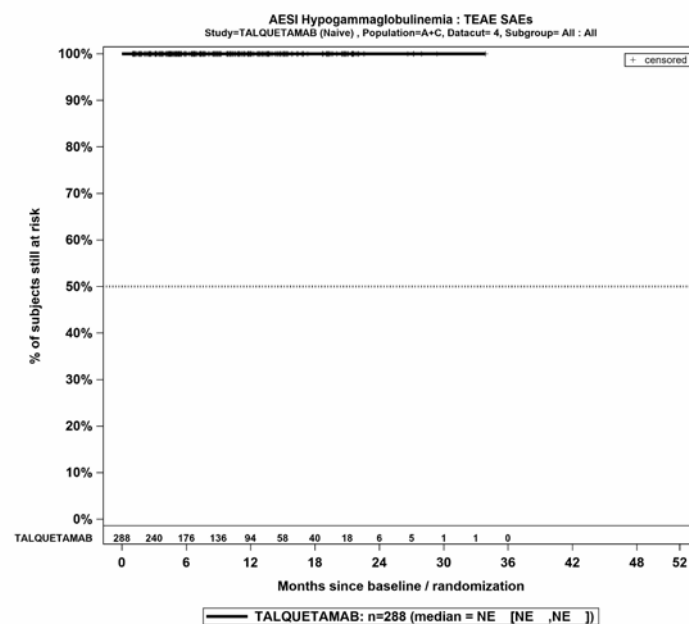
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

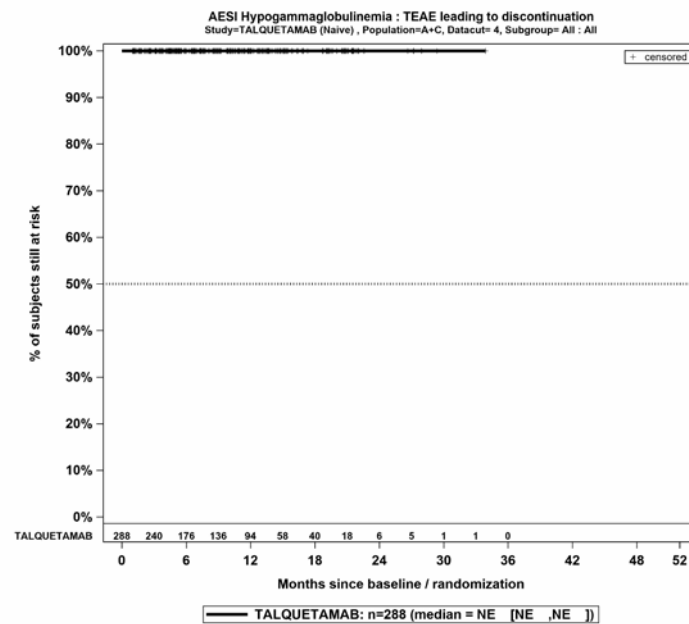
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-154: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Hypogammaglobulinämie</i>	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

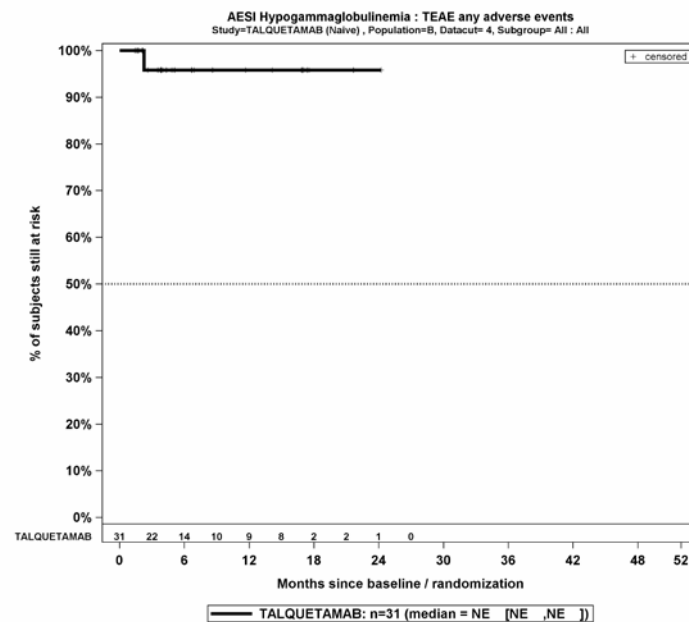
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (3,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Hypogammaglobulinämie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Hypogammaglobulinämie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

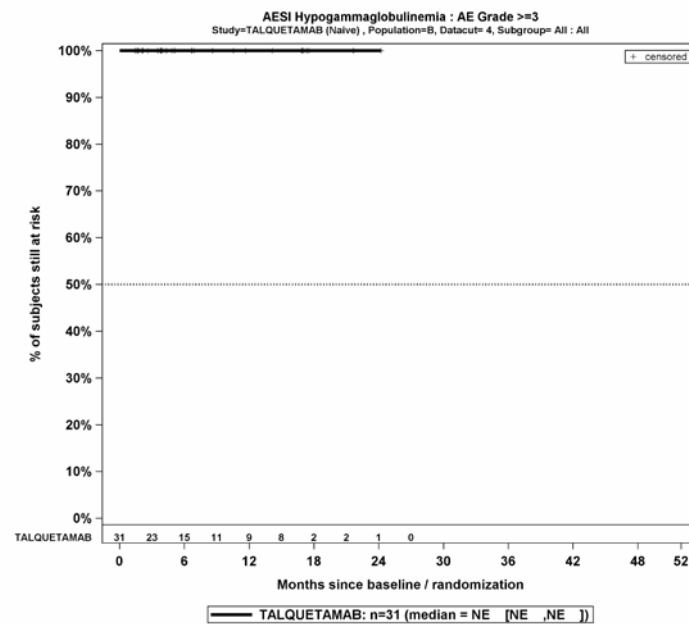
Abbildung 4-183, Abbildung 4-184, Abbildung 4-185 und Abbildung 4-186 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

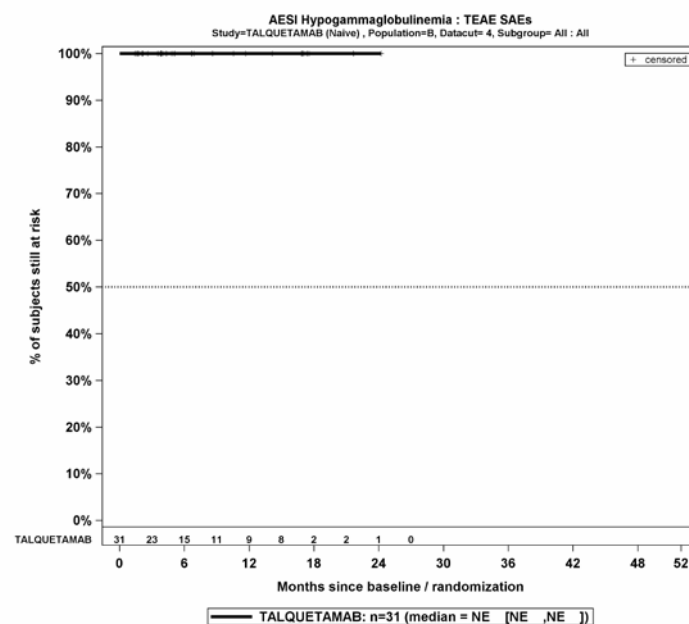
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

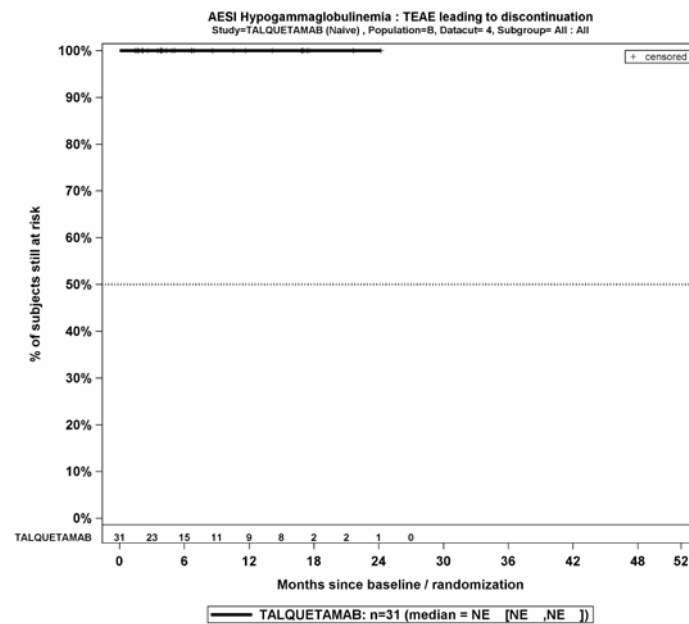
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Hypogammaglobulinämie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Hypogammaglobulinämie – RP2D TCRDT vorthapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

ZytopenieTabelle 4-155: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Zytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Zytopenie	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	204/288 (70,8%)	0,26 [0,20; 0,46]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	172/288 (59,7%)	0,66 [0,36; 2,53]
Schwerwiegende UE	9/288 (3,1%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 204 Ereignisse (70,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,26 Monate.

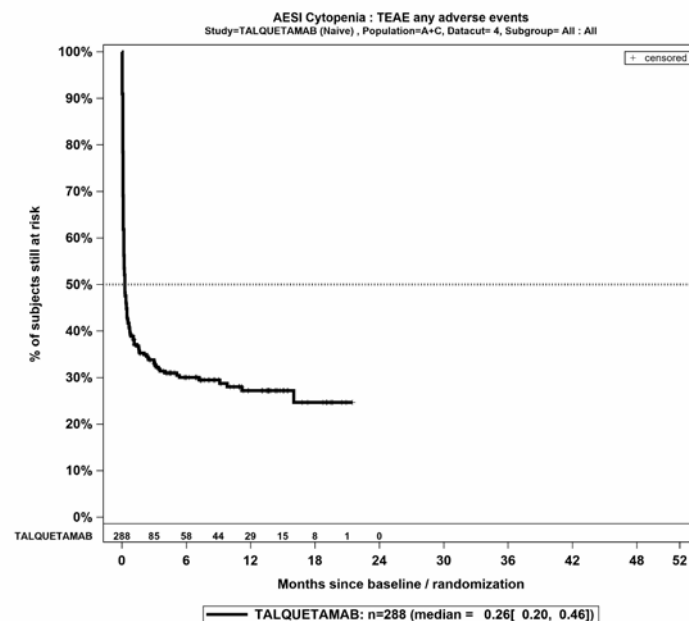
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 172 Ereignisse (59,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,66 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (3,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytopenie – RP2D nicht-*

TCRDT vorththerapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

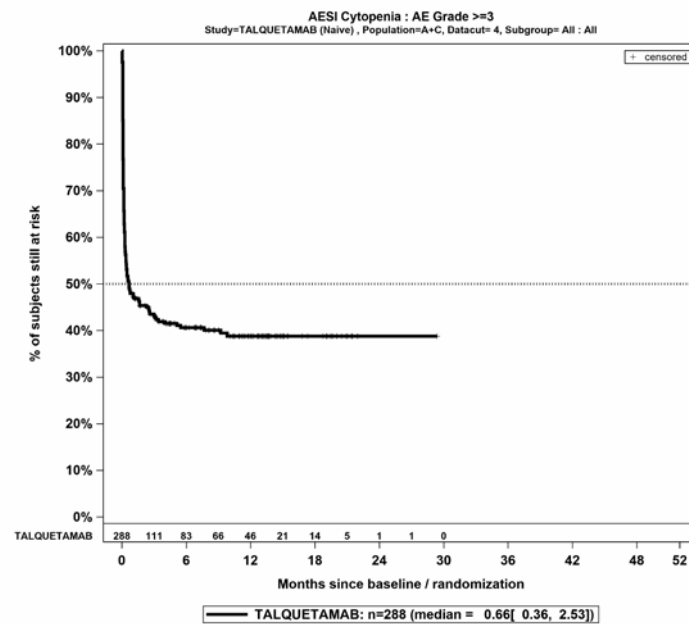
Abbildung 4-187, Abbildung 4-188, Abbildung 4-189 und Abbildung 4-190 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Zytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

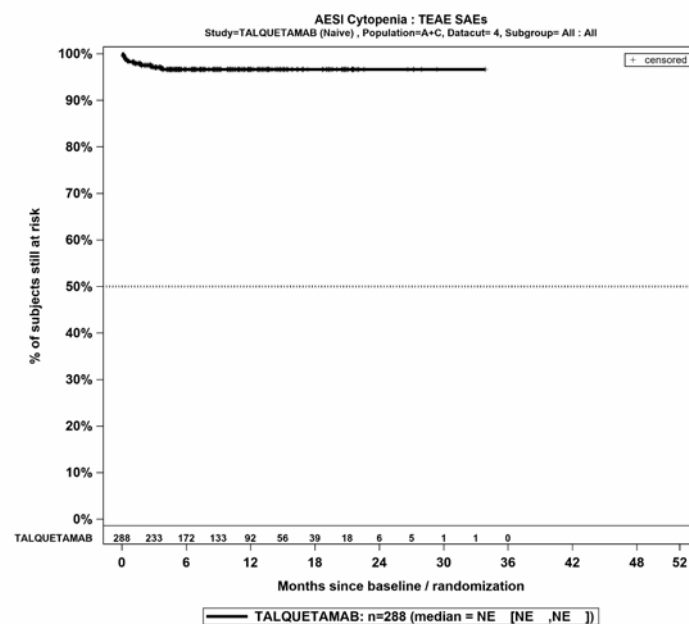
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

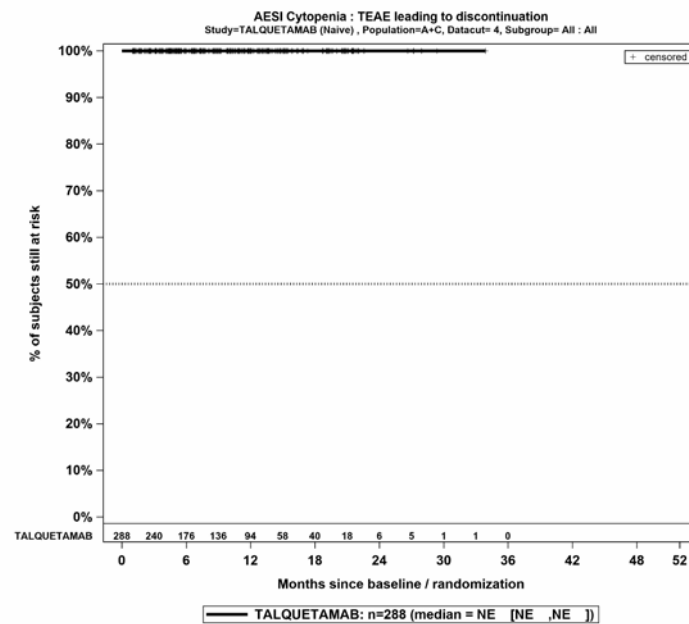
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorthorapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorthorapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-156: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Zytopenie – RP2D TCRDT vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Zytopenie</i>	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	25/31 (80,6%)	0,16 [0,10; 0,30]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	24/31 (77,4%)	0,26 [0,13; 0,85]
Schwerwiegende UE	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

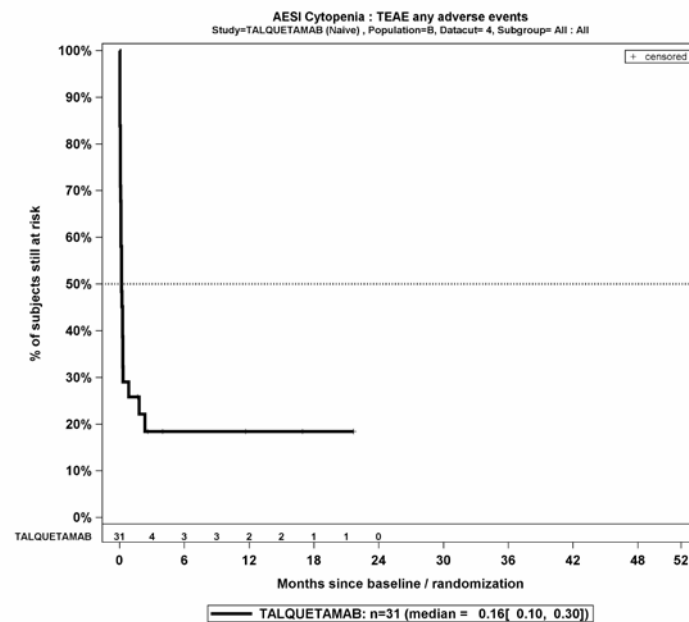
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytopenie – RP2D TCRDT vortherapiert* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (80,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,16 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytopenie – RP2D TCRDT vortherapiert* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (77,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,26 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytopenie – RP2D TCRDT vortherapiert* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (6,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytopenie – RP2D TCRDT vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

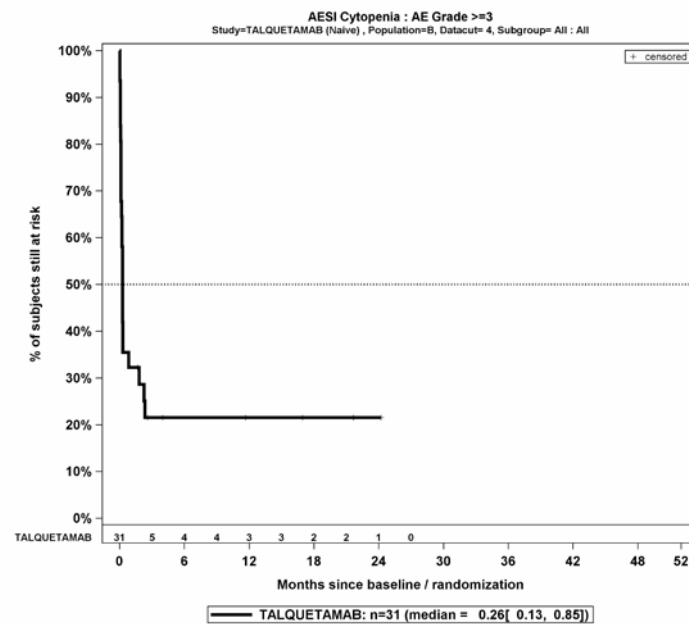
Abbildung 4-191, Abbildung 4-192, Abbildung 4-193 und Abbildung 4-194 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Zytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

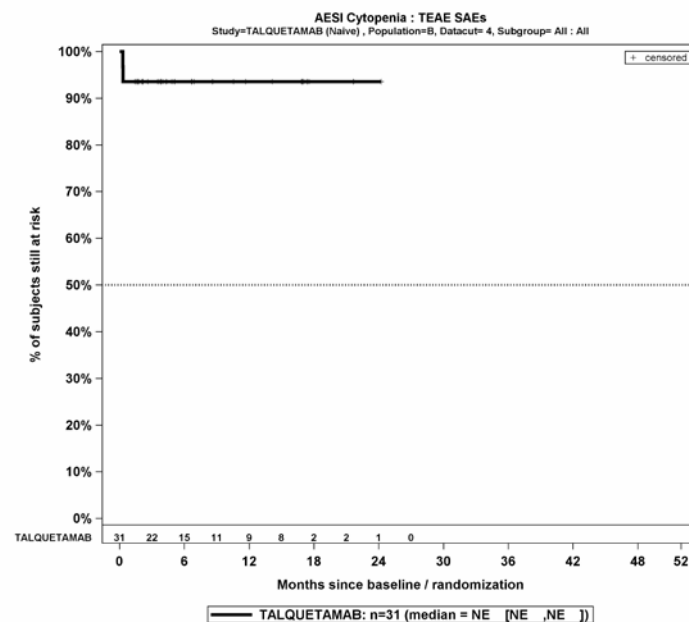
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

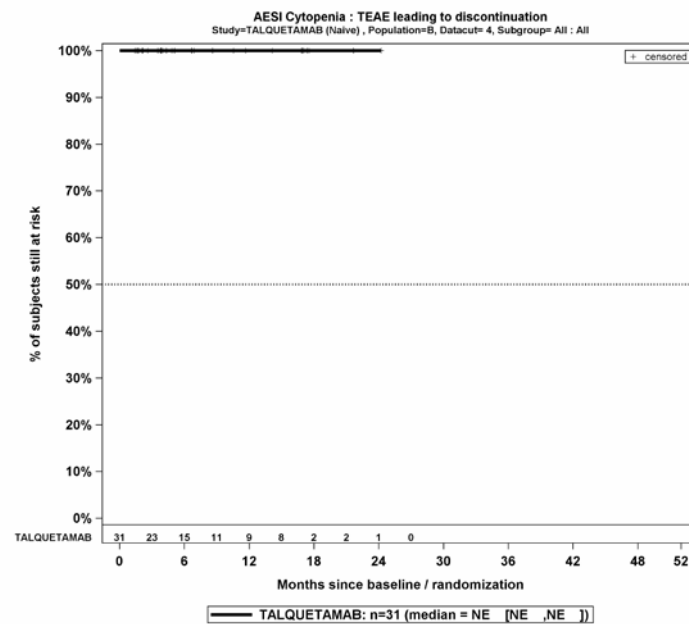
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

AnämieTabelle 4-157: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Anämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Anämie	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	130/288 (45,1%)	19,25 [5,72; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	85/288 (29,5%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	2/288 (0,7%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Anämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 130 Ereignisse (45,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 19,25 Monate.

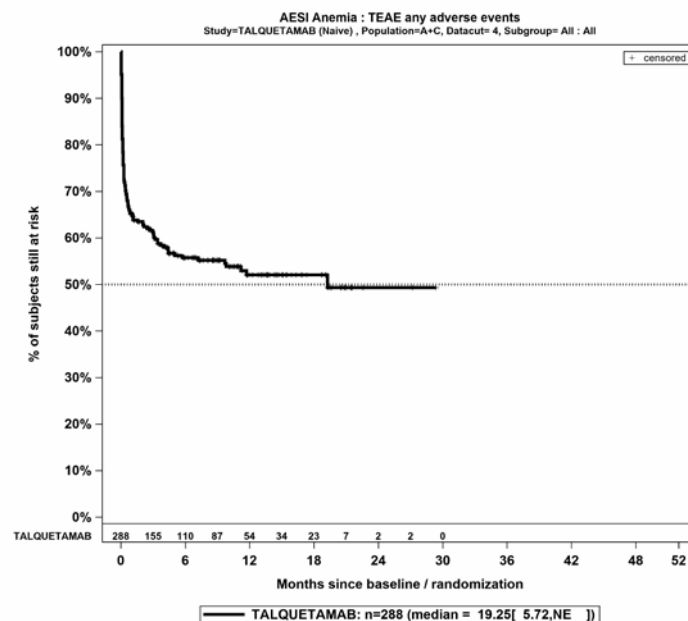
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Anämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 85 Ereignisse (29,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Anämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Anämie – RP2D nicht-*

TCRDT vorthapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

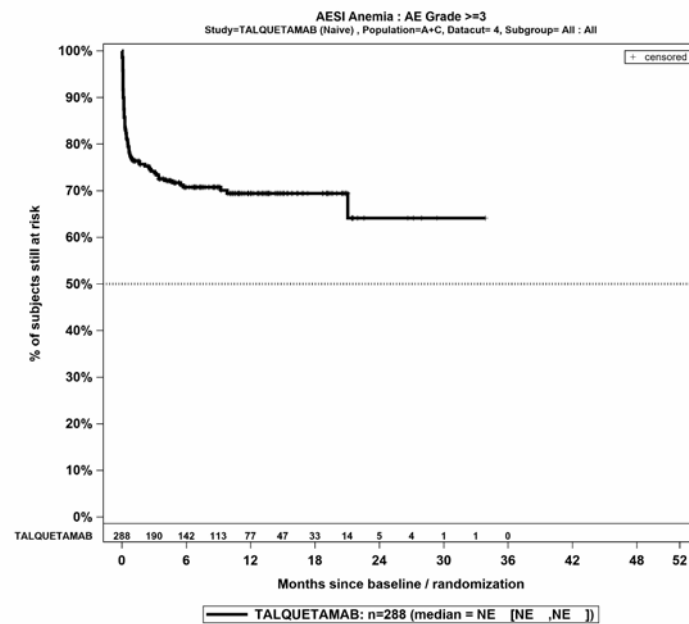
Abbildung 4-195, Abbildung 4-196, Abbildung 4-197 und Abbildung 4-198 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Anämie – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

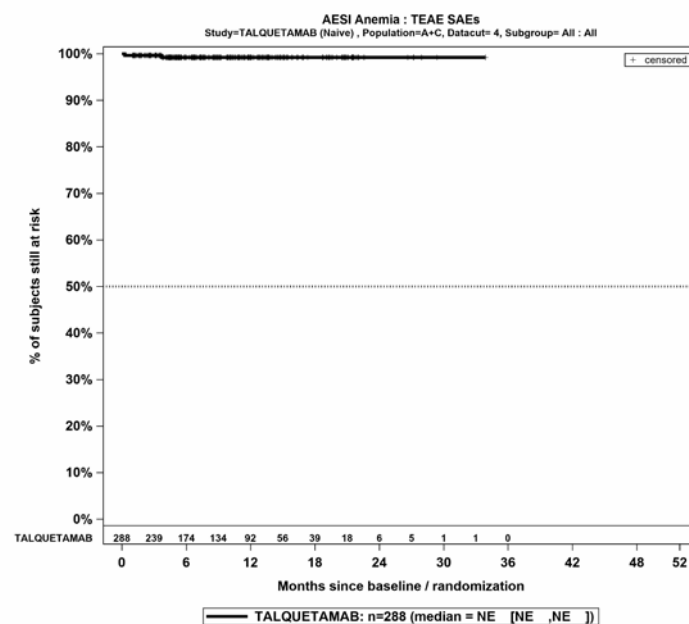
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Anämie – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

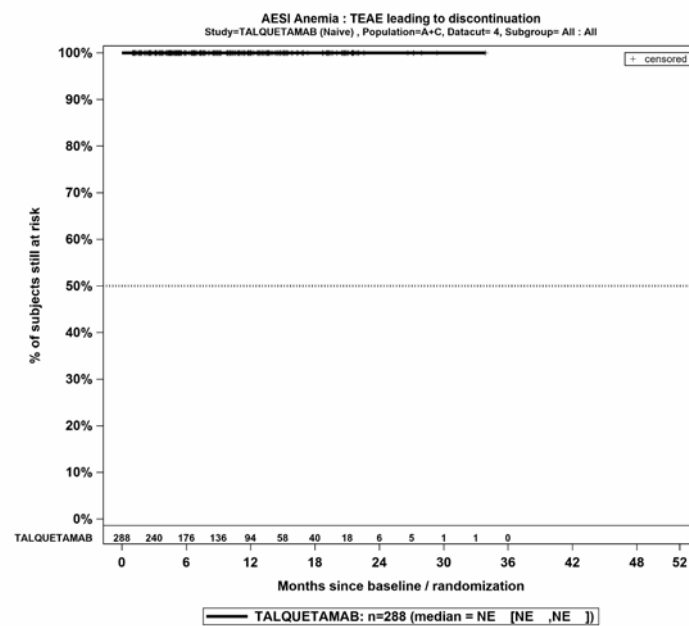
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Anämie – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Anämie – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Anämie – RP2D nicht-TCRDT vorthera*piert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-158: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Anämie – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Anämie</i>	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	17/31 (54,8%)	0,49 [0,23; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	11/31 (35,5%)	NA [0,49; NA]
Schwerwiegende UE	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

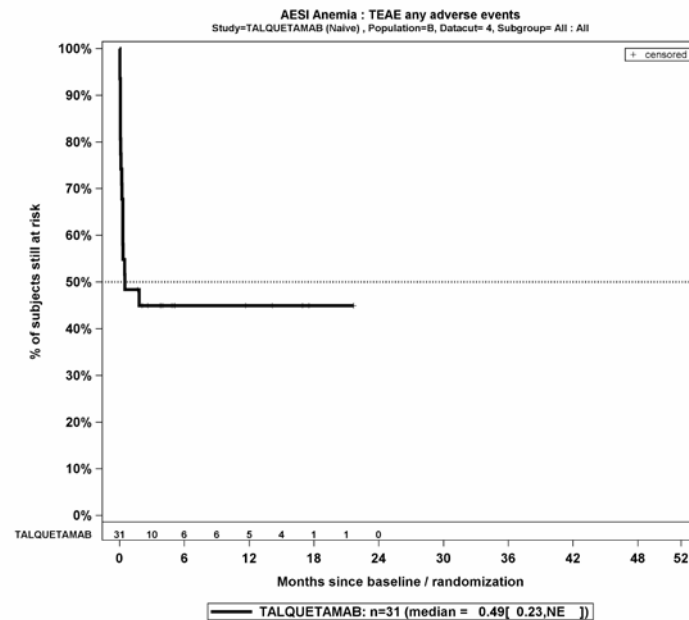
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Anämie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (54,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,49 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Anämie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (35,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Anämie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Anämie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

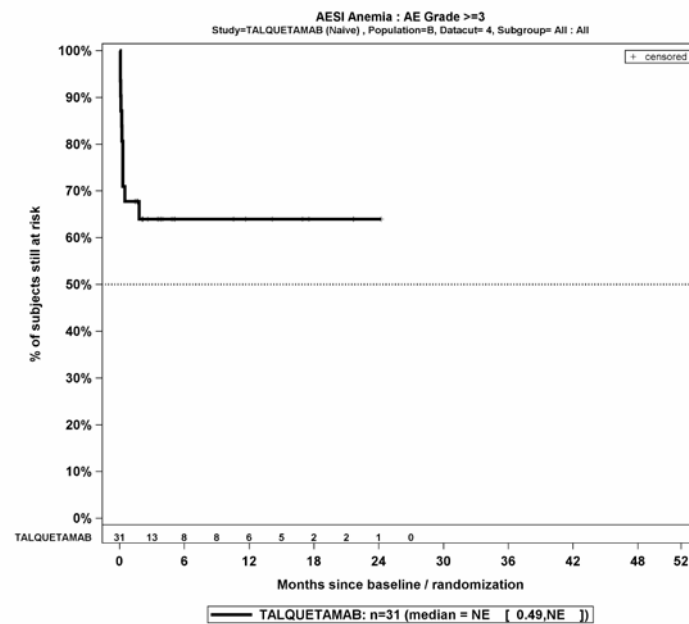
Abbildung 4-199, Abbildung 4-200, Abbildung 4-201 und Abbildung 4-202 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Anämie – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumentTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

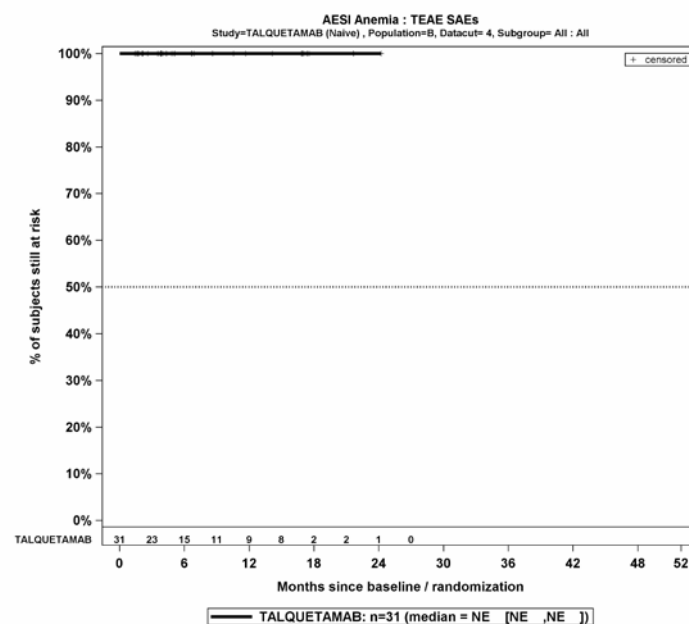
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Anämie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

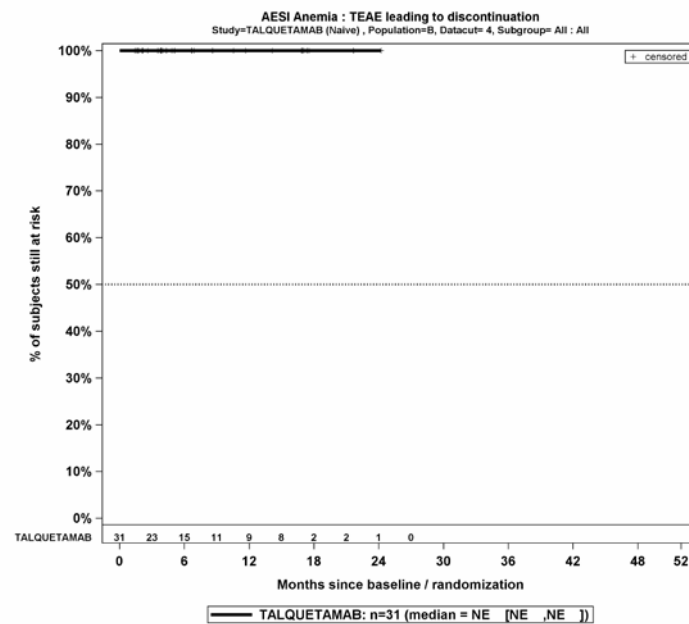
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Anämie – RP2D TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Anämie – RP2D TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Anämie – RP2D TCRDT vortherapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

NeutropenieTabelle 4-159: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Neutropenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Neutropenie	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	91/288 (31,6%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	76/288 (26,4%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neutropenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 91 Ereignisse (31,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

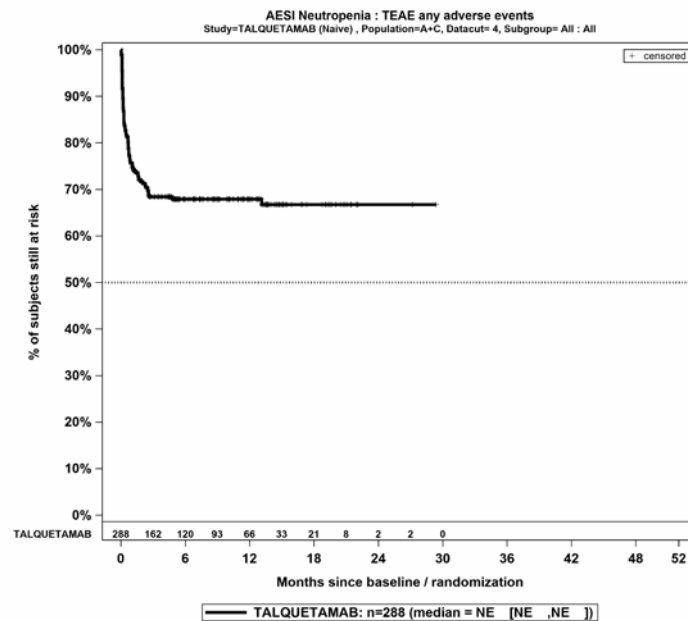
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neutropenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 76 Ereignisse (26,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neutropenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neutropenie – RP2D nicht-*

TCRDT vorththerapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

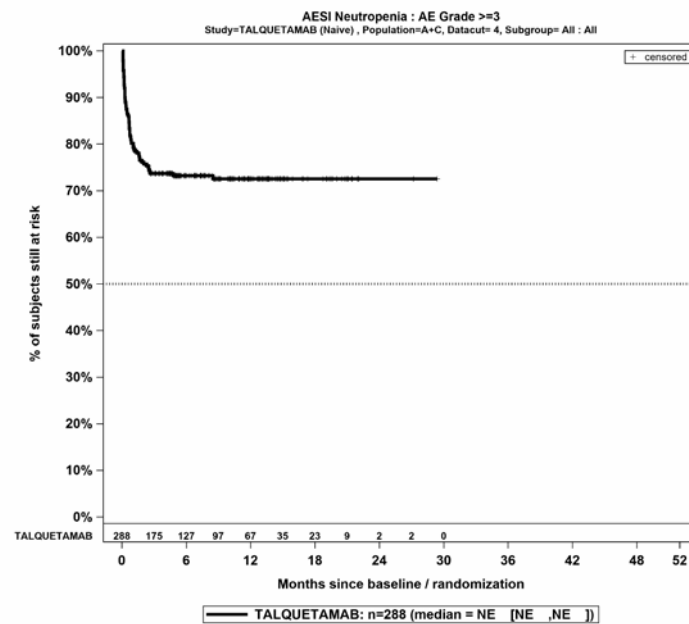
Abbildung 4-203, Abbildung 4-204, Abbildung 4-205 und Abbildung 4-206 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Neutropenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

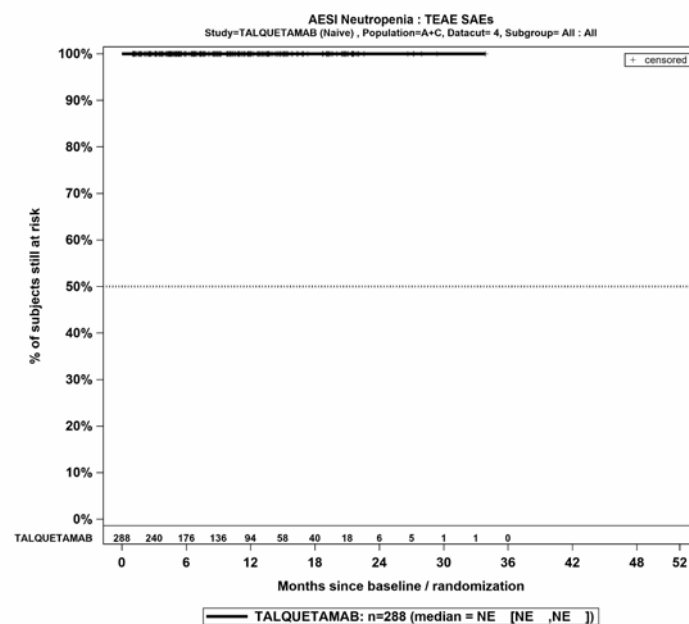
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neutropenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

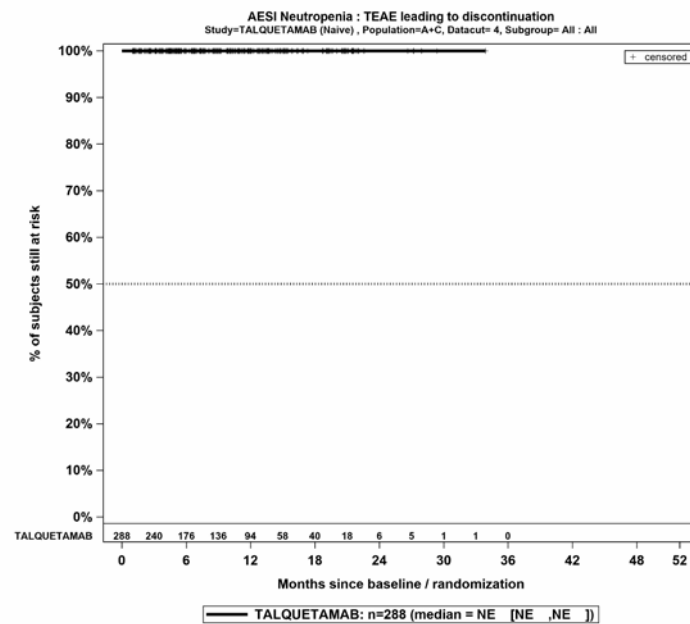
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neutropenie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neutropenie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Neutropenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-160: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Neutropenie</i>	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	18/31 (58,1%)	1,71 [0,26; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	17/31 (54,8%)	2,27 [0,26; NA]
Schwerwiegende UE	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

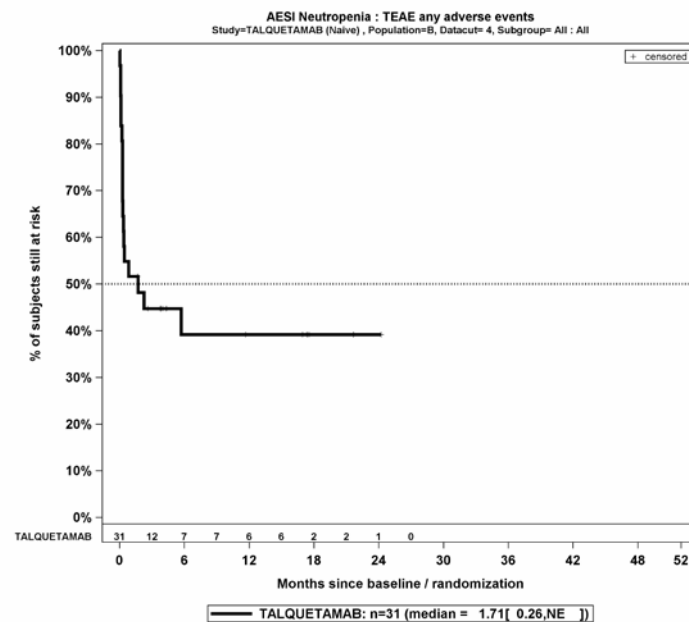
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (58,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,71 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (54,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,27 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (6,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

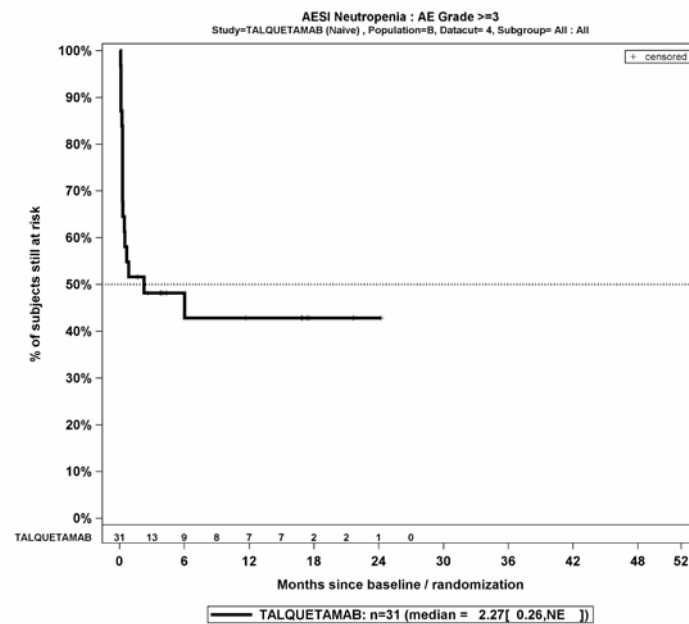
Abbildung 4-207, Abbildung 4-208, Abbildung 4-209 und Abbildung 4-210 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

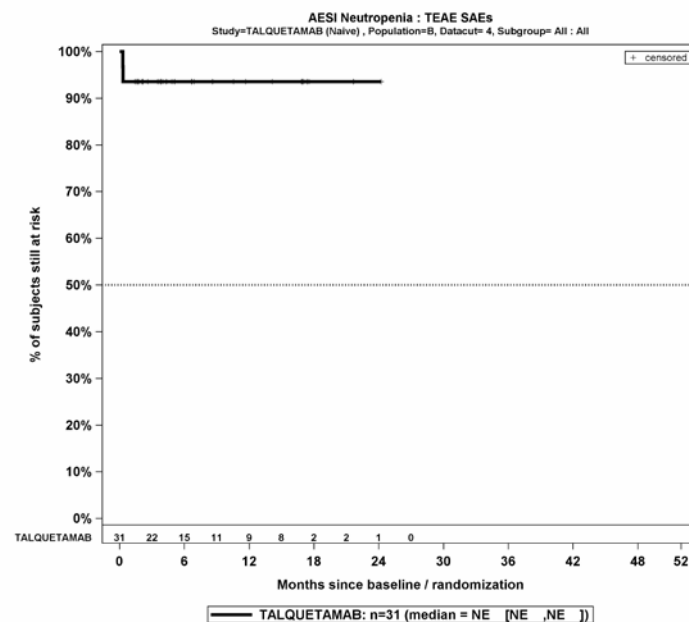
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

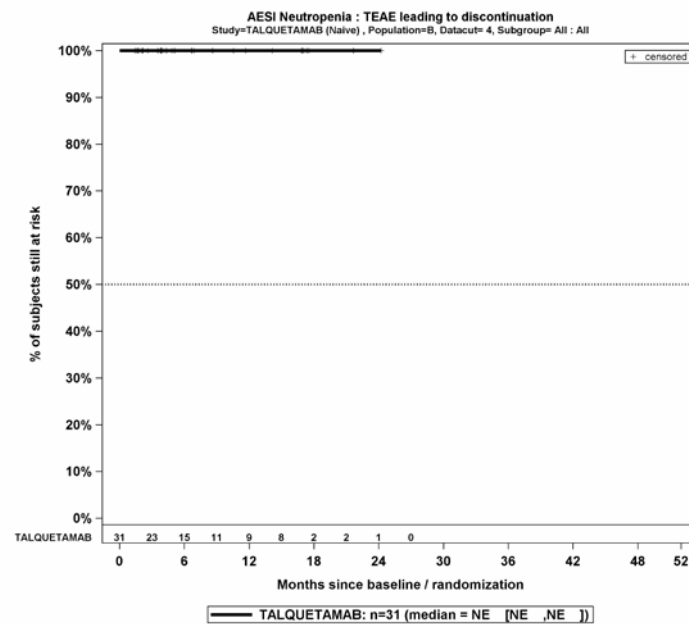
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Thrombozytopenie

Tabelle 4-161: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	82/288 (28,5%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	56/288 (19,4%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	3/288 (1,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Thrombozytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 82 Ereignisse (28,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

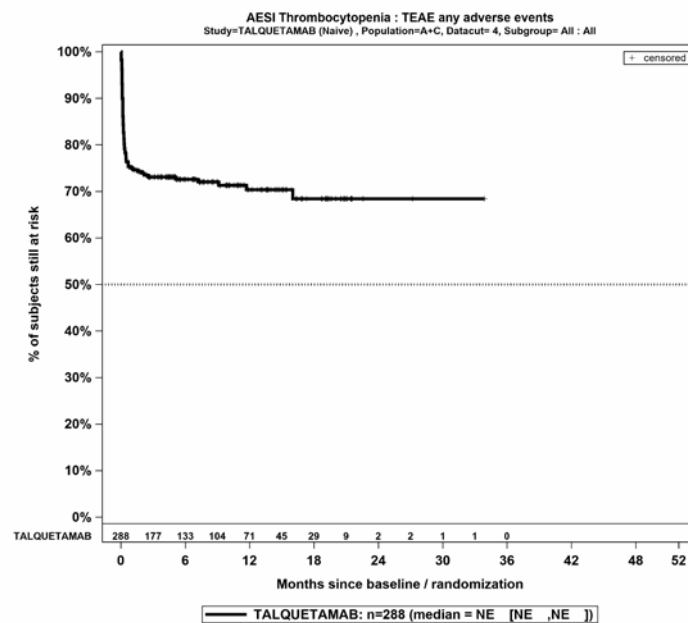
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Thrombozytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 56 Ereignisse (19,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Thrombozytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (1,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Thrombozytopenie – RP2D*

nicht-TCRDT vorththerapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

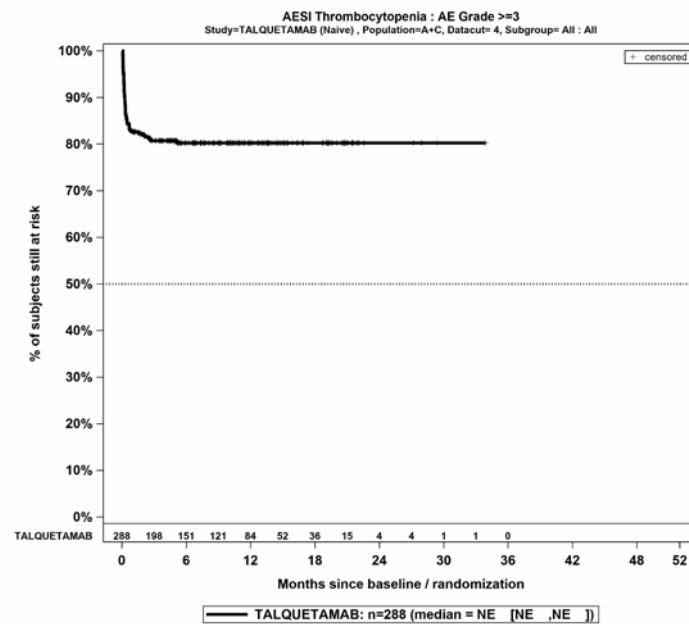
Abbildung 4-211, Abbildung 4-212, Abbildung 4-213 und Abbildung 4-214 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

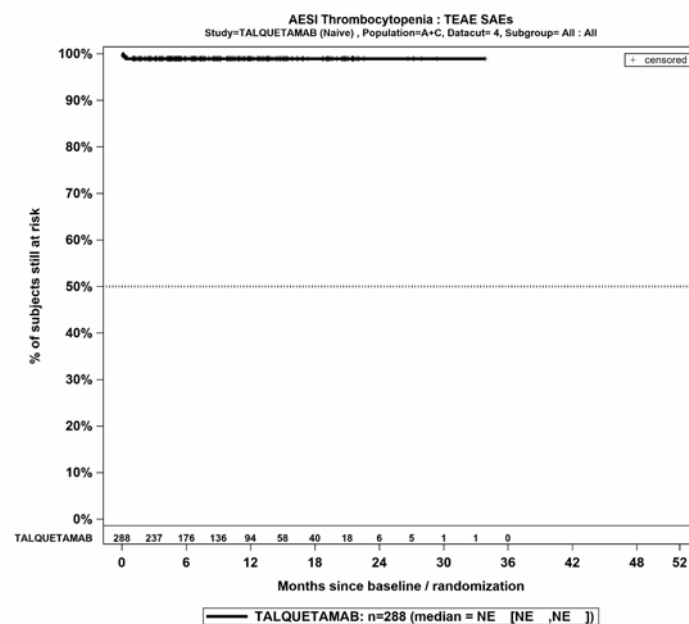
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Thrombozytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

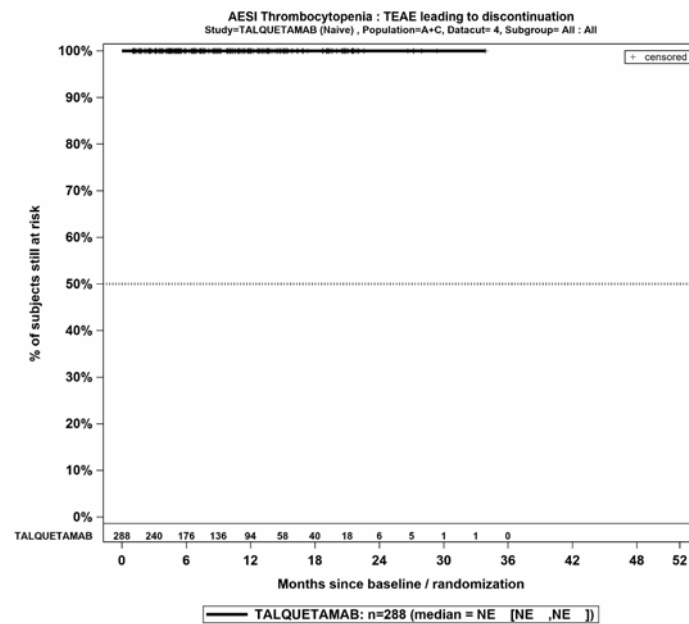
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Thrombozytopenie – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Thrombozytopenie – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Thrombozytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-162: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Thrombozytopenie</i>	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	12/31 (38,7%)	NA [0,16; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	10/31 (32,3%)	NA [0,33; NA]
Schwerwiegende UE	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

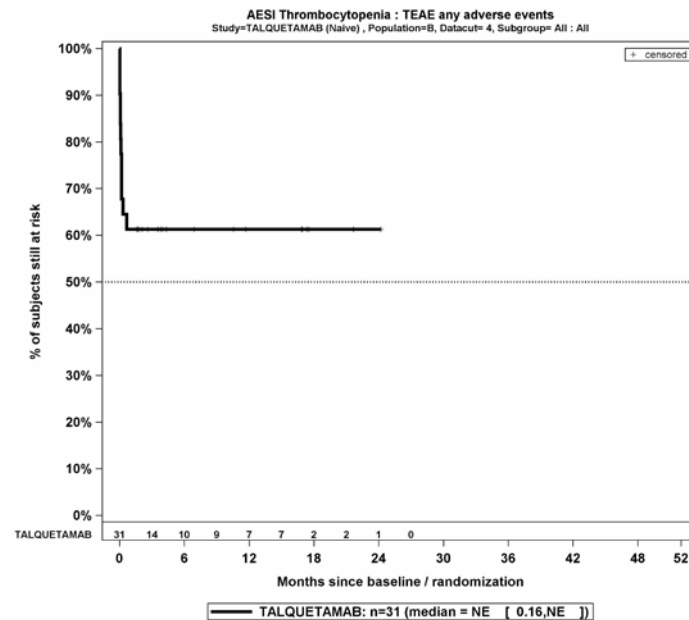
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (38,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (32,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

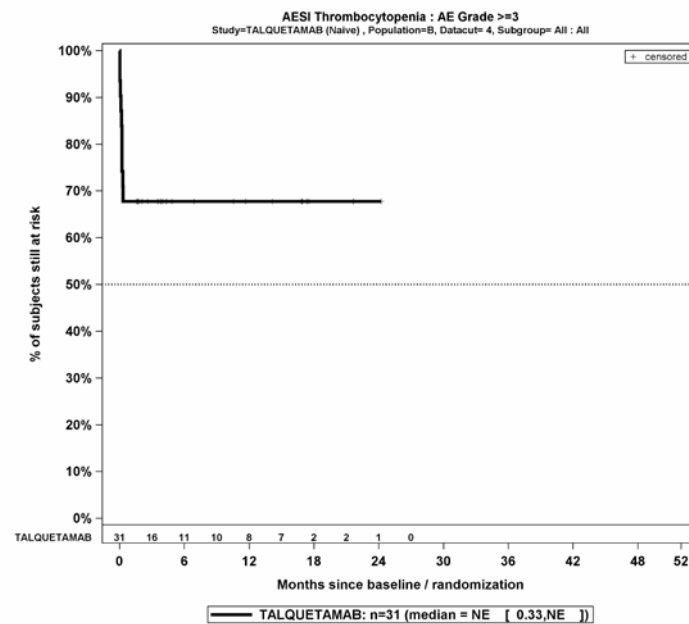
Abbildung 4-215, Abbildung 4-216, Abbildung 4-217 und Abbildung 4-218 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

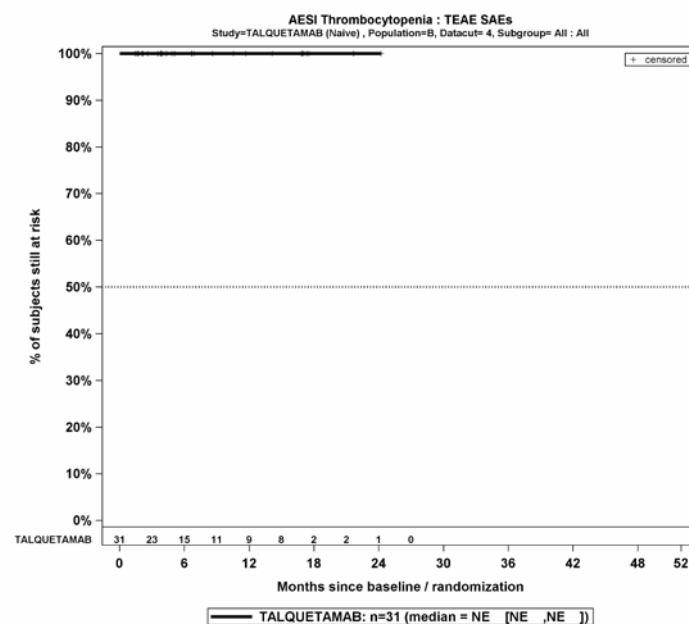
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

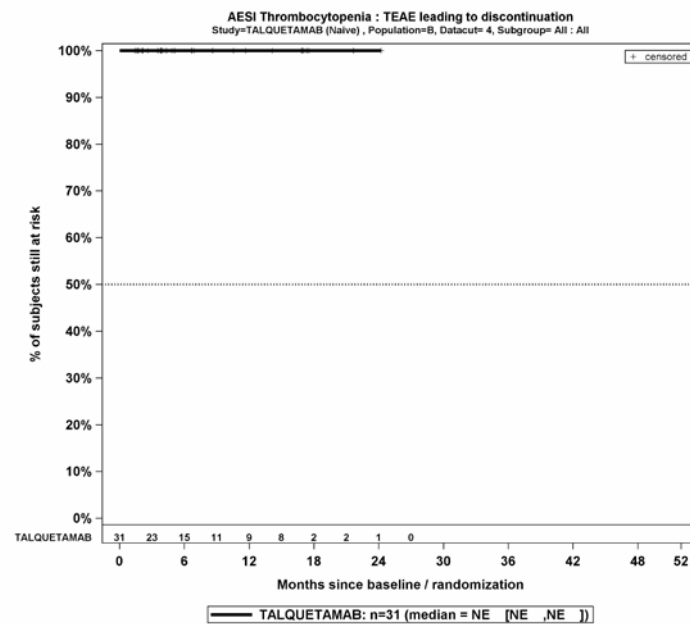
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Lymphopenie

Tabelle 4-163: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Lymphopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Lymphopenie</i>	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	82/288 (28,5%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	76/288 (26,4%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Lymphopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 82 Ereignisse (28,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

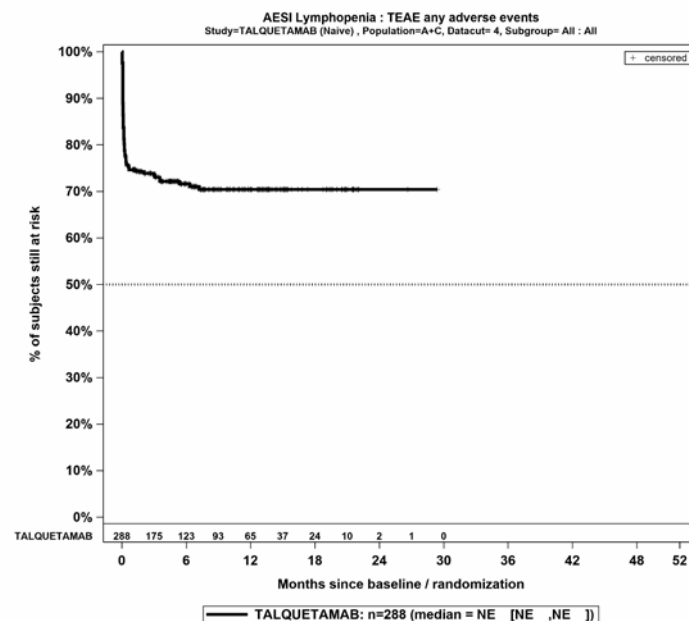
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Lymphopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 76 Ereignisse (26,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Lymphopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Lymphopenie – RP2D*

nicht-TCRDT vorththerapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

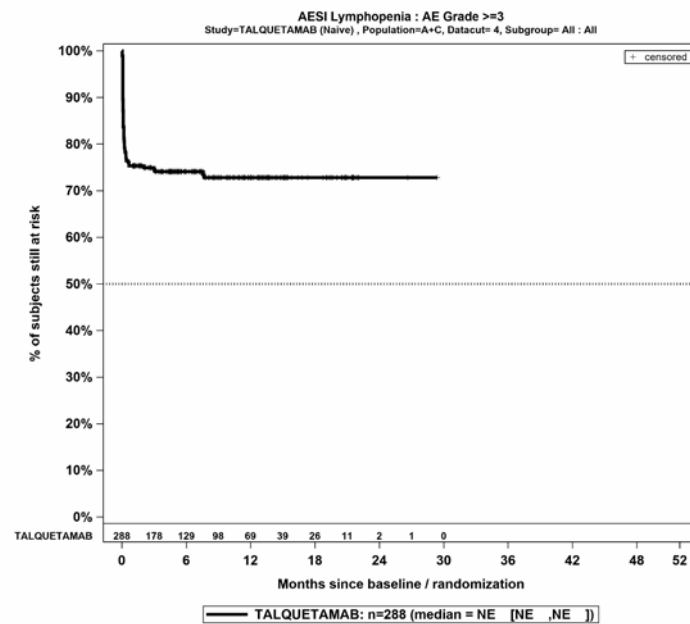
Abbildung 4-219, Abbildung 4-220, Abbildung 4-221 und Abbildung 4-222 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Lymphopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

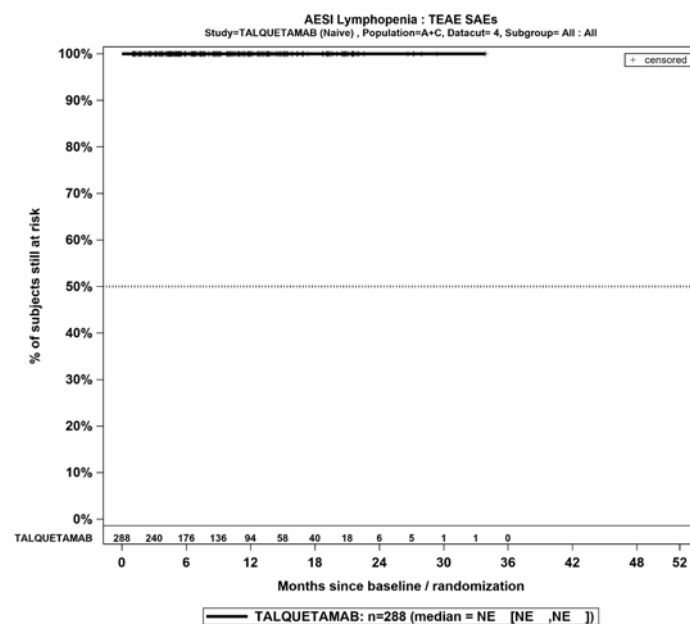
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Lymphopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

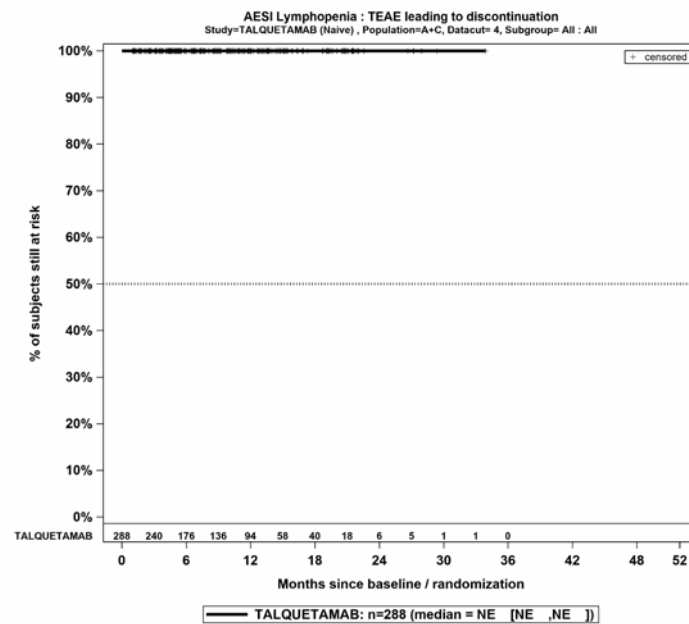
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Lymphopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Lymphopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Lymphopenie – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-164: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Lymphopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Lymphopenie</i>	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

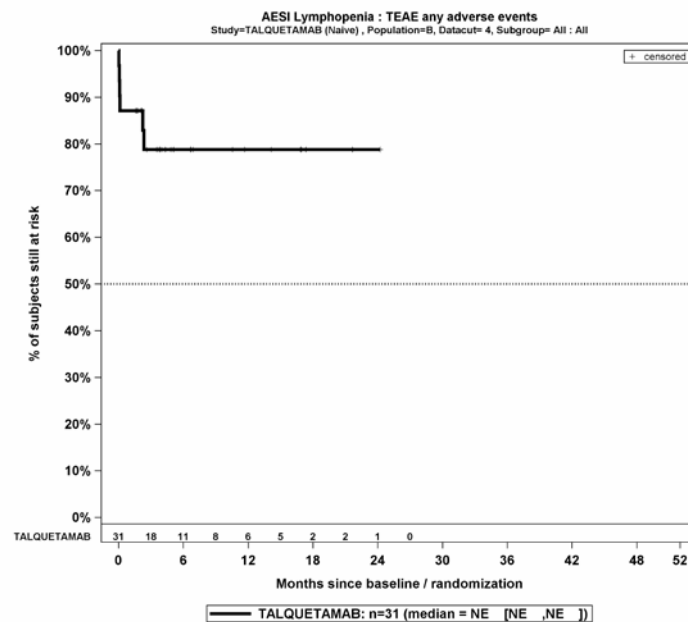
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Lymphopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (19,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Lymphopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (16,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Lymphopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Lymphopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

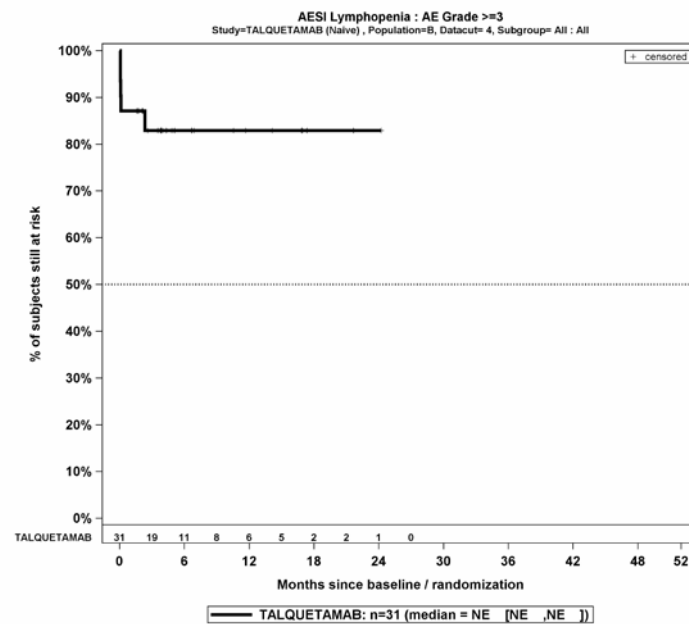
Abbildung 4-223, Abbildung 4-224, Abbildung 4-225 und Abbildung 4-226 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Lymphopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

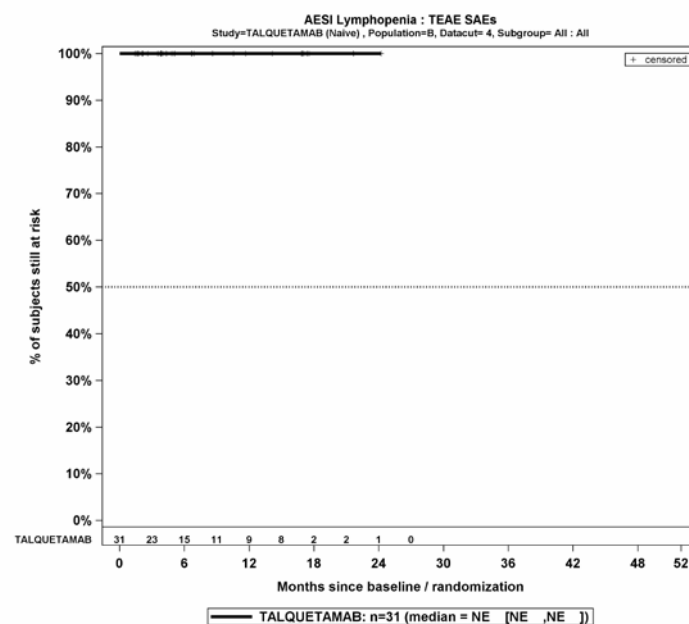
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Lymphopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

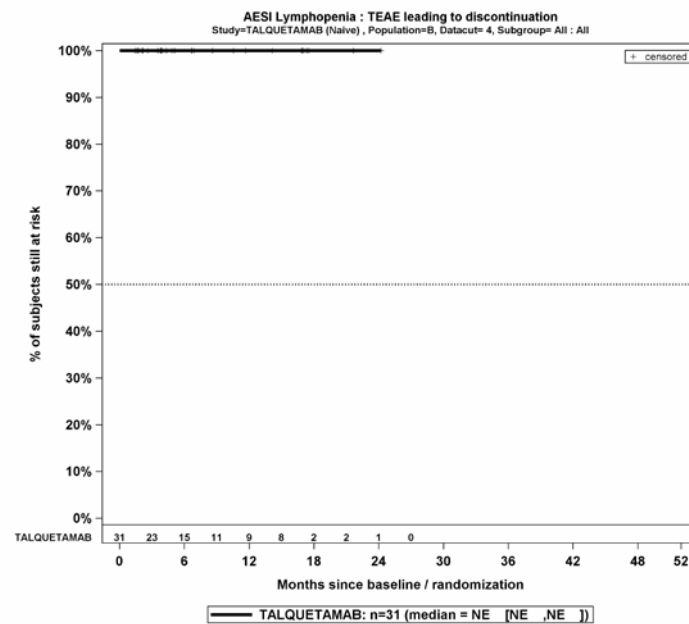
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Lymphopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Lymphopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Lymphopenie – RP2D TCRDT vorthera*piert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Infektionen

Tabelle 4-165: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Infektionen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Infektionen</i>	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	180/288 (62,5%)	4,53 [3,52; 5,75]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	54/288 (18,8%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	50/288 (17,4%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	2/288 (0,7%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Infektionen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 180 Ereignisse (62,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,53 Monate.

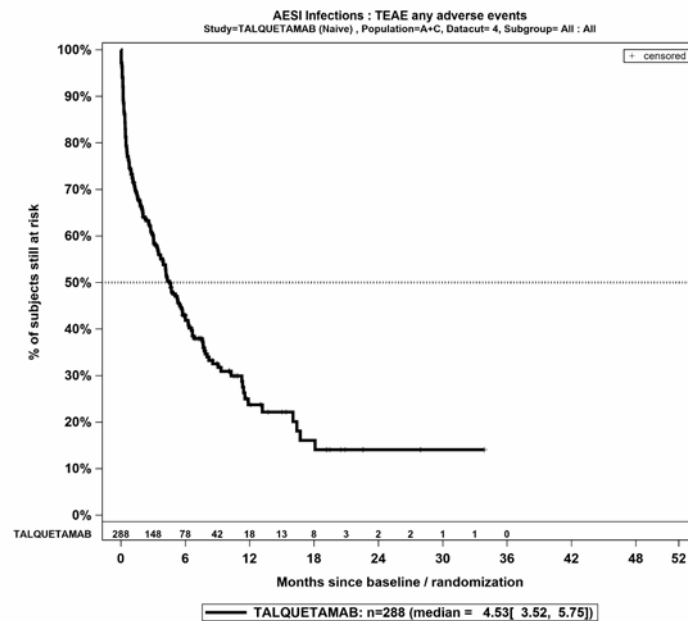
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Infektionen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 54 Ereignisse (18,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Infektionen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 50 Ereignisse (17,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Infektionen – RP2D nicht-*

TCRDT vorththerapiert im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

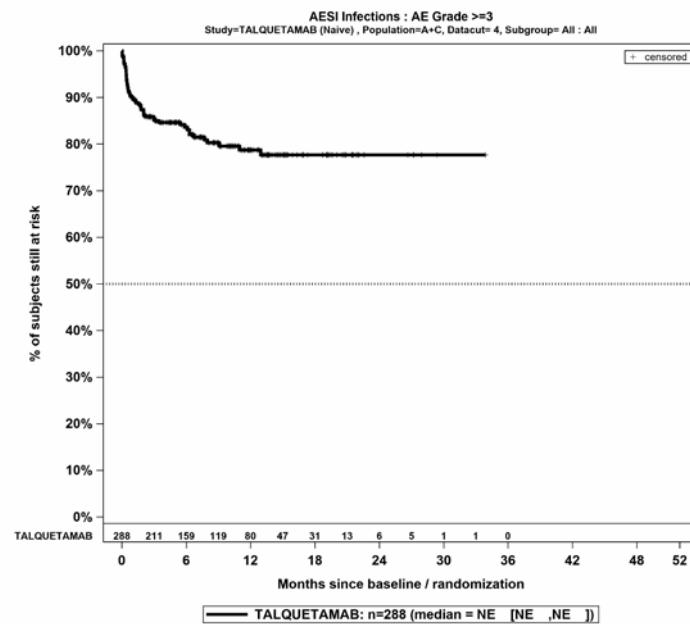
Abbildung 4-227, Abbildung 4-228, Abbildung 4-229 und Abbildung 4-230 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Infektionen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

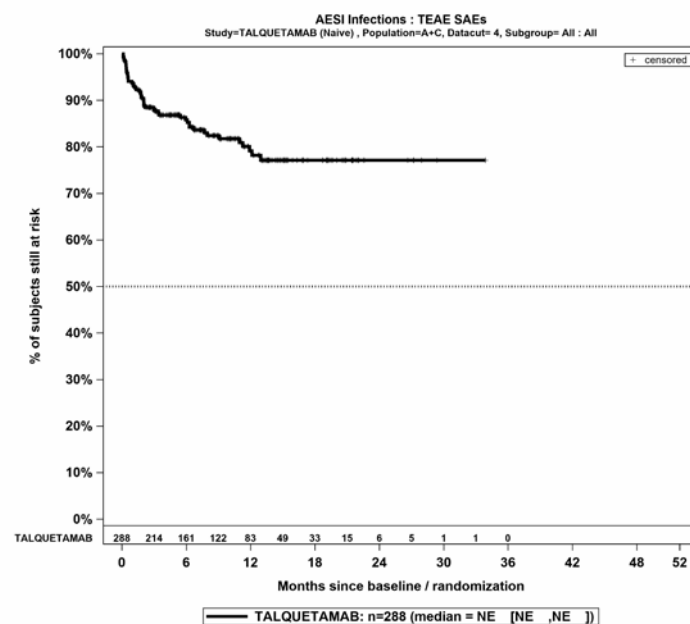
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Infektionen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

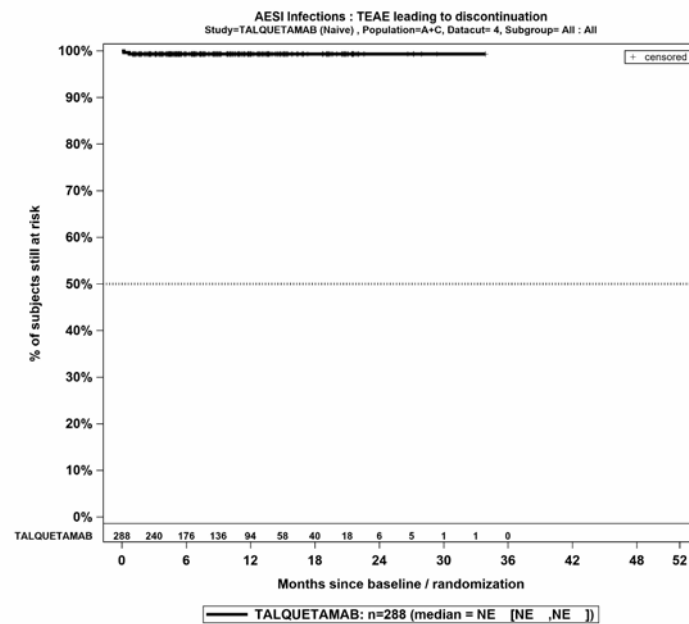
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Infektionen – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Infektionen – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Infektionen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-166: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Infektionen – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Infektionen	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	22/31 (71,0%)	1,81 [0,69; 5,39]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	8/31 (25,8%)	NA [7,16; NA]
Schwerwiegende UE	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

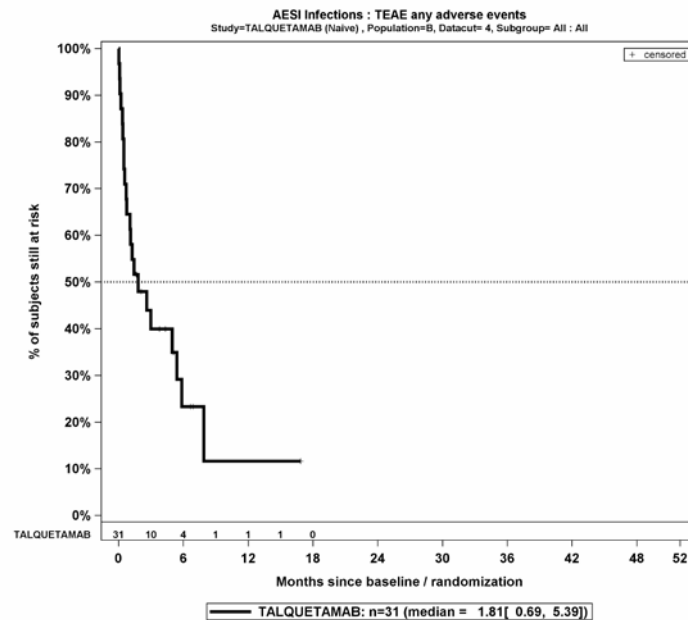
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Infektionen – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 22 Ereignisse (71,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,81 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Infektionen – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (25,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Infektionen – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (16,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Infektionen – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

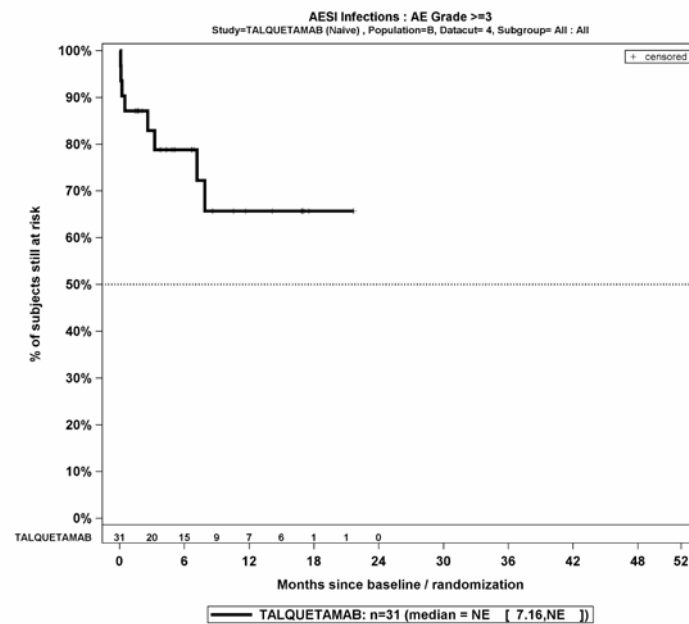
Abbildung 4-231, Abbildung 4-232, Abbildung 4-233 und Abbildung 4-234 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Infektionen – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

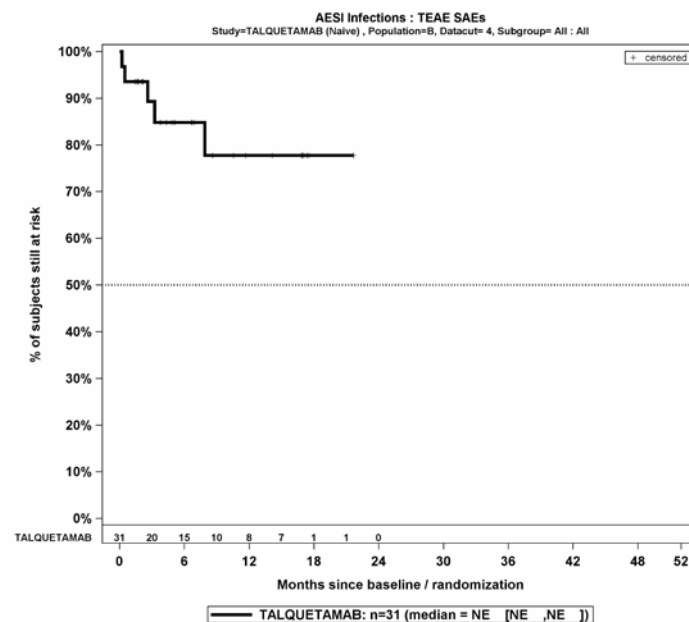
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Infektionen – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

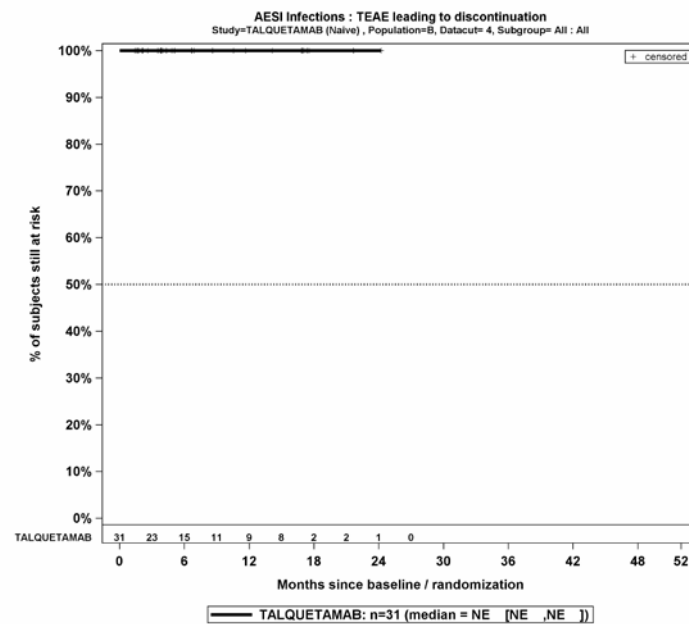
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Infektionen – RP2D TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Infektionen – RP2D TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Infektionen – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen

Tabelle 4-167: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	3/288 (1,0%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (1,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

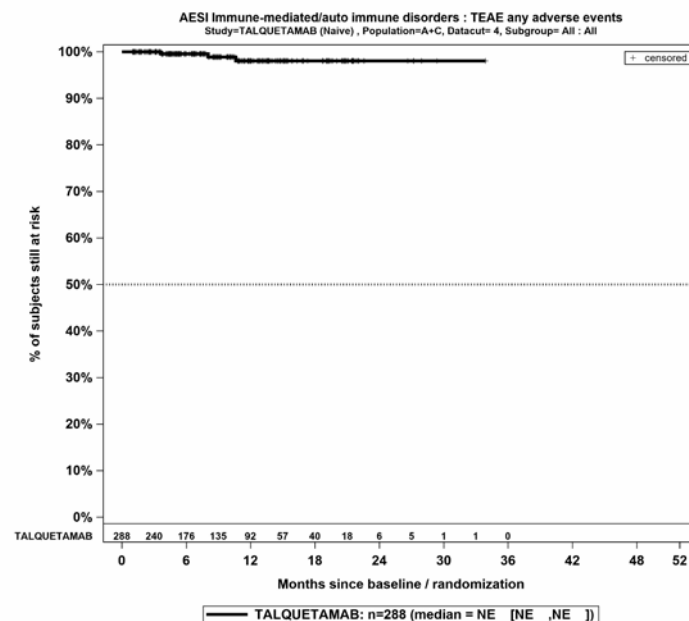
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Immunvermittelte*

Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

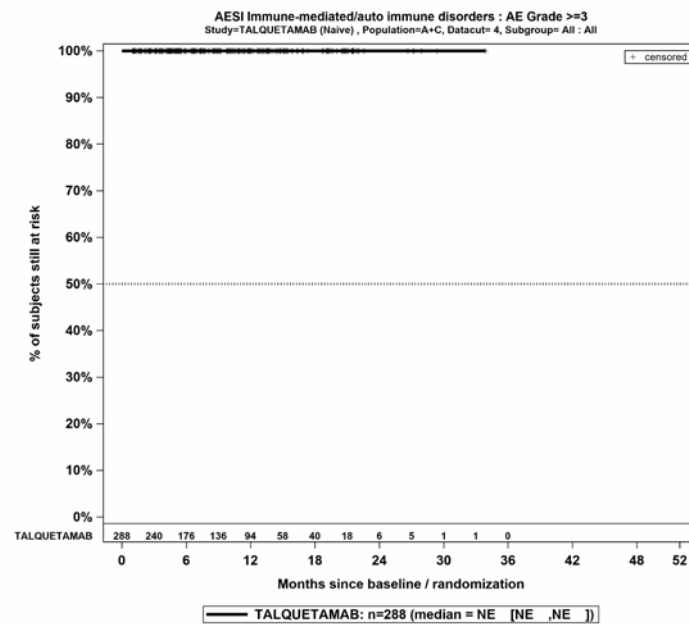
Abbildung 4-235, Abbildung 4-236, Abbildung 4-237 und Abbildung 4-238 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

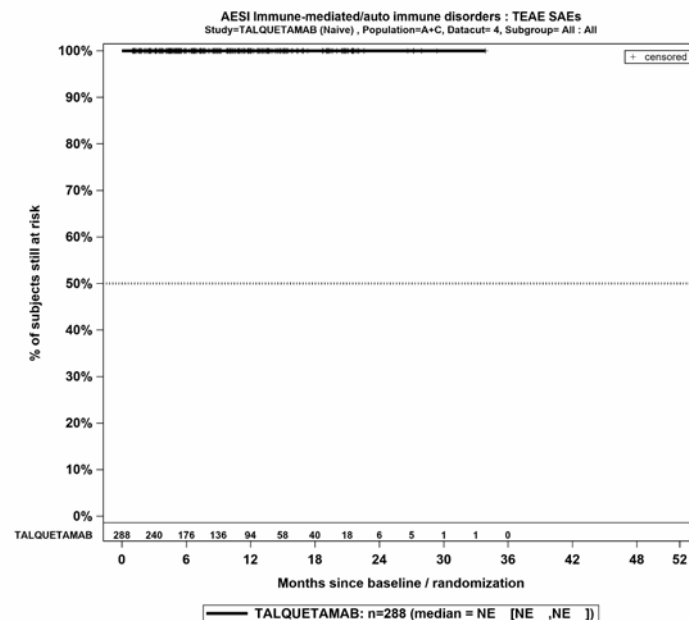
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

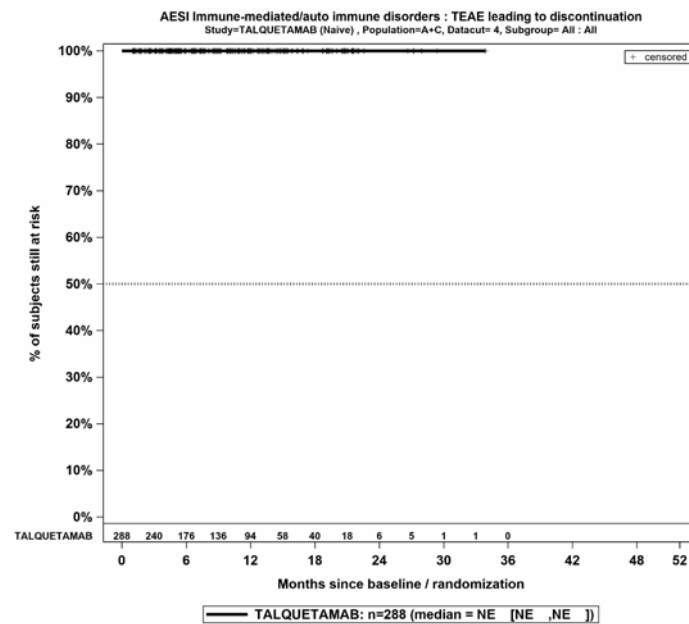
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-168: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (3,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

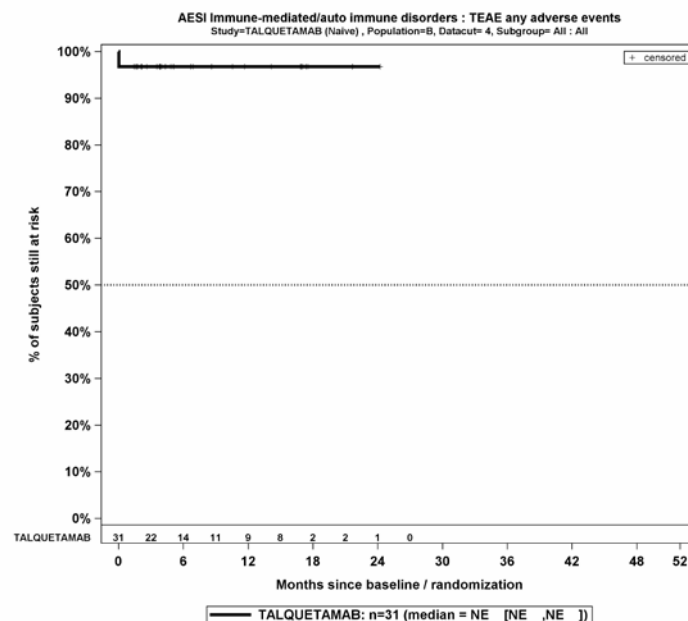
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Immunvermittelte*

Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D TCRDT vorththerapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

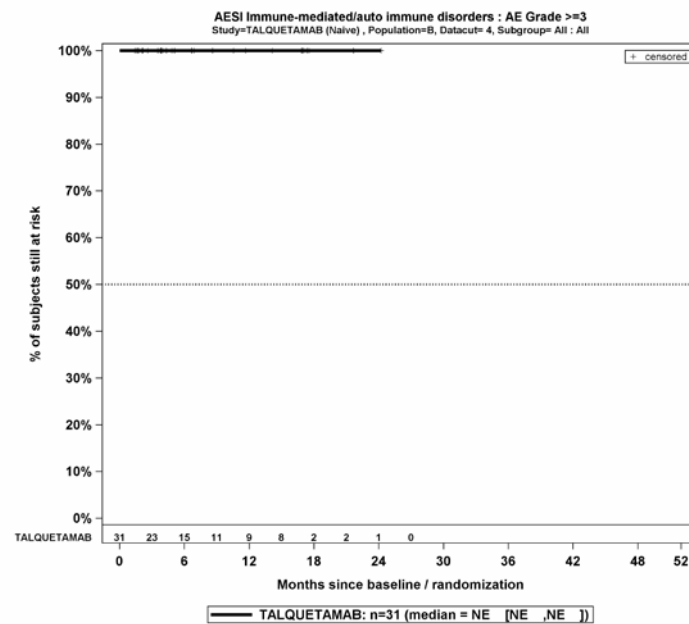
Abbildung 4-239, Abbildung 4-240, Abbildung 4-241 und Abbildung 4-242 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

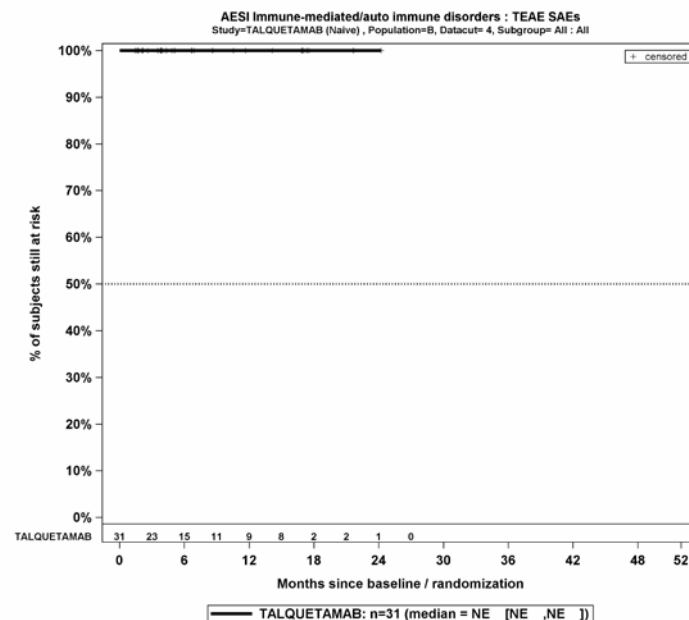
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

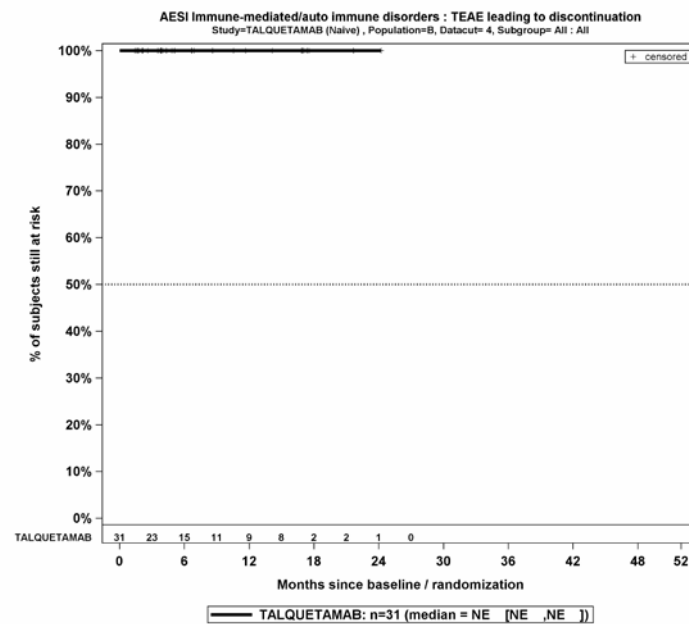
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tumorlysesyndrom

Tabelle 4-169: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

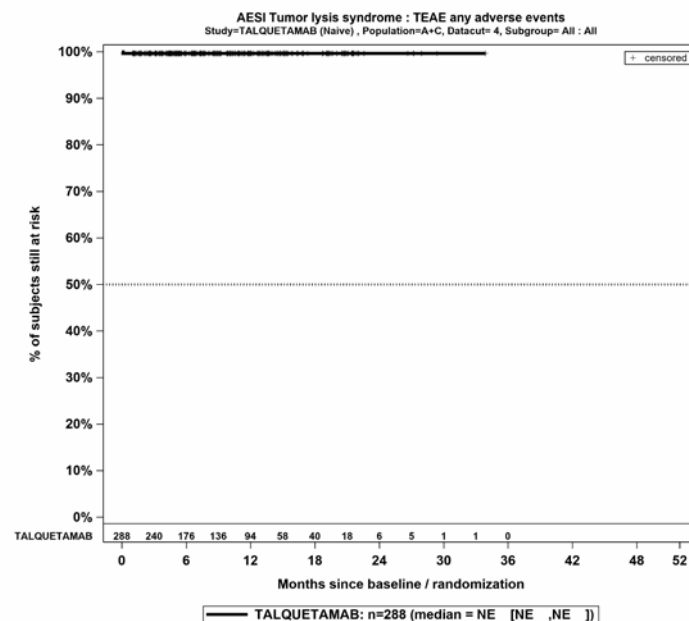
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Tumorlysesyndrom – RP2D*

nicht-TCRDT vorththerapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

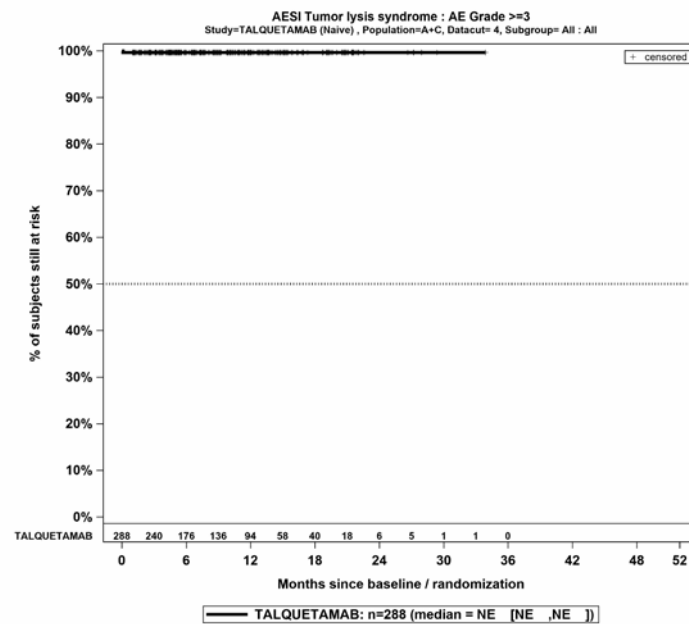
Abbildung 4-243, Abbildung 4-244, Abbildung 4-245 und Abbildung 4-246 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

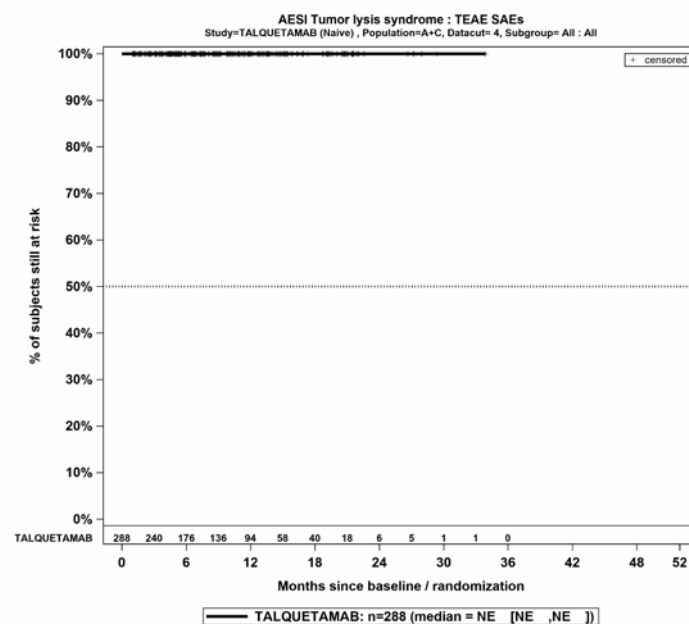
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-170: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Tumorlysesyndrom</i>	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

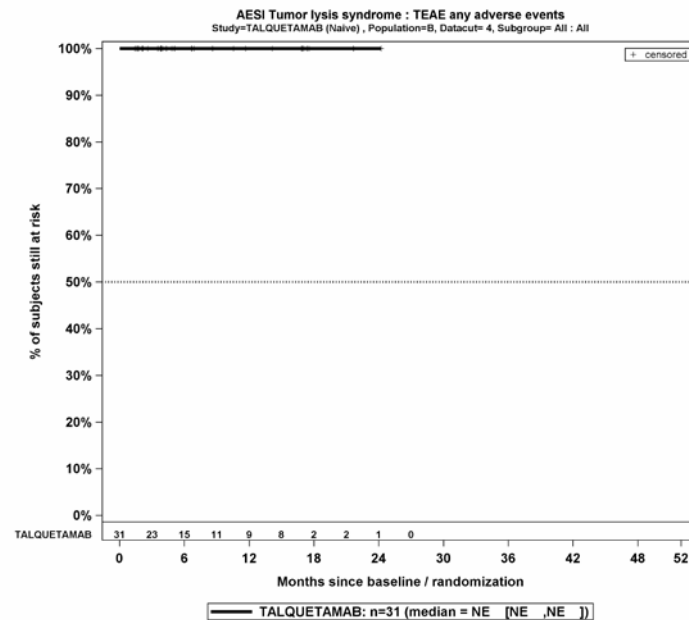
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Tumorlysesyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Tumorlysesyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Tumorlysesyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Tumorlysesyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

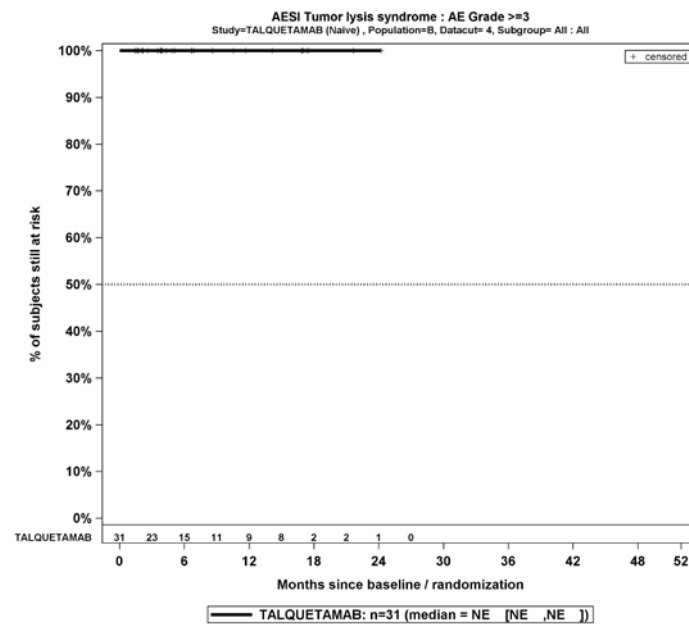
Abbildung 4-247, Abbildung 4-248, Abbildung 4-249 und Abbildung 4-250 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom – RP2D TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

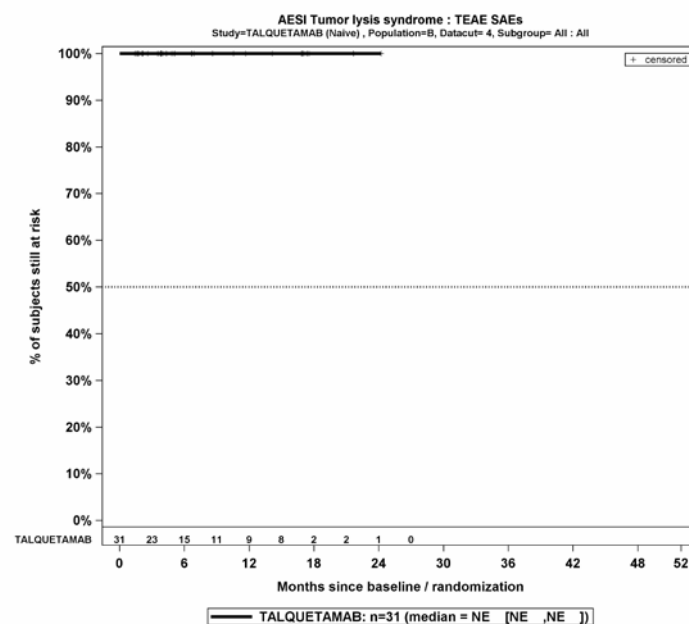
Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Tumorlysesyndrom – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

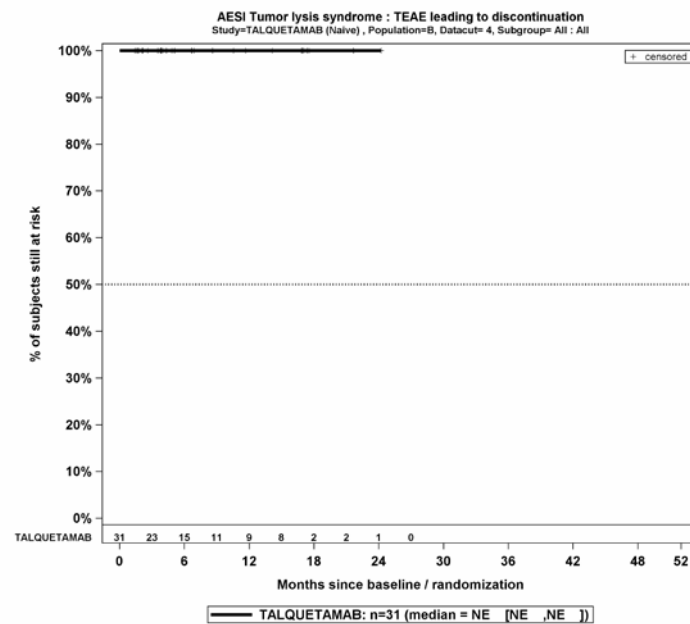
Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Tumorlysesyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Tumorlysesyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Tumorlysesyndrom – RP2D TCRDT vorthapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Toxizität der Haut

Tabelle 4-171: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Toxizität der Haut – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Toxizität der Haut</i>	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	186/288 (64,6%)	1,15 [0,95; 1,38]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	3/288 (1,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Toxizität der Haut – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 186 Ereignisse (64,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,15 Monate.

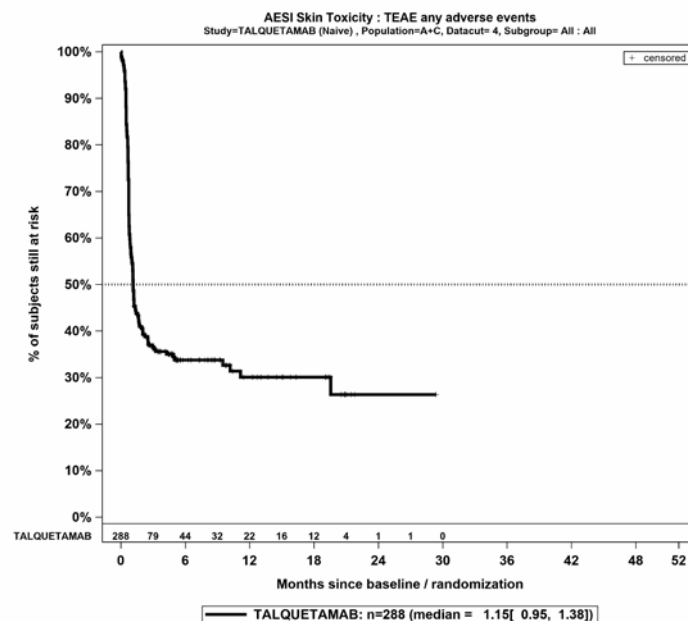
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Toxizität der Haut – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Toxizität der Haut – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Toxizität der Haut – RP2D*

nicht-TCRDT vorththerapiert im Behandlungsarm 3 Ereignisse (1,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

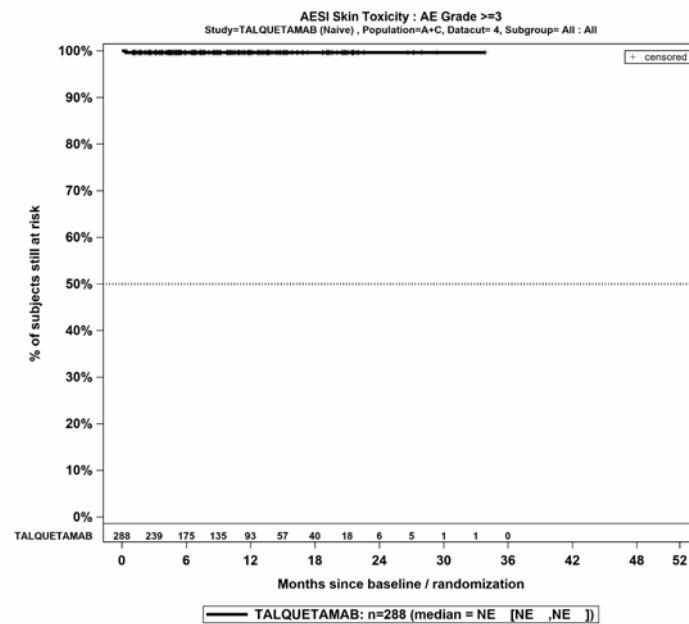
Abbildung 4-251, Abbildung 4-252, Abbildung 4-253 und Abbildung 4-254 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Toxizität der Haut – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

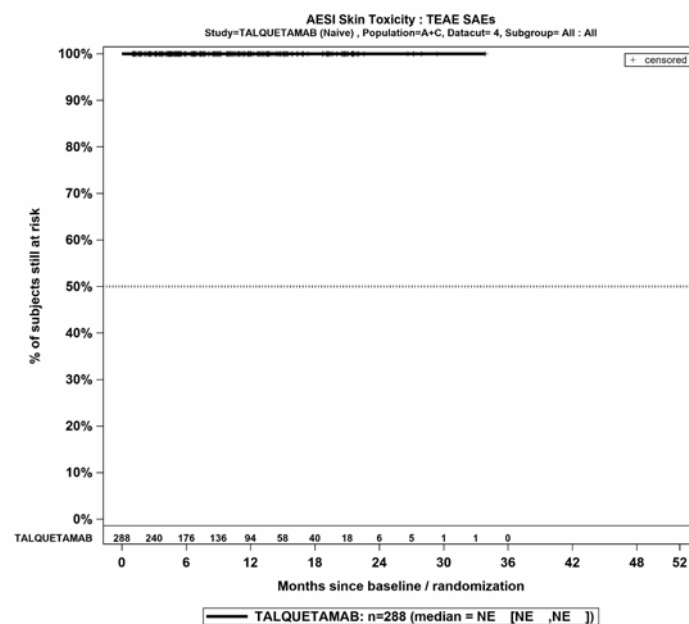
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Toxizität der Haut – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

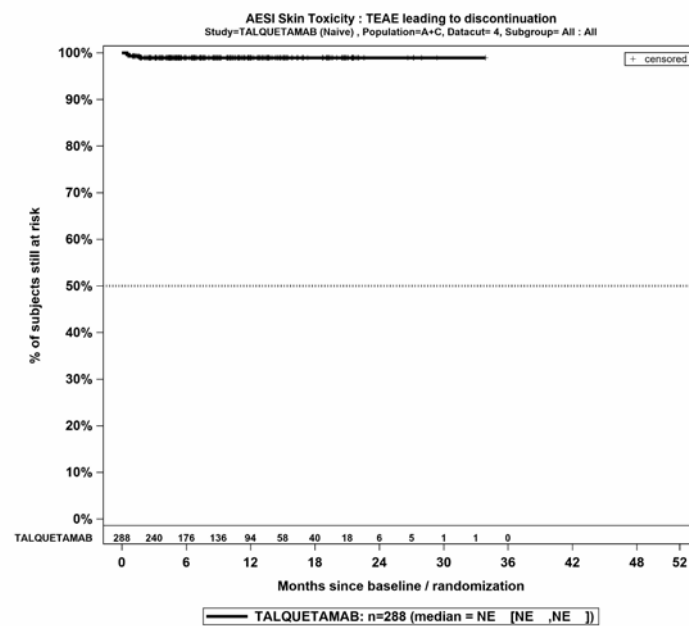
Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Toxizität der Haut – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Toxizität der Haut – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Toxizität der Haut – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-172: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Toxizität der Haut – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Toxizität der Haut</i>	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	21/31 (67,7%)	1,02 [0,69; 5,32]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

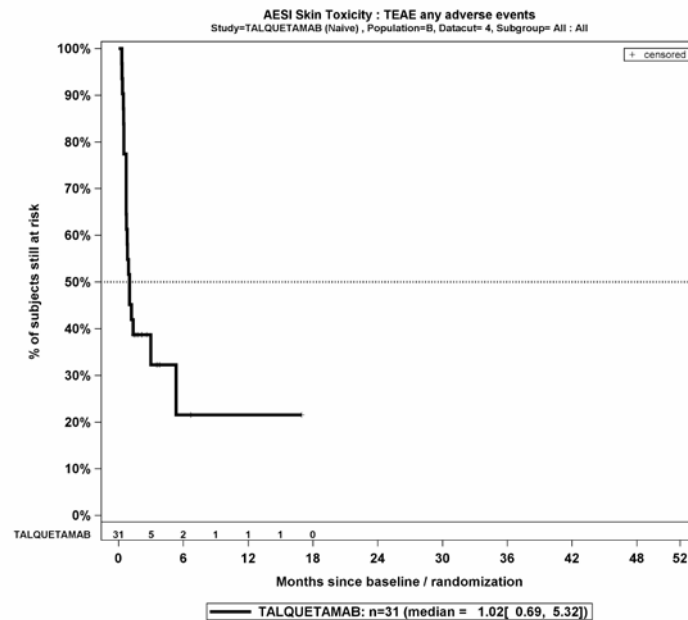
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Toxizität der Haut – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (67,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,02 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Toxizität der Haut – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Toxizität der Haut – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Toxizität der Haut – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

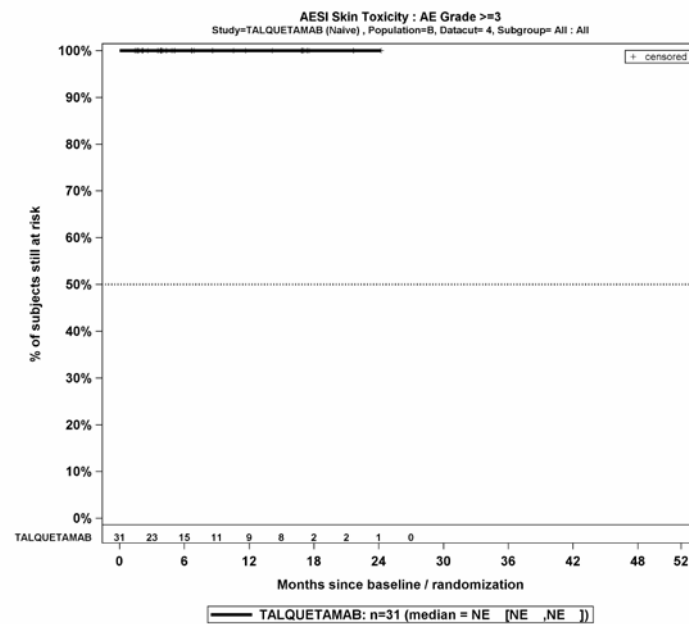
Abbildung 4-255, Abbildung 4-256, Abbildung 4-257 und Abbildung 4-258 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Toxizität der Haut – RP2D TCRDT vorthherapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

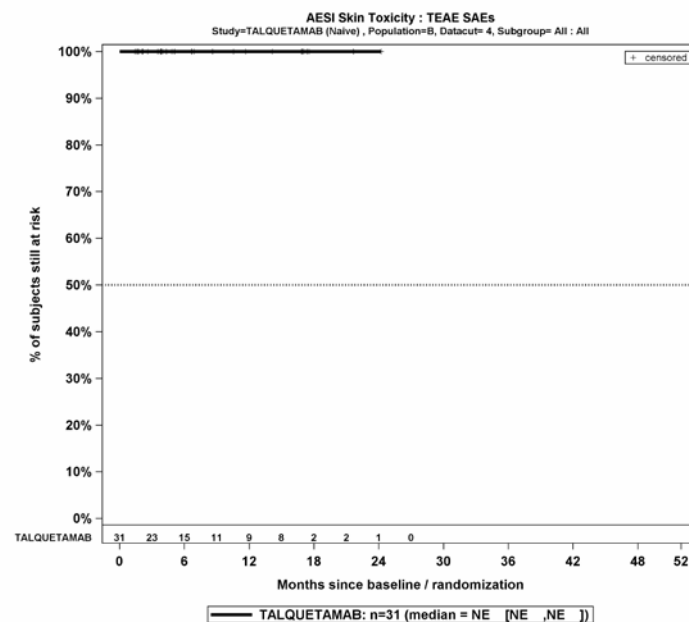
Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Toxizität der Haut – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

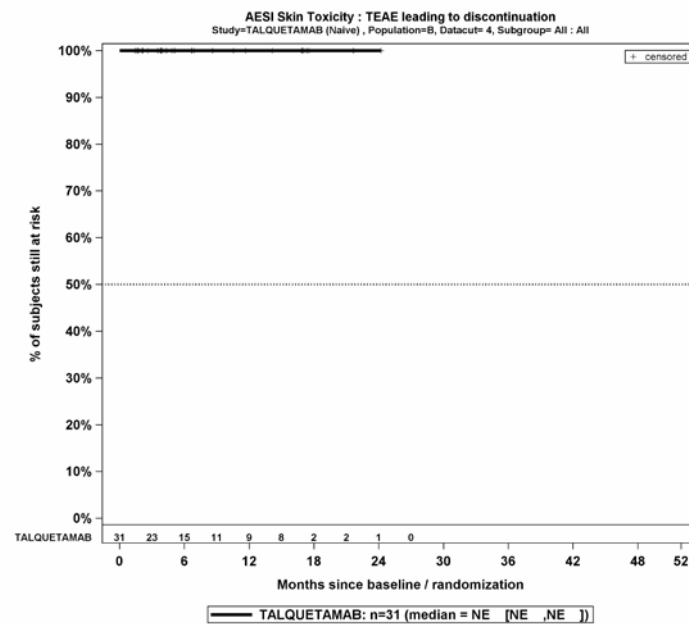
Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Toxizität der Haut – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Toxizität der Haut – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Toxizität der Haut – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Orale ToxizitätTabelle 4-173: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Orale Toxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Orale Toxizität	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	206/288 (71,5%)	0,72 [0,62; 0,92]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	2/288 (0,7%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Orale Toxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 206 Ereignisse (71,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,72 Monate.

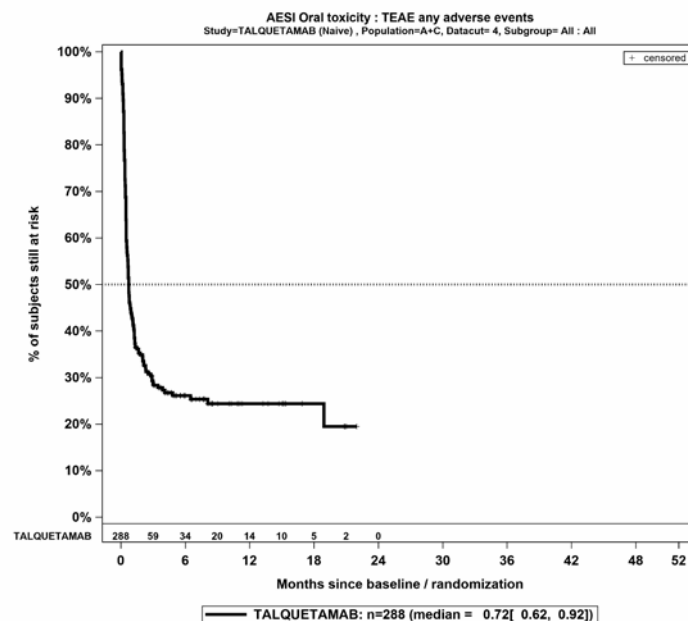
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Orale Toxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Orale Toxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Orale Toxizität – RP2D*

nicht-TCRDT vorththerapiert im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

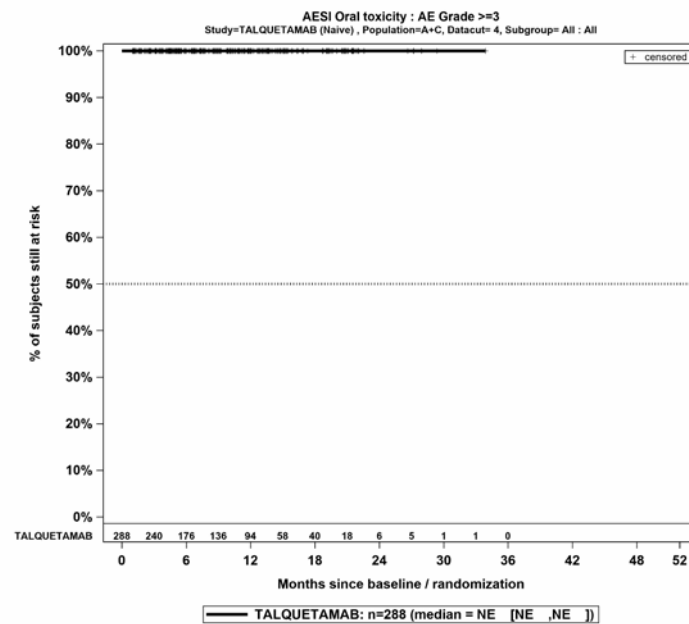
Abbildung 4-259, Abbildung 4-260, Abbildung 4-261 und Abbildung 4-262 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Orale Toxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

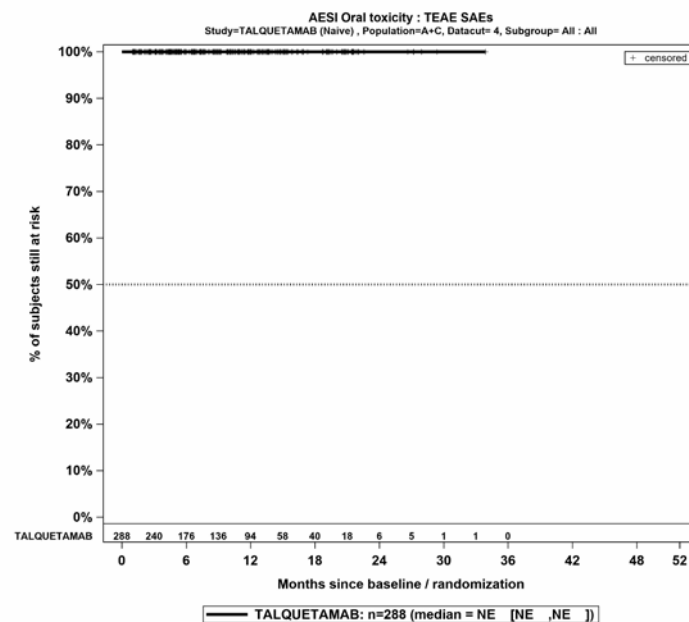
Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Orale Toxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

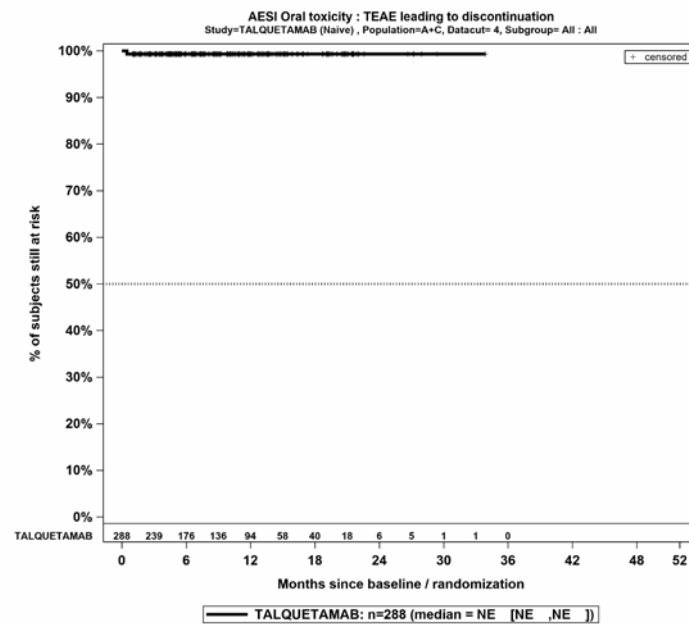
Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Orale Toxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Orale Toxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Orale Toxizität – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-174: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Orale Toxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Orale Toxizität	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	24/31 (77,4%)	0,59 [0,39; 2,04]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

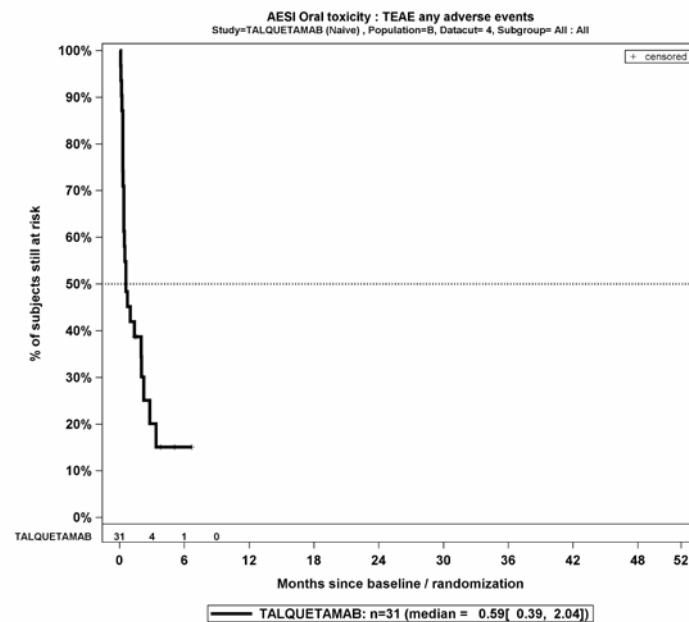
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Orale Toxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (77,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,59 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Orale Toxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Orale Toxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Orale Toxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

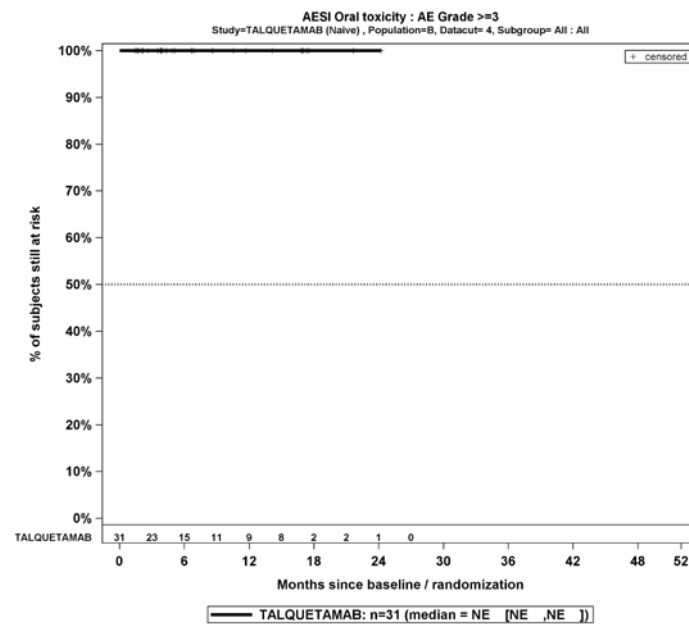
Abbildung 4-263, Abbildung 4-264, Abbildung 4-265 und Abbildung 4-266 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Orale Toxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

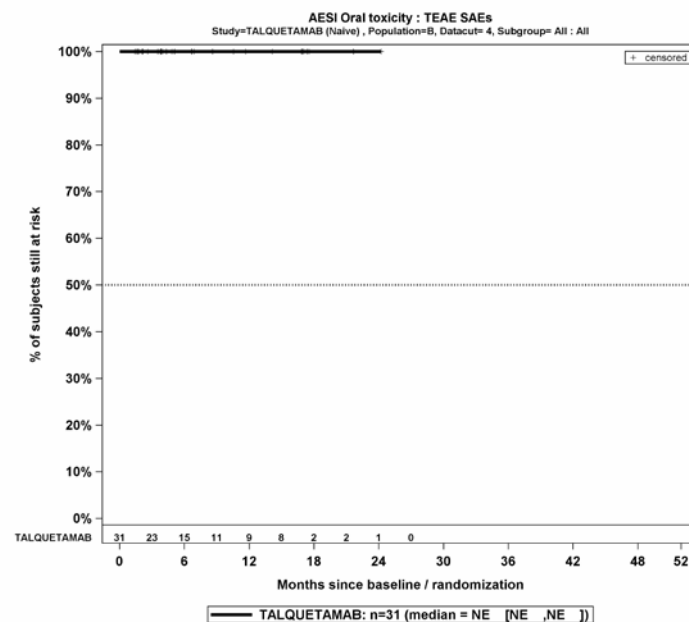
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Orale Toxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

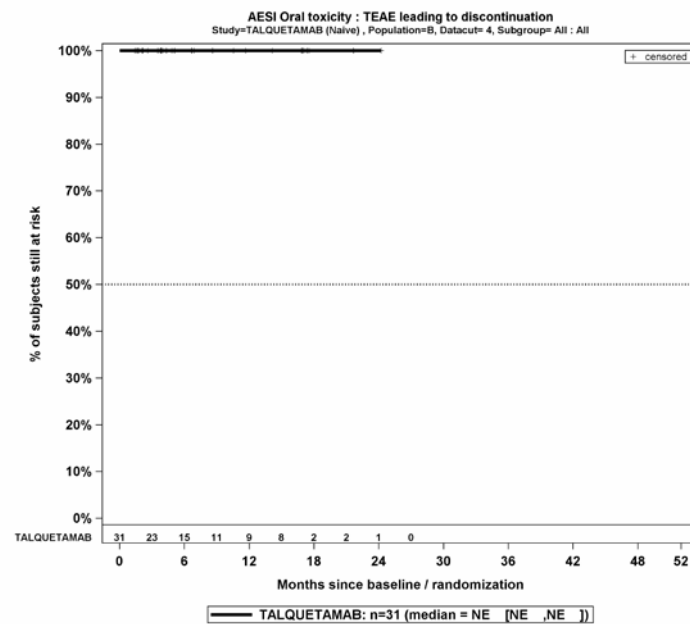
Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Orale Toxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Orale Toxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Orale Toxizität – RP2D TCRDT vortherapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

NageltoxizitätTabelle 4-175: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Nageltoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Nageltoxizität</i>	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	156/288 (54,2%)	3,91 [3,02; 4,86]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Nageltoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 156 Ereignisse (54,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,91 Monate.

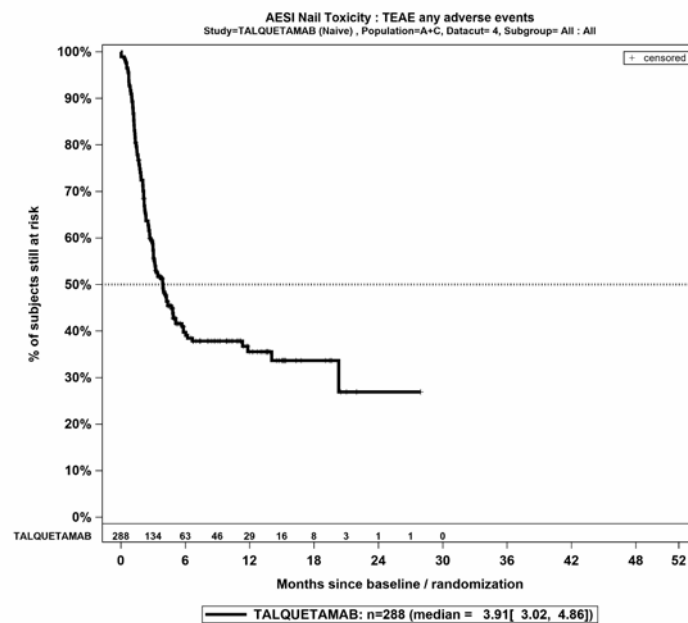
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Nageltoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Nageltoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Nageltoxizität – RP2D*

nicht-TCRDT vorththerapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

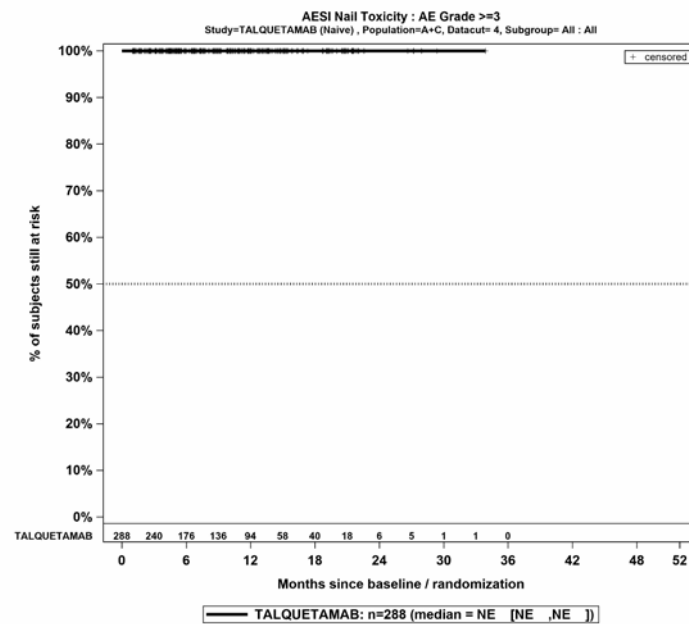
Abbildung 4-267, Abbildung 4-268, Abbildung 4-269 und Abbildung 4-270 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Nageltoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

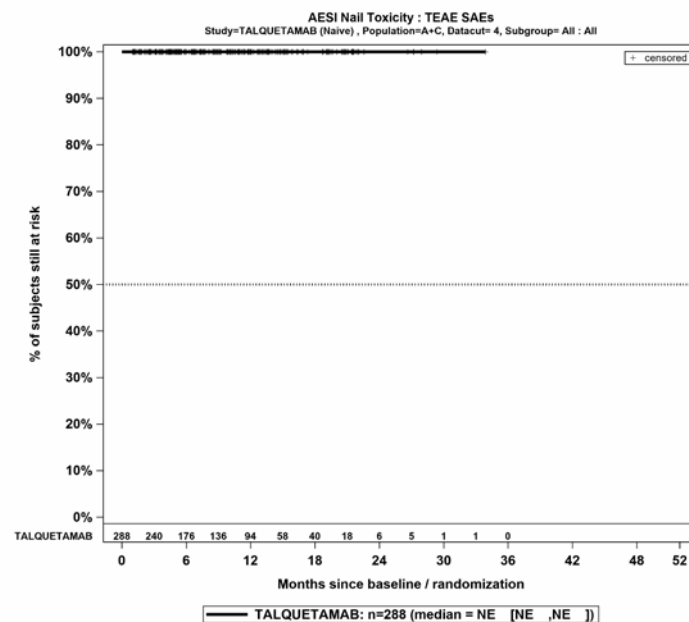
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Nageltoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

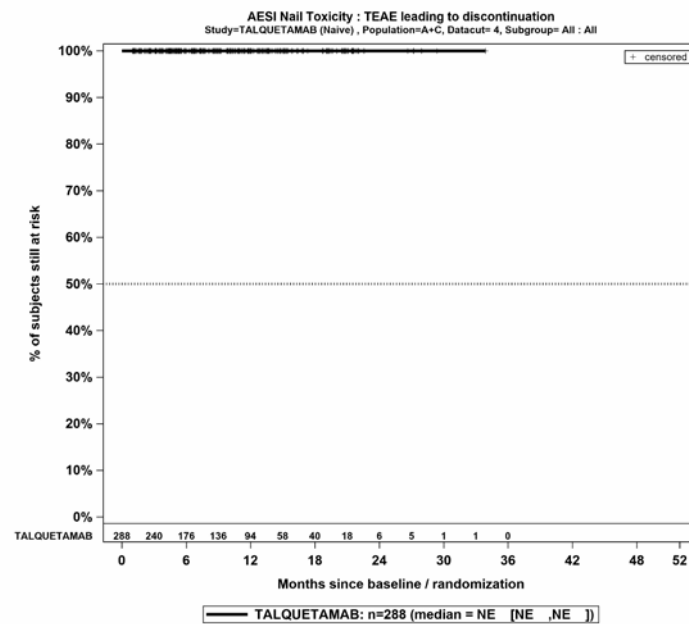
Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Nageltoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Nageltoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –UE, die zum Therapieabbruch führen – Nageltoxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-176: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Nageltoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Nageltoxizität</i>	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	18/31 (58,1%)	2,40 [2,10; 4,17]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

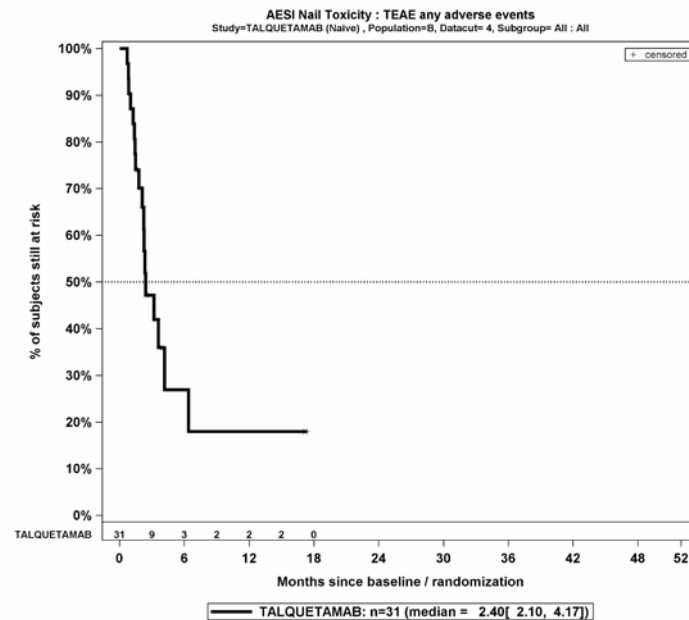
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Nageltoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (58,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,40 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Nageltoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Nageltoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Nageltoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

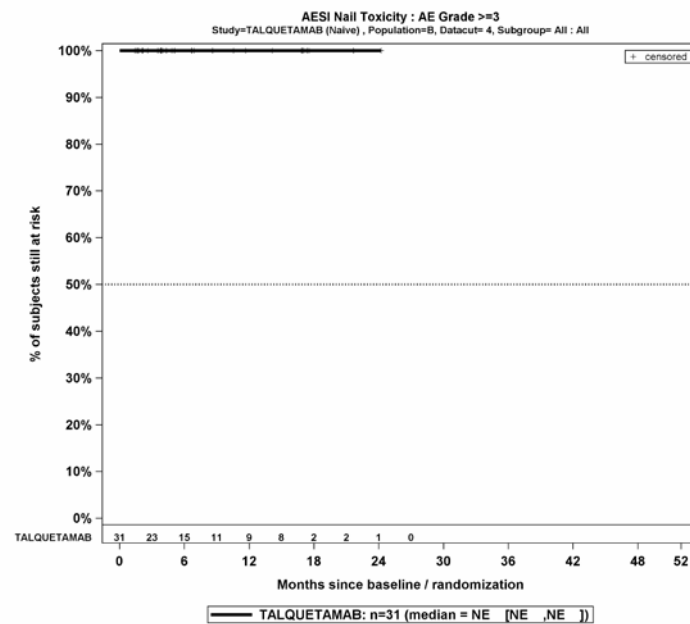
Abbildung 4-271, Abbildung 4-272, Abbildung 4-273 und Abbildung 4-274 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Nageltoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

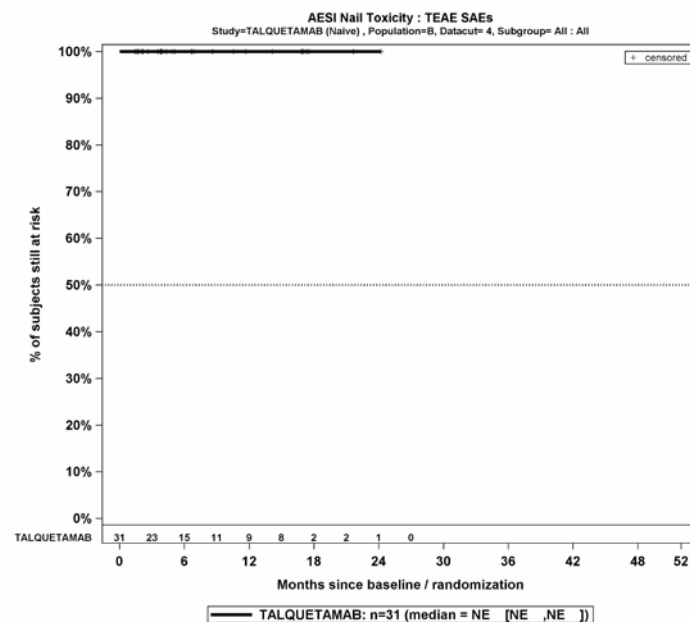
Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Nageltoxizität – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

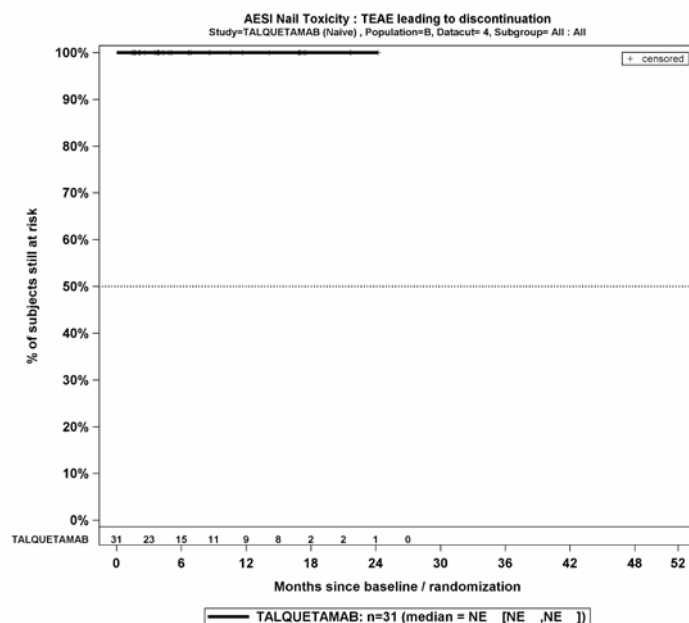
Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Nageltoxizität – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Nageltoxizität – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Nageltoxizität – RP2D TCRDT vorhertherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

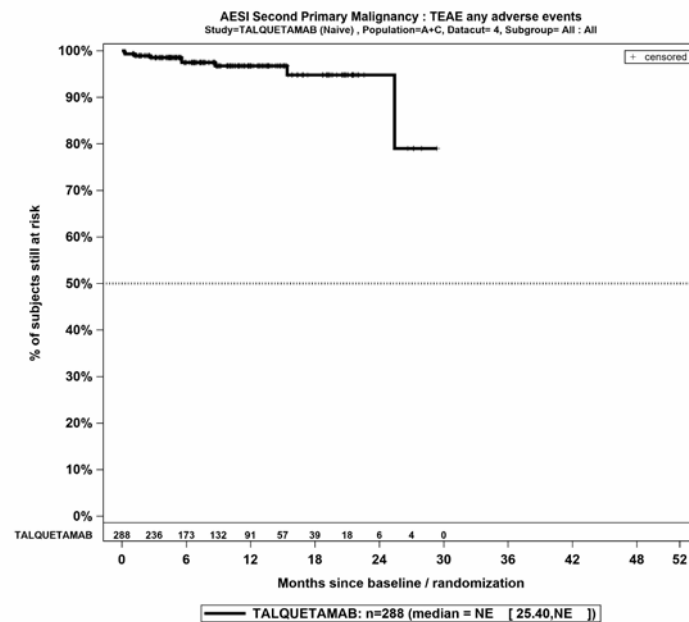
Sekundärmalignome

Tabelle 4-177: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome – RP2D nicht-TCRDT vorhertherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorhertherapiert		
UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	9/288 (3,1%)	NA [25,40; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Sekundärmalignome – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (3,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Die Abbildung 4-275 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (67)

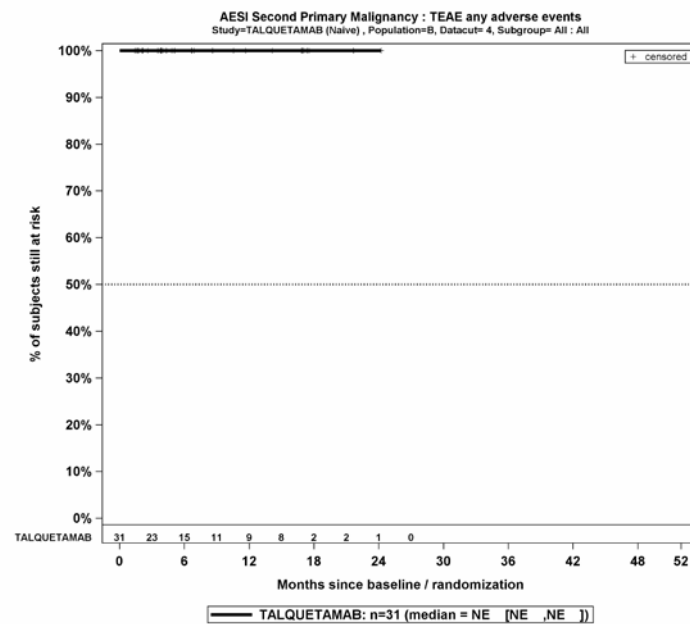
Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Sekundärmalignome – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-178: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome – RP2D TCRDT vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Sekundärmalignome – RP2D TCRDT vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Die Abbildung 4-276 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome – RP2D TCRDT vorththerapiert* für die Studie MonumenTAL-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; NE: nicht verfügbar

Quelle: (68)

Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Sekundärmalignome – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für die Studie MonumenTAL-1 werden zahlreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Es ergibt sich die in der Tabelle 4-179: dargestellte Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-179: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie MonumentAL-1

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktätät ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Myelomtyp	Zytogenetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Region	Extramedulläre Plasmazytome	GPRC5D-Expression des Tumors zu Baseline	Vorangegangene ADC-Therapie	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien/Refraktätät	Dosierung
Mortalität																				
Gesamtüberleben ^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Morbidität																				
PFS ^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Gesamtansprechrate ^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Komplettes Ansprechen oder besser ^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Stringentes komplettes Ansprechen ^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Komplettes Ansprechen ^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktärität ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Myelomtyp	Zyto genetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Region	Extramedulläre Plasmozytome	GPRC5D-Expression des Tumors zu Baseline	Vorangegangene ADC-Therapie	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien/Refraktärität	Dosierung
Sehr gutes partielles Ansprechen^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Partielles Ansprechen^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Zeit bis zum besten Ansprechen^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Zeit bis zum ersten Ansprechen^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Dauer des Ansprechens^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktätät ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Myelomtyp	Zyto genetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Region	Extramedulläre Plasmozytome	GPRC5D-Expression des Tumors zu Baseline	Vorangegangene ADC-Therapie	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien/Refraktätät	Dosierung
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Fatigue – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Insomnie – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktätät ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Myelomtyp	Zyto genetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Region	Extramedulläre Plasmozytome	GPRC5D-Expression des Tumors zu Baseline	Vorangegangene ADC-Therapie	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien/Refraktätät	Dosierung
Obstipation – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte ^c																				
MonumentAL-1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	○
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte ^c																				
MonumentAL-1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	○
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte ^c																				
MonumentAL-1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	○
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte ^c																				
MonumentAL-1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	○
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte ^c																				
MonumentAL-1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	○
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte ^c																				
MonumentAL-1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	○
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte ^c																				
MonumentAL-1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	○
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte ^c																				
MonumentAL-1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktätät ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Myelomtyp	Zyto genetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Region	Extramedulläre Plasmozytome	GPRC5D-Expression des Tumors zu Baseline	Vorangegangene ADC-Therapie	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien/Refraktätät	Dosierung
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	○
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	○
PGI-S – Verbesserung $\geq$ MCID 1 Punkt^c																				
MonumentAL-1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	○
PGI- S – Verschlechterung $\geq$ MCID 1 Punkt^c																				
MonumentAL-1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																				
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	○
Rollenfunktion– Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	○
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	○
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktärität ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Myelomtyp	Zyto genetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Region	Extramedulläre Plasmozytome	GPRC5D-Expression des Tumors zu Baseline	Vorangegangene ADC-Therapie	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien/Refraktärität	Dosierung
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Rollenfunktion– Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte^c																				
MonumentAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktätät ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Myelomtyp	Zyto genetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Region	Extramedulläre Plasmozytome	GPRC5D-Expression des Tumors zu Baseline	Vorangegangene ADC-Therapie	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien/Refraktätät	Dosierung
Verträglichkeit																				
Gesamt UE ^c																				
MonumenTAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) ^c																				
MonumenTAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
Schwerwiegende UE ^c																				
MonumenTAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○
UE, die zum Therapieabbruch führen ^c																				
MonumenTAL-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktätät ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Myelomtyp	Zyto genetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Region	Extramedulläre Plasmozytome	GPRC5D-Expression des Tumors zu Baseline	Vorangegangene ADC-Therapie	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien/Refraktätät	Dosierung
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. a: In der Kohorte <i>RP2D TCRDT vorthapiert</i> sind alle Studienteilnehmer refraktär zur vorangegangenen Therapielinie, sodass für diese Kohorte keine Subgruppenanalysen für das Subgruppenmerkmal durchgeführt werden. c: Subgruppenanalysen werden durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens zehn Studienteilnehmer umfasst und darüber hinaus bei binären Endpunkten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien dokumentiert wurden. Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions Visual Analogue Scale; GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); ISS: International Staging System; MCID: Minimal Clinically Important Difference; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PGI-S: Patient Global Impression of Severity; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs. versus																				

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-180 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-180: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie MonumenTAL-1

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht angezeigt						

Eine Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren anhand von Interaktionstests ist bei einarmigen Studien aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Daher können keine Interaktionsterme für die durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie MonumenTAL-1 dargestellt werden.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind tabellarisch im Anhang 4-I unten dargestellt. Zur Bewertung liegt nur die Studie MonumenTAL-1 vor, eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-181: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

64407564MMY1001 (MonumenTAL-1; NCT03399799, NCT04634552)
A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Talquetamab, a Humanized GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma
Studiendokumente
Studienprotokoll (Amendment 16) 64407564MMY1001 (60)
Statistischer Analyseplan (Amendment 1) 64407564MMY1001 (77)
Studienbericht 64407564MMY1001 (Nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt: 17.01.2023) (74)
Janssen Zusatzanalysen (67, 68)
Publikationen
Chari et al. 2022 (69)
Studienregistereinträge
ClinicalTrials.gov NCT03399799 (MonumenTAL-1, TALMMY1001) (70), NCT04634552 (MonumenTAL-1, TALMMY1001- Part 3 (Phase II)) (73)
WHO ICTRP NCT03399799 (72)
EU-CTR EudraCT 2017-002400-26 (71)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Talquetamab ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen AntiCD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Die Aussagekraft der Nachweise für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Talquetamab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der zulassungsbegründenden einarmigen Phase I/II-Studie MonumenTAL-1.

Im vorliegenden Dossier werden für die Studie MonumenTAL-1 die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie

Verträglichkeit dargestellt, die im Anwendungsgebiet aus medizinischer Sicht etabliert und anerkannt sind. Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um ein einarmiges Studiendesign handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen. Auf eine Bewertung endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte wird entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage ebenfalls verzichtet.

Detaillierte Ausführungen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie MonumenTAL-1 auf den deutschen Versorgungskontext sind Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 zu entnehmen. Die Merkmale der analysierten Studienpopulation sind vergleichbar mit den typischen demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika und bilden das relevante Patientenkollektiv im deutschen Versorgungskontext adäquat ab.

In der Gesamtschau wird festgestellt, dass die Aussagekraft der im Dossier vorgelegten zulassungsbegründenden Studie aufgrund des einarmigen Studiendesigns begrenzt ist.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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 (2).

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 (3). 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.

4.4.2.1 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 vorththerapiert* sowie der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* wurde das mediane *Gesamtüberleben* unter Talquetamab noch nicht erreicht.

4.4.2.2 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 vorththerapiert* beträgt das mediane *PFS* unter Talquetamab 9,56 Monate.

In der Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* 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 vorththerapiert* liegt die *Gesamtansprechrte* 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 vorththerapiert* liegt die *Gesamtansprechrte* 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.

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 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.

4.4.2.3 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.

4.4.2.4 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 mit Talquetamab (1,0% PT *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 GPRC5D 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 GPRC5D 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 (4). 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 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. Feuchtigkeitspendende 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 H_1 -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-Freisetzungssyndrome schwerwiegend. Bei einem Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* 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 (5). 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 (6). 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. CRS und ICANS sind gängige UE und lassen sich durch mittlerweile etablierte Behandlungsprotokolle wie den prophylaktischen Einsatz von Tocilizumab beherrschen (7).

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert* 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 vorthherapiert* 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 vorthherapiert* 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

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 (8).

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert* 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 vorthherapiert* 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 vorthapiert* 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 Erkrankungen* führen diese insgesamt nur bei 0,7 % der Studienteilnehmer zu einem Abbruch der Therapie mit Talquetamab.

In der Kohorte *RP2D TCRDT vorthapiert* der Studie MajesTEC-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 entgegengewirkt werden (7, 9).

4.4.2.5 Subgruppenanalysen

Aufgrund des einarmigen Studiendesign der Studie MonumenTAL-1 haben die präsentierten Subgruppenresultate lediglich einen informativen Charakter und werden im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Talquetamab. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation nachgewiesen.

4.4.2.6 Gesamtschau

Die nachfolgende Tabelle 4-182 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 4-182: 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 vorththerapiert	Kohorte RP2D TCRDT vorththerapiert
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			
Gesamtansprechrte	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)

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MonumenTAL-1 ^a			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte RP2D nicht-TCRDT vorthapiert	Kohorte RP2D TCRDT vorthapiert
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)
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]

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MonumenTAL-1 ^a			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Kohorte RP2D TCRDT vorthherapiert
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]
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 $\geq$ 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 $\geq$ 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]

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MonumenTAL-1 ^a			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Kohorte RP2D TCRDT vorthherapiert
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]
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 Questionnaire 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; 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 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 Überlebenswahrscheinlichkeit 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 Ansprechrates, 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**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-183: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Zur Beantwortung der Fragestellung nach dem Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Talquetamab wird die bestverfügbare Evidenz herangezogen. Dabei wird die Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA zugrunde gelegt.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung zur Beantwortung der Fragestellung wurde keine RCT oder sonstige direktvergleichende Evidenz zu Talquetamab im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Bestverfügbare Evidenz stellt die zulassungsbegründende, einarmige Phase I/II-Studie MonumenTAL-1 dar.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BMJ. Bundesministerium der Justiz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 2a des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist. 2023 [abgerufen am: 14.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf.
2. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 21.8.2023 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "TALVEY - Talquetamab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2023 [abgerufen am: 11.09.2023]. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230821160195/dec_160195_de.pdf.
3. BMJ. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2023 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
4. Epstein JB, de Andrade ESSM, Epstein GL, Leal JHS, Barasch A, Smutzer G. Taste disorders following cancer treatment: report of a case series. Support Care Cancer. 2019;27(12):4587-4595.
5. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. CAR-T Zellen: Management von Nebenwirkungen. 2020 [abgerufen am: 08.09.2023]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@@guideline/html/index.html>.
6. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation TALVEY® Injektionslösung. Stand: August 2023. 2023.
7. Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, Mateos MV, Moreau P, Dimopoulos MA, et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. Lancet Oncol. 2023;24(6):e255-e269.
8. Murtaza B, Hichami A, Khan AS, Ghiringhelli F, Khan NA. Alteration in Taste Perception in Cancer: Causes and Strategies of Treatment. Front Physiol. 2017;8:134.
9. Mohan M, Chakraborty R, Bal S, Nellore A, Baljevic M, D'Souza A, et al. Recommendations on prevention of infections during chimeric antigen receptor T-cell and bispecific antibody therapy in multiple myeloma. 2023. British Journal of Haematology.10.1111/bjh.18909. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/bjh.18909>.
10. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-041 Teclistamab zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom. Datum: 12. Oktober 2020. 2020.

11. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2022-B-031-z (2020-B-041) Teclistamab zur Behandlung des multiplen Myeloms. 2022.
12. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Melphalanflufenamid (Multiples Myelom (nach mind. 3 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason)). Vom 16. März 2023. 2023 [abgerufen am: 27.06.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5905/2023-03-16_AM-RL-XII_Melphalanflufenamid_D-868_BAnz.pdf.
13. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch die Beschlüsse vom 20. April 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.07.2023 B1 und BAnz AT 21.07.2023 B2 in Kraft getreten am 22. Juli 2023. 2023 [abgerufen am: 27.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf.
14. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022 [abgerufen am: 27.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
15. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report. Version 1.1. 2011 [abgerufen am: 27.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf?rev=185860.
16. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL. 2022 [abgerufen am: 27.06.2023]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
17. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom. Stand: Mai 2018. 2018 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
18. EMA. European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. 2019 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf.
19. FDA. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2018 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
20. Chavda SJ, Yong K. Multiple myeloma. Br J Hosp Med (Lond). 2017;78(2):C21-C27.
21. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter:

- https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
22. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. The Lancet Oncology. 2016;17(8):e328-e346.
 23. Lonial S, Anderson KC. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma*. Leukemia. 2014;28(2):258-268.
 24. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (D-779)*. 2022 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-781/2022-05-09_Wortprotokoll_Idecabtagen_vicleucel_D-779.pdf.
 25. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-019*. Datum: 6. Mai 2014. 2014.
 26. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (nAWG)*. Datum der Veröffentlichung: 1. September 2022. 2022 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5821/2022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-831.pdf.
 27. Laubach J, Richardson P, Anderson K. *Multiple myeloma*. Annu Rev Med. 2011;62:249-264.
 28. Mina R, Oliva S, Boccadoro M. *Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: State of the Art and Future Perspectives*. J Clin Med. 2020;9(7):2142.
 29. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, Gonzalez M, Barrio S, Ayala R, et al. *Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma*. Blood. 2014;123(20):3073-3079.
 30. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. *New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma*. Blood. 2015;125(20):3059-3068.
 31. Goldschmidt H, Raab MS, Neben K, Weisel K, Schmidt-Wolf IGH. *Strategien beim rezidierten/refraktären multiplen Myelom*. Der Onkologe. 2014;20:250-256.
 32. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv52-iv61.
 33. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, et al. *Multiple myeloma, version 3.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2017;15(2):230-269.
 34. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-052. Daratumumab zur Behandlung des multiplen Myeloms*. Datum: 12. Juli 2018. 2018.
 35. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L | Valuation: Standard value sets*. 2021 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: [https://euroqol.org/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/](https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/).
 36. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L*. Pharmacoeconomics. 2018;36(6):663-674.
 37. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Avelumab*.

- Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2018. 2018 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2094/2017-10-10_Nutzenbewertung-G-BA_Avelumab_D-308.pdf.*
38. Rabin R, Charro Fd. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. *Annals of Medicine*. 2001;33(5):337-343.
39. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Ivacaftor. Datum der Veröffentlichung: 15. November 2012. 2012 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.*
40. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 3.0. Updated September 2019. 2019 [abgerufen am: 28.03.2022]. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides>.*
41. König H-H, Ulshöfer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. *Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease*. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2002;14(11).
42. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D)*. *Rheumatology*. 1997;36(5):551-559.
43. de Boer AGEM, van Lanschot JJB, Stalmeier PFM, van Sandick JW, Hulscher JBF, de Haes JCJM, et al. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? Quality of Life Research*. 2004;13(2):311-320.
44. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib. Vom 21. Juli 2016. 2016 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3892/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_TrG.pdf.*
45. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1060. Niraparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 25.02.2021. 2021 [abgerufen am: 27.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-98_niraparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.*
46. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition)*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. 2001.
47. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer). Vom 2. Mai 2019. 2019 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5713/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_TrG.pdf.*
48. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen*

- Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab). Vom 16. Mai 2019. 2019 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf.
49. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab. Vom 1. Dezember 2016. 2016 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf.
50. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Vom 15. Februar 2018. 2018 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf.
51. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom). Vom 22. März 2019. 2019 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf.
52. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Vom 15. Februar 2018. 2018 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf.
53. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. Journal of the National Cancer Institute. 1993;85:365-376.
54. Hays RD, Hayashi T, Carson S, Ware JE. *User's Guide for the Multitrait Analysis Program (MAP)*: Santa Monica, CA: RAND Corporation; 1988.
55. Hays RD, Hayashi T. *Beyond Internal Consistency Reliability: Rationale and User's Guide for Multitrait Analysis Program on the Microcomputer*. 1990;22:167-175.
56. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. *Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement*. Journal of Clinical Epidemiology. 1997;50:441-450.
57. Hjerstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. *Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire*. Journal of Clinical Oncology. 1995;13:1249-1254.

58. Wisloff F, Eika S, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Kaasa S, et al. *Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma*. Nordic Myeloma Study Group. Br J Haematol. 1996;92(3):604-613.
59. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Was muss bei der Dossiererstellung für die Auswertung von Responderanalysen als Ereigniszeitanalyse beachtet werden? Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. 2023 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>.
60. Janssen Research & Development LLC. Clinical Protocol. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Talquetamab, a Humanized GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. MonumenTAL-1. Protocol 64407564MMY1001; Phase 1/2 AMENDMENT 16. 2022.
61. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021. 2021 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
62. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Avapritinib (nAWG). Datum der Veröffentlichung: 1. Juli 2022. 2022 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5640/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Avapritinib_D-798.pdf.
63. Snyder E, Svetnik V, Tao P, Lines C, Herring WJ. Performance of the patient global impressions–severity scale as a self-reported patient assessment of insomnia severity. Journal of the Neurological Sciences. 2017;381:294.
64. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. BMC urology. 2012;12(1):30.
65. Yalcin I, Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):98-101.
66. Bjelic-Radisic V, Trutnovsky G, Tamussino K, Aigmüller T, Hanzal E, Greimel E. Validierung der deutschen Versionen der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Fragebögen bei Patientinnen mit Harninkontinenz. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2013;73(05).
67. Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie MonumenTAL-1 (Kohorte RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert - Kohorte A und C). Datenschnitt 17.01.2023. 2023.
68. Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie MonumenTAL-1 (Kohorte RP2D TCRDT vorththerapiert - Kohorte B (tailored)). Datenschnitt 17.01.2023. 2023.
69. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk N, Rodriguez-Otero P, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022;387(24):2232-2244.
70. Janssen Research & Development LLC. clinicaltrials.gov: Dose Escalation Study of Talquetamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

- (MonumenTAL-1). 2023 [abgerufen am: 11.09.2023]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03399799?id=NCT03399799>.
71. Janssen-Cilag International NV. *ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Talquetamab, a Humanized GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*. 2019 [abgerufen am: 11.09.2023]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002400-26>.
72. Janssen Research & Development LLC. *WHO ICTRP: Dose Escalation Study of Talquetamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma MonumenTAL-1*. 2023 [abgerufen am: 11.09.2023]. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399799>.
73. Janssen Research & Development LLC. *clinicaltrials.gov: A Study of Talquetamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*. 2023 [abgerufen am: 11.09.2023]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04634552?id=NCT04634552>.
74. Janssen Research & Development LLC. *Update to Clinical Study Reports Dated 09 November 2022 and 14 November 2022. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Talquetamab, a Humanized GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. MonumenTAL-1. Protocol 64407564MMY1001; Phase 1/2. JNJ-64407564 (talquetamab)*. 2023.
75. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. *Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome*. *Blood*. 2014;124(2):188-195.
76. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. *ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells*. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625-638.
77. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan (Phase 2 Part 3). A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Talquetamab, a Humanized GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Protocol 64407564MMY1001; Phase 1/2. JNJ-64407564 (talquetamab). Amendment 1*. 2022.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-184 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.08.2023	
Zeitsegment	Gesamter Zeitraum bis Juni 2023	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(talquetamab or talvey).mp.	3
2	(jnj64407564 or jnj 64407564).mp.	2
3	(jnj7564 or jnj 7564).mp.	1
4	1 or 2 or 3	4
5	limit 4 to (english or german)	4
6	remove duplicates from 5	4

Tabelle 4-185 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.08.2023	
Zeitsegment	1946 bis 31.07.2023	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(talquetamab or talvey).mp.	13
2	(jnj64407564 or jnj 64407564).mp.	1
3	(jnj7564 or jnj 7564).mp.	0
4	1 or 2 or 3	14
5	limit 4 to (english or german)	14
6	remove duplicates from 5	14

Tabelle 4-186 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.08.2023	
Zeitsegment	1974 bis 31.07.2023	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	exp talquetamab/	102
2	(talquetamab or talvey).mp.	104
3	(jnj64407564 or jnj 64407564).mp.	33
4	(jnj7564 or jnj 7564).mp.	3
5	2226212-40-2.rn.	101
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	111
7	limit 6 to (english or german)	111
8	remove duplicates from 7	105
9	8 not conference abstract.pt.	78

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren UntersuchungenSuche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Talquetamab

Die Suche nach weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel Talquetamab erfolgte gemeinsam mit der Suche nach RCT (vergl. Anhang 4-A1). Da im Suchalgorithmus für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht nach Studientypen eingeschränkt wird, wird die identische Suchstrategie auch zur Identifikation von Studien für die weiteren Untersuchungen (nicht-vergleichende Studien) verwendet.

Tabelle 4-187 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.08.2023	
Zeitsegment	Juni 2023	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(talquetamab or talvey).mp.	3
2	(jnj64407564 or jnj 64407564).mp.	2
3	(jnj7564 or jnj 7564).mp.	1
4	1 or 2 or 3	4
5	limit 4 to (english or german)	4
6	remove duplicates from 5	4

Tabelle 4-188 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.08.2023	
Zeitsegment	1946 bis 31.07.2023	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(talquetamab or talvey).mp.	13
2	(jnj64407564 or jnj 64407564).mp.	1
3	(jnj7564 or jnj 7564).mp.	0
4	1 or 2 or 3	14
5	limit 4 to (english or german)	14
6	remove duplicates from 5	14

Tabelle 4-189 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.08.2023	
Zeitsegment	1974 bis 31.07.2023	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	exp talquetamab/	102
2	(talquetamab or talvey).mp.	104
3	(jnj64407564 or jnj 64407564).mp.	33
4	(jnj7564 or jnj 7564).mp.	3
5	2226212-40-2.rn.	101
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	111
7	limit 6 to (english or german)	111
8	remove duplicates from 7	105
9	8 not conference abstract.pt.	78

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-190 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://classic.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	01.08.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	talquetamab OR talvey OR jnj64407564 OR jnj-64407564 OR jnj 64407564 OR jnj7564 OR jnj-7564 OR jnj 7564 im Feld <Other terms>
Treffer	13

Tabelle 4-191 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Register

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.08.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	talquetamab OR talvey OR jnj64407564 OR jnj-64407564 OR (jnj 64407564) OR jnj7564 OR jnj-7564 OR (jnj 7564)
Treffer	6

Tabelle 4-192 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Information System

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	01.08.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	talquetamab talvey jnj64407564 jnj-64407564 (jnj 64407564) jnj7564 jnj-7564 (jnj 7564) im Feld [Contain any of these terms]
Treffer	0

Tabelle 4-193 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP Search Portal

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	01.08.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	talquetamab OR talvey OR jnj64407564 OR jnj-64407564 OR jnj 64407564 OR jnj7564 OR jnj-7564 OR jnj 7564
Treffer	25 Einträge für 16 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren UntersuchungenSuche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-194 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://classic.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	01.08.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	talquetamab OR talvey OR jnj64407564 OR jnj-64407564 OR jnj 64407564 OR jnj7564 OR jnj-7564 OR jnj 7564 im Feld <Other terms>
Treffer	13

Tabelle 4-195 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Register

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.08.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	talquetamab OR talvey OR jnj64407564 OR jnj-64407564 OR (jnj 64407564) OR jnj7564 OR jnj-7564 OR (jnj 7564)
Treffer	6

Tabelle 4-196 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Information System

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	01.08.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	talquetamab talvey jnj64407564 jnj-64407564 (jnj 64407564) jnj7564 jnj-7564 (jnj 7564) im Feld [Contain any of these terms]
Treffer	0

Tabelle 4-197 (Anhang):: Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP Search Portal

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	01.08.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	talquetamab OR talvey OR jnj64407564 OR jnj-64407564 OR jnj 64407564 OR jnj7564 OR jnj-7564 OR jnj 7564
Treffer	25 Einträge für 16 Studien

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Talquetamab

Alle im Volltext gesichteten Publikationen wurden eingeschlossen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-198 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	13	13	–
EU-CTR	6	6	–
CTIS	0	0	–
WHO ICTRP	16	16	–
Summe	35	35	–

Tabelle 4-199 (Anhang): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT05757973	Janssen Research & Development, LLC. 07.03.2023. Pre-Approval Access Program for Talquetamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05757973	Studientyp
2	NCT04773522	Janssen Pharmaceutical K.K.. 20.07.2023. A Study of JNJ-64407564 in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04773522	Studienstatus
3	NCT05461209	Janssen Research & Development, LLC. 30.01.2023. A Study of Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05461209	Studienstatus
4	NCT04634552	Janssen Research & Development, LLC. 20.07.2023. A Study of Talquetamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04634552	Studientyp

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
5	NCT05503550	Janssen Research & Development, LLC. 09.02.2023. Pre-Approval Access Single Patient Request for Talquetamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05503550	Studientyp
6	NCT05455320	Janssen Research & Development, LLC. 20.07.2023. A Study Comparing Talquetamab in Combination With Daratumumab or in Combination With Daratumumab and Pomalidomide Versus Daratumumab in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma That Returns After Treatment or is Resistant to Treatment https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05455320	Intervention
7	NCT05050097	Janssen Research & Development, LLC. 20.07.2023. A Study of Talquetamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05050097	Intervention
8	NCT05552222	Janssen Research & Development, LLC. 18.07.2023. A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide (Tec-DR) and Talquetamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide (Tal-DR) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05552222	Population
9	NCT04586426	Janssen Research & Development, LLC. 20.07.2023. A Study of the Combination of Talquetamab and Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04586426	Intervention
10	NCT03399799	Janssen Research & Development, LLC. 21.07.2023. Dose Escalation Study of Talquetamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03399799	Studientyp
11	NCT04108195	Janssen Research & Development, LLC. 20.07.2023. A Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination With Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Participants With Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04108195	Population
12	NCT05338775	Janssen Research & Development, LLC. 20.07.2023. A Study of Talquetamab and Teclistamab Each in Combination With a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05338775	Intervention
13	NCT05849610	PETHEMA Foundation. 25.05.2023. Teclistamab-Daratumumab and Talquestamab-Daratumumab in Newly Diagnosed High-risk Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05849610	Population
EU-Clinical Trials Register			
14	2017-002400-26	Janssen-Cilag International NV. 06.02.2019. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Talquetamab, a Humanized GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002400-26	Studientyp

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
15	2022-001442-38	Janssen-Cilag International NV. 03.11.2022. A Phase 3 Study Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma who have Received at least 4 Prior Therapies Including an Immunomodulatory Dr... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001442-38	Studienstatus
16	2021-000202-22	Janssen-Cilag International NV. 03.01.2023. A Phase 3 Randomized Study Comparing Talquetamab SC in Combination With Daratumumab SC and Pomalidomide (Tal-DP) or Talquetamab SC in Combination With Daratumumab SC (Tal-D) Versus Daratumumab SC, ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000202-22	Intervention
17	2022-000598-15	PETHEMA Foundation. 12.01.2023. An open label, multicenter, Phase 2, pilot study, evaluating early treatment with bispecific T-cell redirectors (teclistamab and talquetamab) in the front line therapy of newly diagnosed high -risk... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000598-15	Population
18	2019-000330-19	Janssen-Cilag International NV. 27.09.2019. A Phase 1b Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000330-19	Intervention
19	2022-000909-28	Janssen-Cilag International NV. 05.09.2022. A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination with Daratumumab SC and Lenalidomide (Tec-DR) and Talquetamab in Combination with Daratumumab SC and Lenalidomide (Tal-DR) versus Dar... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000909-28	Population
WHO ICTRP			
20	NCT05849610	PETHEMA Foundation. 05.06.2023. Teclistamab-Daratumumab and Talquestamab-Daratumumab in Newly Diagnosed High-risk Multiple Myeloma https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05849610	Population
21	ISRCTN12220131	Janssen (Netherlands). 13.03.2023. A study comparing talquetamab in combination with daratumumab or in combination with daratumumab and pomalidomide versus daratumumab in combination with pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed or refractory multiple myeloma https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12220131	Intervention
22	NCT05757973	Janssen Research & Development, LLC. 20.03.2023. Pre-Approval Access Program for Talquetamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05757973	Studientyp
23	JPRN-jRCT2051220102	Fujikawa Ei. 08.05.2023. A Study Comparing Talquetamab in Combination With Daratumumab or in Combination With Daratumumab and Pomalidomide Versus Daratumumab in	Intervention

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=Talquetamab&rank=1	
24	NCT05552222	Janssen Research & Development, LLC. 25.07.2023. A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide (Tec-DR) and Talquetamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide (Tal-DR) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=Talquetamab&rank=1	Population
25	NCT05503550	Janssen Research & Development, LLC. 20.02.2023. Pre-Approval Access Single Patient Request for Talquetamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=Talquetamab&rank=1	Studientyp
26	NCT05461209	Janssen Research & Development, LLC. 06.02.2023. A Study of Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=Talquetamab&rank=1	Studienstatus
27	NCT05455320	Janssen Research & Development, LLC. 25.07.2023. A Study Comparing Talquetamab in Combination With Daratumumab or in Combination With Daratumumab and Pomalidomide Versus Daratumumab in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma That Returns After Treatment or is Resistant to Treatment https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=Talquetamab&rank=1	Intervention
28	EUCTR2021-000202-22-DE	Janssen-Cilag International NV. 09.01.2023. A Randomized Study Comparing Talquetamab in Combination With https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=Talquetamab&rank=1	Intervention
29	NCT05338775	Janssen Research & Development, LLC. 25.07.2023. A Study of Talquetamab and Teclistamab Each in Combination With a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=Talquetamab&rank=1	Intervention
30	NCT05050097	Janssen Research & Development, LLC. 25.07.2023. A Study of Talquetamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=Talquetamab&rank=1	Intervention
31	NCT04773522	Janssen Pharmaceutical K.K.. 25.07.2023. A Study of JNJ-64407564 in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=Talquetamab&rank=1	Studienstatus
32	NCT04586426	Janssen Research & Development, LLC. 25.07.2023. A Study of the Combination of Talquetamab and Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=Talquetamab&rank=1	Intervention
33	EUCTR2019-000330-19-NL	Janssen-Cilag International NV. 08.08.2022. A Clinical Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma	Intervention

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000330-19-NL	
34	EUCTR2019-000330-19-ES	Janssen-Cilag International NV. 10.12.2019. A Clinical Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000330-19-ES	Intervention
35	NCT03399799	Janssen Research & Development, LLC. 25.07.2023. Dose Escalation Study of Talquetamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399799	Studientyp
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last Update Posted EU-Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-200 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	13	11	2
EU-CTR	6	5	1
CTIS	0	0	–
WHO ICTRP	16	15	1
Summe	35	31	4

Tabelle 4-201 (Anhang): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT05757973	Janssen Research & Development, LLC. 07.03.2023. Pre-Approval Access Program for Talquetamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05757973	Studienstatus
2	NCT04773522	Janssen Pharmaceutical K.K.. 20.07.2023. A Study of JNJ-64407564 in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04773522	Studienstatus
3	NCT05461209	Janssen Research & Development, LLC. 30.01.2023. A Study of Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05461209	Studienstatus
4	NCT05503550	Janssen Research & Development, LLC. 09.02.2023. Pre-Approval Access Single Patient Request for Talquetamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05503550	Studienstatus
5	NCT05455320	Janssen Research & Development, LLC. 20.07.2023. A Study Comparing Talquetamab in Combination With Daratumumab or in Combination With Daratumumab and Pomalidomide Versus Daratumumab in Combination With Pomalidomide and	Intervention

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma That Returns After Treatment or is Resistant to Treatment https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05455320	
6	NCT05050097	Janssen Research & Development, LLC. 20.07.2023. A Study of Talquetamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05050097	Intervention
7	NCT05552222	Janssen Research & Development, LLC. 18.07.2023. A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide (Tec-DR) and Talquetamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide (Tal-DR) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05552222	Population
8	NCT04586426	Janssen Research & Development, LLC. 20.07.2023. A Study of the Combination of Talquetamab and Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04586426	Intervention
9	NCT04108195	Janssen Research & Development, LLC. 20.07.2023. A Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination With Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Participants With Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04108195	Population
10	NCT05338775	Janssen Research & Development, LLC. 20.07.2023. A Study of Talquetamab and Teclistamab Each in Combination With a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05338775	Intervention
11	NCT05849610	PETHEMA Foundation. 25.05.2023. Teclistamab-Daratumumab and Talquestamab-Daratumumab in Newly Diagnosed High-risk Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05849610	Population
EU-Clinical Trials Register			
12	2022-001442-38	Janssen-Cilag International NV. 0000. A Phase 3 Study Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma who have Received at least 4 Prior Therapies Including an Immunomodulatory Dr... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001442-38	Studienstatus
13	2021-000202-22	Janssen-Cilag International NV. 0000. A Phase 3 Randomized Study Comparing Talquetamab SC in Combination With Daratumumab SC and Pomalidomide (Tal-DP) or Talquetamab SC in Combination With Daratumumab SC (Tal-D) Versus Daratumumab SC, ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000202-22	Intervention
14	2022-000598-15	PETHEMA Foundation. 0000. An open label, multicenter, Phase 2, pilot study, evaluating early treatment with bispecific T-cell redirectors (teclistamab and talquetamab) in the front line therapy of newly diagnosed high -risk... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000598-15	Population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
15	2019-000330-19	Janssen-Cilag International NV. 0000. A Phase 1b Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000330-19	Intervention
16	2022-000909-28	Janssen-Cilag International NV. 0000. A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination with Daratumumab SC and Lenalidomide (Tec-DR) and Talquetamab in Combination with Daratumumab SC and Lenalidomide (Tal-DR) versus Dar... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000909-28	Population
WHO ICTRP			
17	NCT05849610	PETHEMA Foundation. 05.06.2023. Teclistamab-Daratumumab and Talquestamab-Daratumumab in Newly Diagnosed High-risk Multiple Myeloma https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05849610	Population
18	ISRCTN12220131	Janssen (Netherlands). 13.03.2023. A study comparing talquetamab in combination with daratumumab or in combination with daratumumab and pomalidomide versus daratumumab in combination with pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed or refractory multiple myeloma https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12220131	Intervention
19	NCT05757973	Janssen Research & Development, LLC. 20.03.2023. Pre-Approval Access Program for Talquetamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05757973	Studienstatus
20	JPRN-jRCT2051220102	Fujikawa Ei. 08.05.2023. A Study Comparing Talquetamab in Combination With Daratumumab or in Combination With Daratumumab and Pomalidomide Versus Daratumumab in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051220102	Intervention
21	NCT05552222	Janssen Research & Development, LLC. 25.07.2023. A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide (Tec-DR) and Talquetamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide (Tal-DR) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05552222	Population
22	NCT05503550	Janssen Research & Development, LLC. 20.02.2023. Pre-Approval Access Single Patient Request for Talquetamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05503550	Studienstatus
23	NCT05461209	Janssen Research & Development, LLC. 06.02.2023. A Study of Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05461209	Studienstatus
24	NCT05455320	Janssen Research & Development, LLC. 25.07.2023. A Study Comparing Talquetamab in Combination With Daratumumab or in Combination With Daratumumab and Pomalidomide Versus	Intervention

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Daratumumab in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma That Returns After Treatment or is Resistant to Treatment https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05455320	
25	EUCTR2021-000202-22-DE	Janssen-Cilag International NV. 09.01.2023. A Randomized Study Comparing Talquetamab in Combination With https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2021-000202-22-DE	Intervention
26	NCT05338775	Janssen Research & Development, LLC. 25.07.2023. A Study of Talquetamab and Teclistamab Each in Combination With a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05338775	Intervention
27	NCT05050097	Janssen Research & Development, LLC. 25.07.2023. A Study of Talquetamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05050097	Intervention
28	NCT04773522	Janssen Pharmaceutical K.K.. 25.07.2023. A Study of JNJ-64407564 in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04773522	Studienstatus
29	NCT04586426	Janssen Research & Development, LLC. 25.07.2023. A Study of the Combination of Talquetamab and Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04586426	Intervention
30	EUCTR2019-000330-19-NL	Janssen-Cilag International NV. 08.08.2022. A Clinical Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2019-000330-19-NL	Intervention
31	EUCTR2019-000330-19-ES	Janssen-Cilag International NV. 10.12.2019. A Clinical Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2019-000330-19-ES	Intervention
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last Update Posted EU-Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on			

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-202 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-202 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-202 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MonumenTAL-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	Titel Eine offene Phase I/II-Dosis-Eskalationsstudie zur Erstanwendung am Menschen mit Talquetamab, einem humanisierten bispezifischen GPRC5D x CD3-Antikörper, bei Studienteilnehmern mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom Zusammenfassung Die Studie MonumenTAL-1 ist eine offene, multizentrische, einarmige Phase I/II-Studie mit Talquetamab bei erwachsenen Studienteilnehmern mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom. Die Studie wird in 3 Teilen durchgeführt: In der Phase I erfolgen die Dosisescalation (Teil 1) und die Dosisexpansion mit der mutmaßlichen empfohlenen Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 dose(s), RP2D) (Teil 2). In der Phase II werden in verschiedenen Kohorten Studienteilnehmer mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom mit ungedecktem medizinischem Bedarf mit der RP2D behandelt (Teil 3). Das übergeordnete Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von Talquetamab. Die Verträglichkeit ist der primäre Endpunkt in Teil 1 und Teil 2 der Studie und die Wirksamkeit ist der primäre Endpunkt in Teil 3 der Studie.
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationale	Das Multiple Myelom ist eine bösartige Plasmazellerkrankung, die durch osteolytische Läsionen, erhöhte Infektanfälligkeit, Hyperkalzämie und Nierenversagen gekennzeichnet ist. Die Behandlungsmöglichkeiten für das Multiple Myelom haben sich im Laufe der Zeit erheblich verbessert und hängen von der Aggressivität der Krankheit, den zugrundeliegenden prognostischen Faktoren, der körperlichen Verfassung des Patienten und bestehenden Begleiterkrankungen ab. Trotz dieser therapeutischen Erfolge tritt die Krankheit immer wieder auf und ist mit zusätzlichen Risikofaktoren wie Begleiterkrankungen oder zunehmendem Alter verbunden. Bei älteren Patienten, für die eine Stammzelltransplantation oft nicht in Frage kommt, und bei Patienten mit refraktärer Erkrankung, die alle verfügbaren Therapien ausgeschöpft haben, beträgt das mediane Gesamtüberleben nur 8 bis 9 Monate. Bei Patienten mit einer gegenüber den üblicherweise verabreichten Proteasominhibitoren (PI; z. B. Bortezomib oder Carfilzomib) und immunmodulatorisch wirkenden Substanzen (Immunomodulatory Drug, IMiD; z. B. Lenalidomid oder Pomalidomid) refraktären Erkrankung sinkt das mediane Gesamtüberleben auf nur 5 Monate. Insgesamt bleibt das Multiple Myelom eine Erkrankung mit hohem medizinischen Bedarf. GPRC5D Der G-Protein-gekoppelte Rezeptor der Familie C, Gruppe 5, Mitglied D (GPRC5D) ist ein 7-Transmembran-Rezeptorprotein,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		das aufgrund des Sequenzhomologie-Scores als GPCR vom Typ C eingestuft wird. GPRC5D ist ein verwaister Rezeptor, dessen Liganden und Signalmechanismen noch nicht identifiziert sind. Der GPRC5D-Rezeptor ist ein aus 354 Aminosäuren bestehendes Protein mit einem kurzen N-Terminus von 27 Aminosäuren. Die mRNA von GPRC5D wird vor allem in Zellen mit Plasmazell-Phänotyp und auch in allen malignen Plasmazellen von Patienten mit Multiplem Myelom exprimiert. Die Expression von GPRC5D bei Patienten mit Multiplem Myelom korreliert eng mit der Plasmazelllast und genetischen Aberrationen wie der Retinoblastom-1-Deletion (Rb1). Die Expression von GPRC5D in der Plasmazelllinie macht es zu einem Target für eine T-Lymphozyten (T-Zellen)-vermittelte Therapie zur Behandlung von Plasmazellerkrankungen wie dem Multiplen Myelom. <i>CD3-Redirektionsansatz</i> Es wurden verschiedene Ansätze entwickelt, um T-Zellen auf Tumoroberflächenantigene umzulenken. Dazu gehören einerseits Medikamente, welche die Tumortoleranz durch T-Zell-Checkpoint-Blockade brechen und andererseits der bispezifische T-Zell-Engager Blinatumomab, der auf CD19 (CD3 x CD19) abzielt. Die wirksame Behandlung rezidivierender oder refraktärer Philadelphia-Chromosom-negativer akuter B-Lymphozyten (B-Zellen)-Vorläufer-Lymphoblastenleukämie mit Blinatumomab legt nahe, dass die Redirektion von T-Zellen auf Tumoroberflächenantigene mit Hilfe bispezifischer Ansätze ein wirksames Mittel ist, um die Apoptose der Krebszellen zu verursachen und bedeutsames klinisches Ansprechen zu erzielen. <i>Talquetamab</i> Um das therapeutische Potenzial von GPRC5D als Target für die Umleitung von T-Zellen zu untersuchen, wurde der bispezifische humanisierte Immunglobulin G4 Prolin, Alanin, Alanin (IgG4 PAA) Antikörper Talquetamab entwickelt. Talquetamab bindet an den CD3-Rezeptorkomplex auf T-Zellen und an GPRC5D auf Plasmazellen. Es wird angenommen, dass Talquetamab eine wirksame Therapie für das Multiple Myelom darstellt, indem es eine verstärkte T-Zell-vermittelte Zytotoxizität durch die Rekrutierung von CD3-exprimierenden T-Zellen zu den GPRC5D-exprimierenden Zellen bewirkt. Dies führt zu einer Aktivierung der T-Zellen und einer anschließenden GPRC5D-positiven Zelllyse, die durch Perforin und Granzyme, die von zytotoxischen T-Zellen sezerniert werden, vermittelt wird. Der bispezifische Antikörper Talquetamab wurde durch kontrollierten Fragment-Antigen-Bindungsarm-Austausch aus zwei parentalen Antikörpern generiert: GC5B596, einem Anti-GPRC5D-Antikörper, der aus der Immunisierung von Mäusen mit humaner GPRC5D-DNA und GPRC5D-überexprimierenden basophilen Leukämiezellen der Ratte stammt, und CNTO 9264, einem Anti-CD3e-Antikörper, der aus dem Klon SP34 heraus durch zusätzliche Affinitätsreifung und Anpassung an die humane

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Antikörpersequenz weiter optimiert wurde. Talquetamab bindet an CD3 und GPRC5D von Menschen und Cynomolgus sowie an GPRC5D von Nagetieren, aber nicht an CD3 von Nagetieren. Die Studie MonumenTAL-1 ist die erste Studie, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Talquetamab bei erwachsenen Studienteilnehmern mit rezidivierendem oder refraktärem Multiplem Myelom untersucht.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	Einschlusskriterien Jeder potenzielle Studienteilnehmer muss alle der folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden: 1. ≥ 18 Jahre alt. 2. Dokumentierte Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms gemäß den IMWG-Diagnosekriterien. 3. Einschlusskriterien abhängig vom Studienteil Teil 1 (Phase I) Studienteilnehmer mit messbarem Multiplem Myelom, die auf alle verfügbaren etablierten Therapien eine Krankheitsprogression erlitten haben oder die diese Therapien nicht tolerieren. Teil 2 (Phase I) Studienteilnehmer mit einem durch ein Zentrallabor bestimmten, messbaren Multiplem Myelom, die auf alle verfügbaren etablierten Therapien eine Krankheitsprogression erlitten haben oder die diese Therapien nicht tolerieren. <u>Messbare Erkrankung:</u> Serumspiegel an monoklonalem Paraprotein (M-Protein) $\geq 1,0$ g/dl oder M-Protein-Spiegel im Urin ≥ 200 mg/24 Stunden oder Leichtkettenmyelom ohne messbare Erkrankung im Serum oder Urin: Serum-Immunglobulin FLC ≥ 10 mg/dl und abnormes Serum-Immunglobulin-Kappa-Lambda-FLC-Verhältnis Wenn keine Untersuchungen durch das Zentrallabor verfügbar sind, müssen die relevanten lokal gemessenen Laborwerte den erforderlichen Mindestwert um mindestens 25 % übersteigen. Teil 3 (Phase II) <u>Messbare Erkrankung</u> Kohorte A, Kohorte B und Kohorte C: Das Multiple Myelom muss durch ein Zentrallabor bestimmt messbar sein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Serumspiegel an monoklonalem Paraprotein (M-Protein) $\geq 1,0$ g/dl oder M-Protein-Spiegel im Urin ≥ 200 mg/24 Stunden oder Leichtkettenmyelom ohne messbare Erkrankung im Serum oder Urin: Serum-Immunglobulin FLC ≥ 10 mg/dl und abnormes Serum-Immunglobulin-Kappa-Lambda-FLC-Verhältnis Wenn keine zentralen Laborwerte verfügbar sind, müssen die relevanten lokalen Laborwerte den geforderten Mindestwert um mindestens 25 % überschreiten. <u>Vorbehandlung</u> <i>Kohorte A, Kohorte C</i> Die Studienteilnehmer der Kohorte A und der Kohorte C haben ≥ 3 vorangegangene Therapielinien erhalten, wobei diese mindestens einen PI, einen IMiD und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper umfassen. Eine vorangehende Therapie mit einer T-Zell-Redirektionstherapie (zum Beispiel CAR-T oder bispezifische Antikörper) ist in diesen beiden Kohorten ausgeschlossen. <i>Kohorte B</i> Die Studienteilnehmer der Kohorte B haben ≥ 3 vorangegangene Therapielinien erhalten, wobei diese mindestens einen PI, einen IMiD und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper umfassen. Zusätzlich müssen die Studienteilnehmer der Kohorte B eine T-Zell-Redirektionstherapie (zum Beispiel CAR-T oder bispezifische Antikörper) erhalten haben. <i>Kohorte A, Kohorte B und Kohorte C</i> Es wurde mindestens 1 kompletter Behandlungszyklus für jede Therapielinie durchgeführt, es sei denn, ein Fortschreiten der Erkrankung war das beste Ansprechen auf die jeweilige Therapielinie. Für jeden Studienteilnehmer muss basierend auf der Evaluation des Ansprechens durch den Studienarzt gemäß den IMWG-Kriterien von 2016 ein dokumentierter Nachweis über eine progrediente Erkrankung während der letzten Therapielinie oder innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Therapielinie vorliegen*. Außerdem können Studienteilnehmer eingeschlossen werden, bei denen ein dokumentierter Nachweis über eine Krankheitsprogression innerhalb der letzten 6 Monate vorliegt und die auf die letzte Therapielinie refraktär sind oder nicht auf die letzte Therapielinie ansprechen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																		
		*Die Kriterien für eine progrediente Erkrankung auf oder innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Therapielinie gelten nicht für Patienten, deren letzte Therapie eine CAR-T-Zell Therapie war (d. h. Kohorte B). Anmerkung: Refraktäre Erkrankung ist definiert als eine Reduktion des M-Proteins um <25 % oder eine bestätigte Krankheitsprogression nach den IMWG-Kriterien während der vorangegangenen Behandlung oder 60 Tage nach Beendigung der Behandlung. Eine einzelne Therapielinie kann aus einem oder mehreren Wirkstoffen bestehen und kann die Induktion, die hämatopoetische Stammzelltransplantation sowie die Erhaltungstherapie umfassen. Strahlentherapie, Bisphosphonate oder eine einmalige Kurzbehandlung mit Kortikosteroiden (nicht mehr als das Äquivalent von Dexamethason 40 mg/Tag für 4 Tage) gelten nicht als vorangegangene Therapielinien. Zur vorangegangenen Behandlung mit Anti-CD38-Therapien siehe Abschnitt 8.1 des Protokolls. 4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Grad 0 oder 1 für Teil 1 und Teil 2, 0-2 für Teil 3 der Studie. 5. Klinische Laborwerte beim Screening: <table><tr><th colspan="2">Hämatologie</th></tr><tr><td>Hämoglobin</td><td>≥8 g/dl (≥5 mmol/l) (ohne vorherige Transfusion von Erythrozyten innerhalb der letzten sieben Tage vor der Laboruntersuchung; die Verwendung von rekombinantem humanem Erythropoietin ist erlaubt)</td></tr><tr><td>Thrombozyten</td><td>≥50 × 10⁹/l (ohne vorherige Transfusion oder thrombozytenstimulierende Faktoren innerhalb der letzten sieben Tagen vor der Laboruntersuchung)</td></tr><tr><td>Absolute Neutrophilenzahl</td><td>≥1,0 × 10⁹/l (vorherige Wachstumsfaktorunterstützung ist erlaubt, außer in den letzten sieben Tagen vor der Laboruntersuchung)</td></tr><tr><th colspan="2">Chemie</th></tr><tr><td>AST und ALT</td><td>≤3,0 × ULN</td></tr><tr><td>Kreatinin-Clearance</td><td>≥40 ml/min/1,73 m² basierend auf der Berechnung nach der MDRD-Formel (Anhang 11 des Protokolls)</td></tr><tr><td>Gesamt-bilirubin</td><td>≤2,0 × ULN; außer bei Patienten mit angeborener Bilirubinämie, wie z. B. dem Gilbert-Syndrom (in diesem Fall ist direktes Bilirubin ≤1,5 × ULN erforderlich)</td></tr><tr><td>Korrigiertes Serumkalzium</td><td>≤14 mg/dl (≤3,5 mmol/l) oder freie Kalziumionen <6,5 mg/dl (<1,6 mmol/l)</td></tr></table> 6. Frauen im gebärfähigen Alter (siehe Anhang 16 des Protokolls) müssen einen negativen Schwangerschaftstest beim Screening und vor der ersten Dosis der Studienmedikation mittels eines hochempfindlichen Schwangerschaftstests entweder im Serum (β-Choriongonadotropin [β-hCG]) oder im Urin nachweisen. Eine Frau gilt als Frau im gebärfähigen Alter (siehe Anhang 16 des Protokolls), wenn sie fruchtbar ist, nach der	Hämatologie		Hämoglobin	≥8 g/dl (≥5 mmol/l) (ohne vorherige Transfusion von Erythrozyten innerhalb der letzten sieben Tage vor der Laboruntersuchung; die Verwendung von rekombinantem humanem Erythropoietin ist erlaubt)	Thrombozyten	≥50 × 10 ⁹ /l (ohne vorherige Transfusion oder thrombozytenstimulierende Faktoren innerhalb der letzten sieben Tagen vor der Laboruntersuchung)	Absolute Neutrophilenzahl	≥1,0 × 10 ⁹ /l (vorherige Wachstumsfaktorunterstützung ist erlaubt, außer in den letzten sieben Tagen vor der Laboruntersuchung)	Chemie		AST und ALT	≤3,0 × ULN	Kreatinin-Clearance	≥40 ml/min/1,73 m ² basierend auf der Berechnung nach der MDRD-Formel (Anhang 11 des Protokolls)	Gesamt-bilirubin	≤2,0 × ULN; außer bei Patienten mit angeborener Bilirubinämie, wie z. B. dem Gilbert-Syndrom (in diesem Fall ist direktes Bilirubin ≤1,5 × ULN erforderlich)	Korrigiertes Serumkalzium	≤14 mg/dl (≤3,5 mmol/l) oder freie Kalziumionen <6,5 mg/dl (<1,6 mmol/l)
Hämatologie																				
Hämoglobin	≥8 g/dl (≥5 mmol/l) (ohne vorherige Transfusion von Erythrozyten innerhalb der letzten sieben Tage vor der Laboruntersuchung; die Verwendung von rekombinantem humanem Erythropoietin ist erlaubt)																			
Thrombozyten	≥50 × 10 ⁹ /l (ohne vorherige Transfusion oder thrombozytenstimulierende Faktoren innerhalb der letzten sieben Tagen vor der Laboruntersuchung)																			
Absolute Neutrophilenzahl	≥1,0 × 10 ⁹ /l (vorherige Wachstumsfaktorunterstützung ist erlaubt, außer in den letzten sieben Tagen vor der Laboruntersuchung)																			
Chemie																				
AST und ALT	≤3,0 × ULN																			
Kreatinin-Clearance	≥40 ml/min/1,73 m ² basierend auf der Berechnung nach der MDRD-Formel (Anhang 11 des Protokolls)																			
Gesamt-bilirubin	≤2,0 × ULN; außer bei Patienten mit angeborener Bilirubinämie, wie z. B. dem Gilbert-Syndrom (in diesem Fall ist direktes Bilirubin ≤1,5 × ULN erforderlich)																			
Korrigiertes Serumkalzium	≤14 mg/dl (≤3,5 mmol/l) oder freie Kalziumionen <6,5 mg/dl (<1,6 mmol/l)																			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Menarche und bis zum Eintritt der Postmenopause, es sei denn es liegt eine dauerhafte Sterilität vor. Zu den dauerhaften Sterilisationsmethoden gehören die Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie und bilaterale Oophorektomie. 7. Vor der ersten Dosis der Studienmedikation: <i>Frauen</i> Frauen müssen (wie in Anhang 16 des Protokolls definiert) einen der folgenden Punkte erfüllen: a) nicht im gebärfähigen Alter sein b) im gebärfähigen Alter sein und - echte Abstinenz praktizieren oder - einen einzigen Partner haben, der vasektomiert ist oder - mindestens eine hochwirksame, nutzerunabhängige Verhütungsmethode anwenden (siehe Anhang 16 des Protokolls) Die Studienteilnehmerin muss sich verpflichten, die genannten Punkte ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung, während der Einnahme der Studienmedikation und für 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation einzuhalten. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einem Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) innerhalb von 100 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation zustimmen. Hinweis: Wird eine Frau nach Beginn der Studie gebärfähig, muss sie Punkt b) wie oben beschrieben einhalten. Eine Frau, die orale Verhütungsmittel verwendet, muss eine zusätzliche Verhütungsmethode entsprechend den oben genannten Anforderungen anwenden. Wenn der Reproduktionsstatus ungewiss ist, sollten zusätzliche Untersuchungen in Betracht gezogen werden. Es ist zu beachten, dass Wechselwirkungen zwischen hormoneller Empfängnisverhütung und Talquetamab nicht untersucht worden sind. Daher ist nicht bekannt, ob Talquetamab die Wirksamkeit der Verhütungsmethode beeinträchtigen kann. <i>Männer</i> Männer müssen während der Studie und für 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bei jeder sexuellen Aktivität, bei der Ejakulat auf eine andere Person übertragen werden kann, ein Kondom tragen (mit oder ohne spermiziden Schaum/Gel/Creme/Zäpfchen). Seine weibliche Partnerin, sofern sie im gebärfähigen Alter ist, muss ebenfalls eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Wenn der männliche Studienteilnehmer vasektomiert ist, muss er dennoch bei sexuellen Aktivitäten ein Kondom tragen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(mit oder ohne spermiziden Schaum/Gel/Salbe/Zäpfchen), aber seine Partnerin muss kein Verhütungsmittel verwenden. 8. Unterzeichnung einer Einverständniserklärung, in der der Studienteilnehmer bestätigt, dass er den Zweck der Studie und die dafür erforderlichen Prozeduren versteht, in der Lage ist und einwilligt, an der Studie teilzunehmen. Die Einwilligung muss vor der Initiierung studienbezogener Tests oder Prozeduren, die nicht zur Standardbehandlung der Erkrankung des Studienteilnehmers gehören, eingeholt werden. 9. Der Studienteilnehmer ist bereit und in der Lage, die in diesem Protokoll aufgeführten Verbote und Einschränkungen einzuhalten. 10. Frauen und Männer müssen sich verpflichten, während der Studie und für 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation keine Eizellen (Eizellen, Oozyten) bzw. kein Sperma zu spenden. 11. Der Studienteilnehmer muss zustimmen, während der Studie und für 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation kein Blut oder Blutbestandteile zu spenden. Ausschlusskriterien 1. Vorheriges CRS vom Grad 3 oder höher (gemäß Lee-Kriterien 2014, Anhang 5 des Protokolls Amendment 15) im Zusammenhang mit einer T-Zell-Redirektion (z. B. CD-3-Redirektionsstechnologie oder CAR-T-Zelltherapie) oder eine vorangegangene GPRC5D-gerichtete Therapie. 2. Vorangegangene Antitumorthherapie wie folgt, vor der ersten Dosis der Studienmedikation: • Genmodifizierte adoptive Zelltherapie (z. B. CAR-T, natürliche Killerzellen (NK)) innerhalb von 3 Monaten. • Zielgerichtete Therapie, epigenetische Therapie oder Behandlung mit einem investigativen Präparat oder einem investigativen invasiven Medizinprodukt innerhalb von 21 Tagen oder mindestens 5 Halbwertszeiten, je nachdem, welche Zeitspanne kürzer ist. • Therapie mit monoklonalen Antikörpern zur Behandlung des Multiplen Myeloms innerhalb von 21 Tagen. • Zytotoxische Therapie innerhalb von 21 Tagen. • Proteasominhibitor-Therapie innerhalb von 14 Tagen. • Therapie mit Immunmodulatoren innerhalb von 7 Tagen. • Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen. Wenn jedoch eine palliative fokale Bestrahlung durchgeführt wird, kann ein Einschluss unabhängig vom Enddatum der Radiotherapie erfolgen. Nur Teil 3: • Kohorte A und Kohorte C: Exposition gegenüber einer CAR-T- oder T-Zell-Redirektionstherapie zu einem beliebigen Zeitpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Kohorte B: T-Zell-Redirektionstherapie innerhalb von 3 Monaten - Impfung oder Planung des Erhalts eines abgeschwächten Lebendimpfstoffs innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis, während der Behandlung oder innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis von Talquetamab. Totimpfstoffe oder nicht replizierende Impfstoffe, die von den örtlichen Gesundheitsbehörden für die Verwendung in Notfällen zugelassen oder genehmigt wurden (z. B. COVID-19), sind erlaubt. - Toxizitäten aus früheren Krebstherapien sollten auf das Ausgangsniveau zurückgegangen sein oder auf Grad 1 oder weniger abgeklungen sein (mit Ausnahme von Alopezie oder peripherer Neuropathie). - Erhalt einer kumulativen Dosis von Kortikosteroiden in Höhe von ≥ 140 mg Prednison innerhalb des 14-tägigen Zeitraums vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ohne Vorbehandlungsmedikation). - Erhalt von: - Allogener Stammzelltransplantation innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Wenn eine allogene Stammzelltransplantation erfolgt ist, müssen alle Immunsuppressiva seit 6 Wochen abgesetzt sein und es dürfen keine Anzeichen für eine Graft-versus-Host-Reaktion (GVHD) bestehen. - Autologer Stammzelltransplantation ≤ 12 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation - Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des Multiplen Myeloms. Bei Verdacht auf eine solche Beteiligung ist eine negative Ganzhirn-Magnetresonanztomographie (MRT) und eine lumbale Zytologie erforderlich. - Plasmazell-Leukämie ($> 2,0 \times 10^9/l$ Plasmazellen im Standard-Differentialblutbild), Waldenström-Makroglobulinämie, POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen), oder primäre AL-Amyloidose - Bekanntermaßen seropositiv für das Humane Immunschwäche Virus (HIV) oder das erworbene Immunschwächesyndrom. - Hepatitis-B-Infektion gemäß der Definition in den ASCO-Leitlinien. Falls der Infektionsstatus unklar ist, sind quantitative Werte erforderlich, um den Infektionsstatus zu bestimmen. Aktive Hepatitis-C-Infektion, gemessen durch einen positiven HCV-RNA-Test. Studienteilnehmer mit einer positiven Hepatitis-C-Virus-Antikörperanamnese müssen sich einem HCV-RNA-Test unterziehen. - Pulmonale Beeinträchtigung, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr zur Aufrechterhaltung einer angemessenen Sauerstoffversorgung erfordern.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		12. Bekannte Allergien, Überempfindlichkeiten oder Unverträglichkeiten gegen Talquetamab oder seine Hilfsstoffe. 13. Jede schwerwiegende medizinische Grunderkrankung, wie z. B: • Anzeichen einer schweren aktiven viralen, bakteriellen oder durch Pilze verursachten unkontrollierten systemischen Infektion • Aktive Autoimmunerkrankung oder eine dokumentierte Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, mit Ausnahme von Vitiligo, ausgeheilte atopische Dermatitis in der Kindheit und früherem Morbus Basedow, der aufgrund klinischer Symptome und Laboruntersuchungen derzeit euthyreotisch ist • Psychiatrische Erkrankungen (z. B. Alkohol- oder Drogenmissbrauch), schwere Demenz oder veränderter mentaler Zustand • Jegliche Einschränkung, welche die Fähigkeit des Studienteilnehmers beeinträchtigen würde, die geplante Behandlung am Prüfzentrum zu erhalten oder zu tolerieren, die Einverständniserklärung zu verstehen, oder jeder Zustand, bei dem nach Ansicht des Studienarztes die Teilnahme an der Studie nicht im Interesse des Studienteilnehmers wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder welche die im Prüfplan spezifizierten Erhebungen verhindern, einschränken oder beeinträchtigen könnte 14. Schwangere, Stillende oder Personen, die eine Schwangerschaft während der Teilnahme an dieser Studie oder innerhalb von 100 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation planen 15. Personen, die planen, während der Studienteilnahme oder innerhalb von 100 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation ein Kind zu zeugen 16. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis oder keine vollständige Erholung von einer Operation oder eine geplante Operation während des Zeitraums, in dem der Studienteilnehmer an der Studie teilnimmt oder innerhalb von 2 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Hinweis: Studienteilnehmer mit geplanten chirurgischen Eingriffen, die unter lokaler Anästhesie durchgeführt werden, können eingeschlossen werden). Jeder potenzielle Studienteilnehmer, der eines der folgenden Kriterien erfüllt, wird von der Teilnahme an Teil 3 ausgeschlossen: 17. Schlaganfall oder Krampfanfall innerhalb von 6 Monaten vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung 18. Die folgenden kardialen Erkrankungen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• kongestive Herzinsuffizienz gemäß New York Heart Association Stadium III oder IV • Myokardinfarkt oder Koronararterien-Bypass-Operation (CABG) ≤ 6 Monate vor der Aufnahme in die Studie • Klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie in der Vorgeschichte oder ungeklärte Synkope, von der nicht angenommen wird, dass sie vasovagal oder auf Dehydrierung zurückzuführen ist • Vorgeschichte einer schweren, nicht-ischämischen Kardiomyopathie. 19. Aktive bösartige Erkrankungen (d. h. Fortschreiten der Erkrankung oder Änderung der Behandlung in den letzten 24 Monaten), die nicht die im Rahmen der Studie behandelte Erkrankung ist. Zulässige Ausnahmen sind: • Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs • Hautkrebs (Nicht-Melanom oder Melanom), der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt • Nichtinvasiver Gebärmutterhalskrebs, der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt • Lokalisiertes Prostatakarzinom (N0M0): ○ Mit einem Gleason-Score von 6, das innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde oder das unbehandelt ist und unter Überwachung steht ○ Mit einem Gleason-Score von 3+4, das mehr als 6 Monate vor dem Screening für die Studie vollständig behandelt wurde und ein sehr geringes Risiko für ein Rezidiv hat ○ Oder ein lokalisiertes Prostatakarzinom in der Vorgeschichte, das mit einer Androgendeprivationstherapie behandelt wurde und bei dem das Risiko eines Rezidivs als sehr gering eingeschätzt wird • Brustkrebs: ○ Adäquat behandeltes lobuläres Karzinom <i>in situ</i> oder duktales Karzinom <i>in situ</i> ○ Oder Vorgeschichte von lokalisiertem Brustkrebs und Behandlung mit antihormonellen Mitteln und einem sehr geringen Risiko für ein Rezidiv • Maligne Erkrankung, die als geheilt gilt und bei der das Risiko eines Rezidivs minimal ist Hinweis: Die Prüfarzte sollen sicherstellen, dass alle Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie beim Screening und vor der ersten Dosis der Studienmedikation erfüllt sind. Ändert sich der klinische Status eines Studienteilnehmers (einschließlich verfügbarer Laborergebnisse oder zusätzlicher medizinischer Unterlagen) nach dem Screening, aber vor der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation, sodass er nicht mehr alle Einschlusskriterien erfüllt, kann gegebenenfalls eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Supportivtherapie gemäß den lokalen Behandlungsstandards durchgeführt werden, damit die Einschlusskriterien erfüllt werden können. In diesem Fall können die Laboruntersuchung(en) einmal wiederholt werden, um festzustellen, ob der Studienteilnehmer für die Studie geeignet ist. Wenn die Einschluss- und Ausschlusskriterien nach weiteren Untersuchungen nicht erfüllt sind, sollte der Studienteilnehmer von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden. Studienorte Insgesamt nahmen folgende 9 Länder mit 47 Zentren an der Studie MonumenTAL-1 teil: Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Korea; Niederlande, Polen, Spanien, Nordamerika Rekrutierungsaufbau Die Rekrutierung erfolgt über ein Screening in geeigneten Zentren.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Prämedikation Die Studienteilnehmer dieser Studie müssen vor der Behandlung die unten angegebenen Medikamente erhalten. Wird die Infusion der Studienmedikation bei Verabreichung i.v. aufgrund akuter Toxizität für ≥ 4 Stunden unterbrochen, sollten vor der Wiederaufnahme der Verabreichung der Studienmedikation erneut Antihistaminika und fiebersenkende Mittel verabreicht werden. In Teil 1 und Teil 2 kann die medikamentöse Vorbehandlung auf der Grundlage neuer Sicherheits- und anderer Daten, die vom Studienevaluationsteam (Study Evaluation Team, SET) festgelegt werden, geändert werden. Sobald eine Dosis vom SET als sicher eingestuft wurde, kann den Studienteilnehmern Talquetamab mit Genehmigung des Sponsors ohne Glukokortikoidgabe verabreicht werden. Explorative Kohorten können in Teil 1 hinzugefügt werden, um die Verabreichung von Tocilizumab als Vorbehandlung oder niedrig dosiertes Dexamethason, das täglich während der Vorbereitungsphase und zu Beginn von Zyklus 1 verabreicht wird, zu untersuchen. In der initialen explorativen Kohorte zur Prüfung von Tocilizumab als Vorbehandlung wird eine Einzeldosis von 8 mg/kg Tocilizumab über eine Stunde hinweg (maximal 800 mg) bis zu vier Stunden vor der Verabreichung der ersten Step-up Dosis infundiert. In der initialen explorativen Kohorte, in der die tägliche Verabreichung von niedrig dosiertem Dexamethason während der Step-up Phase und zu Beginn von Zyklus 1 untersucht werden soll, wird Dexamethason in einer Dosis von 4 mg oral zweimal täglich verabreicht, beginnend mit dem Tag der ersten Step-up Dosis bis zum dritten Tag von Zyklus 1. Beide explorativen Ansätze können für nachfolgende Kohorten mit Genehmigung des SET und Dokumentation aller Änderungen im SET-Sitzungsprotokoll modifiziert werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		Hinweis: die Fußnoten enthalten besondere Anweisungen für Studienteilnehmer, bei denen IRRs oder CRS auftreten.		
		Medikation und Dosierung	Administration	Zyklen
		Glukokortikoide: Dexamethason (16 mg) oder Äquivalent	p.o. oder i.v. – 3 Stunden (± 1 Stunde) vor Gabe der Studienmedikation	Erforderlich ^a Zyklus 1 Dosis 1 und alle Step-up Dosen Dexamethason sollte als Prämedikation nicht nach Zyklus 1 Tag 1 verabreicht werden, außer wie in Fußnote a angegeben
		Antihistaminikum: Diphenylhydramin (50 mg) oder Äquivalent	p.o. oder i.v. – mindestens 1 Stunde (± 15 Minuten) vor Gabe der Studienmedikation	Erforderlich ^b Zyklus 1 Dosis 1 und alle Step-up Dosen
		Antipyretikum: Acetaminophen (650 mg bis 1000 mg) oder Äquivalent	p.o. oder i.v. – mindestens 30 Minuten (± 15 Minuten) vor Gabe der Studienmedikation	Erforderlich ^b Zyklus 1 Dosis 1 und alle Step-up Dosen
		H ₂ -Antagonist: Famotidin (20 mg) oder Äquivalent	p.o. oder i.v. – Beginn der Infusion 30 Minuten (± 15 Minuten) vor Gabe der Studienmedikation	wenn klinisch indiziert
		Antiemetikum: Ondansetron (16 mg) oder Äquivalent	p.o. oder i.v. – 30 Minuten (± 15 Minuten) vor Gabe der Studienmedikation	wenn klinisch indiziert
		a: Bei Studienteilnehmern, bei denen ein CRS oder eine IRR vom Grad ≥ 2 auftreten, ist vor den beiden nächsten Dosen der Studienmedikation eine Prämedikation mit einem Glukokortikoid erforderlich. Die Verabreichung einer darüberhinausgehenden Vorbehandlung sollte mit dem Sponsor besprochen werden, außer bei Studienteilnehmern, die in die oben erwähnte(n) explorativen Kohorte(n) zur Bewertung von niedrig dosiertem Dexamethason aufgenommen wurden. b: Bei Studienteilnehmern, bei denen ein CRS oder eine IRR beliebigen Grades auftritt, ist eine Prämedikation mit		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Antihistaminika und nicht-glukokortikoiden Antipyretika mindestens vor der nächsten Dosis der Studienmedikation erforderlich. Intervention Teil 1 Die Dosisescalation in Teil 1 (Phase I) erfolgt nach einer Modifikation der Methode der kontinuierlichen Neubewertung (modified Continual Reassessment Method, mCRM), die Startdosis basiert auf der minimal zu erwartenden biologischen Wirkung (minimal anticipated biological effect level, MABEL) und beträgt 0,0005 mg/kg zweiwöchentlich. Folgende Dosierungsschemata für Talquetamab werden untersucht: zweiwöchentlich i.v. von 0,001 mg/kg bis 0,00338 mg/kg wöchentlich i.v. von 0,0015 mg/kg bis 0,180 mg/kg wöchentlich s.c. von 0,135 mg/kg bis 0,800 mg/kg zweiwöchentlich s.c. von 0,800 mg/kg bis 1.200 mg/kg monatlich s.c. 1.600 mg/kg Eingeleitet wird die jeweilige Dosis von drei Step-up Dosen Intervention Teil 2 In der Dosisexpansion in Teil 2 (Phase I) erhalten die Studienteilnehmer die mutmaßlichen ermittelten empfohlenen Dosen für die Phase II (Recommended Phase 2 Dose, RP2D)s. <i>Wöchentliches Dosierungsschema (QW):</i> Zykluslänge: 21 Tage Step-up Dosis: 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,01 mg/kg und 0,06 mg/kg Talquetamab s.c. Zyklus 1+: 0,4 mg/kg Talquetamab s.c. an Tag 1, 8 und 15 bis zur Krankheitsprogression <i>Zweiwöchentliches Dosierungsschema (Q2W):</i> Zykluslänge: 28 Tage Step-up Dosis: 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,01 mg/kg, 0,06 mg/kg und 0,30 mg/kg Talquetamab s.c. Zyklus 1+: 0,8 mg/kg Talquetamab s.c. an Tag 1 und 15 bis zur Krankheitsprogression Intervention Teil 3: In Teil 3 (Phase II) erhalten die Studienteilnehmer dieselbe RP2D-Dosis wie die Studienteilnehmer in Teil 2 (Phase I) <i>Wöchentliches Dosierungsschema (QW) (Kohorte A und B):</i> Zykluslänge: 28 Tage Step-up Dosis: im Abstand von 2 bis 4 Tagen und abzuschließen 2 bis 4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,01 mg/kg und 0,06 mg/kg Talquetamab s.c.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zyklus 1+: 0,4 mg/kg Talquetamab s.c. an Tag 1, 8, 15 und 22 bis zur Krankheitsprogression <i>Zweiwöchentliches Dosierungsschema (Q2W) (Kohorte C):</i> Zykluslänge: 28 Tage Step-up Dosis: im Abstand von 2 bis 4 Tagen und abzuschließen 2 bis 4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,01 mg/kg, 0,06 mg/kg und 0,30 mg/kg Talquetamab s.c. Zyklus 1+: 0,8 mg/kg Talquetamab s.c. an Tag 1 und 15 bis zur Krankheitsprogression Dauer der Studienintervention: Die Studienmedikation wurde den Studienteilnehmern bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zur inakzeptablen Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung oder bis zum Studienende (definiert als 2 Jahre nach der ersten Dosierung des letzten Studienteilnehmers oder wenn der letzte Studienteilnehmer die letzte Erhebung im Rahmen der Studie abgeschlossen hat, je nachdem, was zuerst eintritt) verabreicht.
5	Spezifisches Studienziel	Primäres Studienziel: <u>Teil 1 – Dosiseskulation (Phase I)</u> - Charakterisierung der Sicherheit von Talquetamab und Empfehlung der Dosis und des Dosierungsplans für die Phase II <u>Teil 2 – Dosisexpansion (Phase I)</u> - weitere Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Talquetamab in der (den) RP2D(s) <u>Teil 3 (Phase II)</u> - Ermittlung der Wirksamkeit von Talquetamab in den RP2Ds Sekundäres Studienziel: <u>Teil 1 (Dosiseskulation) und Teil 2 (Dosisexpansion) (Phase I):</u> - Charakterisierung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Talquetamab - Beurteilung der Immunogenität von Talquetamab - Evaluierung der vorläufigen Antitumoraktivität von Talquetamab in der (den) RP2D(s) in Teil 2 <u>Teil 3 (Phase II):</u> - weitere Beurteilung der Wirksamkeit von Talquetamab in den RP2Ds - Evaluierung der minimalen Resterkrankung (Minimal residual Disease, MRD) in den RP2Ds - weitere Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Talquetamab in den RP2Ds - Charakterisierung der Pharmakokinetik von Talquetamab in den RP2Ds - Beurteilung der Immunogenität von Talquetamab

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Beurteilung von patientenberichteten Endpunkten (PROs) nach der Behandlung mit Talquetamab - Evaluierung der Wirksamkeit von Talquetamab in Subgruppen mit molekularen Hochrisiko-Merkmalen
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Hypothese <u>Teil 1 – Dosiseskulation (Phase I)</u> Eine oder mehrere vorgeschlagene RP2D(s) von Talquetamab können identifiziert werden, sodass bei <28 % der Studienteilnehmer eine dosislimitierende Toxizität (DLT) auftritt. <u>Teil 2 – Dosisexpansion (Phase I)</u> Talquetamab ist bei den mutmaßlichen RP2D(s) sicher und zeigt vorläufige Anti-Tumor-Aktivität. <u>Teil 3 (Phase II):</u> Talquetamab besitzt eine Anti-Myelom-Aktivität und weist Wirksamkeit und ein akzeptables Sicherheitsprofil in einer oder mehreren der folgenden 3 Kohorten mit Studienteilnehmern mit rezidiertem oder refraktärem Multiplem Myelom mit ungedecktem medizinischem Bedarf auf: - Kohorte A: Die Behandlung mit Talquetamab weist in dieser Kohorte eine signifikante Anti-Myelom-Aktivität auf (d. h. die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI ist für ORR größer als 30 %). - Kohorte B: Die Behandlung mit Talquetamab zeigt in dieser Kohorte eine bedeutsame Anti-Myelom-Aktivität (d. h. die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI ist für ORR größer als 15 %). - Kohorte C: Die Behandlung mit Talquetamab weist in dieser Kohorte eine signifikante Anti-Myelom-Aktivität auf (d. h. die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI ist für ORR größer als 30 %). Primäre Endpunkte: <u>Teil 1 – Dosis-Eskalation (Phase I)</u> - Sicherheit in Form von Häufigkeit und Art der DLT und in Form von Häufigkeit und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UE und Laboranomalien <u>Teil 2 – Dosis-Expansion (Phase I)</u> - Sicherheit in Form von Häufigkeit und Schweregrad von UE, schwerwiegenden UE und Laboranomalien <u>Teil 3 (Phase II):</u> - Wirksamkeit in Form der Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) (PR oder besser) definiert gemäß den Response-Kriterien der IMWG und basierend auf der Einschätzung des IRC Sekundäre Endpunkte <u>Teil 1 – Dosis-Eskalation und Teil 2 – Dosis-Expansion (Phase I)</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Pharmakokinetische Parameter und pharmakodynamische Marker einschließlich, aber nicht ausschließlich der vollständigen Abwesenheit von GPRC5D-exprimierenden Zellen, systemische Zytokin-Konzentrationen und Marker für T-Zell-Aktivierung - Vorhandensein und Aktivität von Anti-Talquetamab Antikörpern - Bestimmung der ORR und der Rate des klinischen Nutzens (Clinical Benefit Rate, CBR) - Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR) oder besser / komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) oder besser / stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR) definiert gemäß den IMWG-Kriterien - Dauer des Ansprechens - Zeit bis zum Ansprechen - Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) <u>Teil 3 (Phase II):</u> - VGPR oder besser / CR oder besser / sCR definiert gemäß den IMWG-Kriterien - Dauer des Ansprechens - Zeit bis zum Ansprechen - PFS - Gesamtüberleben - MRD-Negativitätsrate - Auftreten und Schweregrad unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Laborwerte - Pharmakokinetische Parameter in einer Populations-PK Analyse - Vorhandensein und Aktivität von Anti-Talquetamab Antikörpern - Veränderungen der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Symptome und der Funktionsfähigkeiten - ORR bei Studienteilnehmern mit molekularen Hochrisikomerkmale Explorative Endpunkte <u>Teil 1 – Dosis-Eskalation und Teil 2 – Dosis-Expansion (Phase I)</u> - Erforschung der Zusammenhänge zwischen Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Nebenwirkungsprofil und klinischer Aktivität von Talquetamab - Untersuchung von prädiktiven Biomarkern für das Ansprechen oder die Resistenz auf Talquetamab - Untersuchung der immunregulatorischen Aktivität von Talquetamab. - Quantifizierung der Rezeptorbelegung, sofern möglich. - Erfassung der MRD-Negativitätsraten - Erfassung der Expositions-Wirkungs-Beziehung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Teil 3 (Phase II):</u> • Erforschung der Zusammenhänge zwischen Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Nebenwirkungsprofil und klinischer Aktivität von Talquetamab • Untersuchung von prädiktiven Biomarkern für das Ansprechen oder die Resistenz auf Talquetamab • Untersuchung pharmakodynamischer Marker • Untersuchung der immunregulatorischen Aktivität von Talquetamab • Bewertung der MRU • Bewertung der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Fallzahlbestimmung <u>Teil 1 – Dosiseskulation (Phase I)</u> In den Teil 1 der Studie werden in jede Dosierungsstufe ein oder mehrere Studienteilnehmer aufgenommen, wobei mindestens 6 Studienteilnehmer in die als sicher geltende(n) RP2D(s) eingeschlossen werden. Zusätzlich zur Verabreichung i.v. wird die subkutane Verabreichung vom Sponsor eingeleitet. Die Stichprobengröße beträgt etwa 260 Studienteilnehmer, wobei die tatsächliche Anzahl der behandelten Studienteilnehmer von der Anzahl der untersuchten Dosisstufen und der Anzahl der Studienteilnehmer, die für jede Dosisstufe eingeschlossen werden, abhängt. Die Gesamtzahl der in Teil 1 eingeschlossenen Studienteilnehmer hängt von der Häufigkeit der DLT und dem Zeitpunkt der Bestimmung der RP2D(s) ab. <u>Teil 2 – Dosisexpansion (Phase I)</u> In den Teil 2 der Studie werden bis zu 40 Studienteilnehmer mit jeder der mutmaßlichen RP2D(s) behandelt (falls mehr als eine ermittelt wird), um die Sicherheit sowie die vorläufige Antitumoraktivität von Talquetamab weiter zu bewerten. <u>Teil 3 (Phase II):</u> Für den Teil 3 werden 3 Kohorten gebildet; die Anforderungen an den Stichprobenumfang für die 3 Kohorten sind wie folgt: • Kohorte A: Ungefähr 120 Studienteilnehmer werden in Kohorte A aufgenommen. Kohorte A wurde unter der Annahme festgelegt, dass das ORR für Talquetamab bei den Studienteilnehmern in Kohorte A mindestens 45 % beträgt. Wenn diese Annahme zutrifft, besteht eine Aussagekraft von etwa 90 % oder mehr, um festzuhalten, dass das ORR bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 höher als 30 % ist. • Kohorte B: Der Stichprobenumfang für die Kohorte B wurde anhand eines zweistufigen Versuchsplans ermittelt, um die Nullhypothese, dass das ORR höchstens 15 % beträgt, gegen die Alternative, dass das ORR mindestens 35 % beträgt, zu testen. Bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und einer Aussagekraft von 80 % benötigt Kohorte B 34 Studienteilnehmer mit auswertbarem Ergebnis. Geht man von einer Rate der nicht auswertbaren Studienteilnehmer von 10 % aus, so ergibt sich ein Gesamtstichprobenumfang für Kohorte B von 38 Studienteilnehmern. Die Stichprobengröße wird auf mindestens 60 Studienteilnehmer erhöht werden, um das ORR mit größerer Genauigkeit, d. h. einem engeren Konfidenzintervall, zu bestimmen. Die Analysen der Stufe 1 werden durchgeführt, wenn etwa 21 Studienteilnehmer mit bewertbarem Ansprechen eingeschlossen wurden und das Ansprechen des letzten Studienteilnehmers in Stufe 1 bewertet werden kann. Die Rekrutierung kann beendet werden, wenn in der Stufe 1 bei 3 oder weniger Studienteilnehmern ein Ansprechen beobachtet werden kann. • Kohorte C: Der Stichprobenumfang für Kohorte C wurde so festgelegt, dass das beobachtete ORR für Talquetamab mindestens 45 % beträgt. Wenn diese Annahme zutrifft, besteht eine Aussagekraft von mehr als 85 %, um festzuhalten, dass das ORR bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 höher als 30 % ist. Interimsanalysen In Teil 3 wird die Stufe 1-Analyse für die Kohorte B durchgeführt, wenn etwa 21 Studienteilnehmern mit bewertbarem Ansprechen in Kohorte B aufgenommen worden sind und das Ansprechen des letzten Studienteilnehmers in Stufe 1 bewertet werden kann. Die Rekrutierung kann beendet werden, wenn in der ersten Stufe bei 3 oder weniger Studienteilnehmern ein Ansprechen beobachtet werden kann. Andernfalls werden zusätzliche Studienteilnehmer aufgenommen, um sicherzustellen, dass 34 Studienteilnehmer mit bewertbarem Ansprechen verfügbar sind. Unter der Annahme, dass 10 % der Studienteilnehmer nicht ansprechen, wird eine Gesamtzahl von 38 Studienteilnehmern geplant. Die Stichprobengröße wird auf mindestens 60 Studienteilnehmer erhöht werden, um das ORR mit größerer Genauigkeit, d. h. einem engeren Konfidenzintervall, zu bestimmen.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Studienteilnehmer wurden abhängig von ihrer Vorbehandlung verschiedenen Kohorten zugeordnet (siehe Einschlusskriterien).
9	Verblindung	Es handelt sich um eine Open-Label-Studie, weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Analyse-Set: Alle Behandelten Das Analyse-Set für alle Behandelten besteht aus Studienteilnehmern, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Dieses Analyse-Set wird als primäres Analyse-Set bestimmt und für alle Auswertungen zur Sicherheit und Wirksamkeit verwendet. Analyse-Set: Per Protokoll (PP) Das Analyse-Set Per Protokoll umfasst alle behandelten Studienteilnehmer, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Wenn das PP-Analyse-Set >90 % des gesamten behandelten Analyse-Sets umfasst, wird keine PP-Analyse durchgeführt. Analyse-Set: Population mit bewertbarem Ansprechen (RP2D) Das Analyse-Set für die Population mit bewertbarem Ansprechen umfasst alle Studienteilnehmer, die mit einer RP2D-Dosierung behandelt wurden und eine bestätigte Diagnose eines Multiplen Myeloms und eine messbare Erkrankung bei Studienbeginn oder beim Screening hatten. Dieses ist wie folgt definiert: • M-Proteinspiegel im Serum $\geq 1,0$ g/dl oder M-Proteinspiegel im Urin ≥ 200 mg/24 Stunden; oder • Freie Leichtketten des Serum-Immunglobulins (FLC) ≥ 10 mg/dl und abnormales Serum-Immunglobulin kappa lambda FLC-Verhältnis. Studienteilnehmer, die zu Studienbeginn oder beim Screening keine messbare Erkrankung haben, aber vom IRC als CR oder besser oder PD oder PR eingestuft wurden, werden eingeschlossen. Darüber hinaus müssen die Studienteilnehmer mindestens eine Verabreichung der Studienmedikation erhalten und adäquate Krankheitsbeurteilungen nach Studienbeginn aber vor Beginn einer nachfolgenden Therapie haben. Analyse-Set: Stufe 1 Das Analyse-Set Stufe 1 umfasst Studienteilnehmer der Kohorte B, die mindestens 8 Wochen Studienbehandlung erhalten haben und mindestens 2 Krankheitsbeurteilungen nach Studienbeginn aufweisen oder progredient wurden oder verstorben sind oder die Behandlung aus anderen Gründen als der Krankheitsprogression abgebrochen haben. Analyse-Set: Pharmakokinetik (PK) Das PK-Analyse-Set ist definiert als alle Studienteilnehmer, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen mindestens 1 auswertbare Konzentrationsmessung vorliegt. Die Studienteilnehmer werden von der Analyse der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		pharmakokinetischen Parameter ausgeschlossen, wenn die individuellen Daten keine adäquate Schätzung der Parameter zulassen; diese Studienteilnehmer werden zum Zeitpunkt der Analyse, gemeinsam mit dem Grund für den Ausschluss identifiziert. Analyse-Set: Immunogenität Das Immunogenitäts-Analyse-Set ist definiert als alle Studienteilnehmer, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die anschließend mindestens eine Immunogenitätsprobe vorliegt. Analyse-Set: Population mit bewertbarer Zytogenetik Das zytogenetisch bewertbare Analyse-Set besteht aus Studienteilnehmern, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und eine der folgenden zytogenetischen Risikokategorien erfüllen: • Studienteilnehmer mit Hochrisiko: Studienteilnehmer, die nach FISH/Karyotyp positiv sind für del17p, t(14;16), t(4;14) • Studienteilnehmer mit Standardrisiko: Studienteilnehmer, die nicht die Kriterien für Hochrisikokriterien erfüllen und die nicht zytogenetisch getestet wurden
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Primärer Endpunkt <u>ORR</u> Die Analyse erfolgt auf Grundlage des Analyse-Sets aller behandelten Studienteilnehmer. Studienteilnehmer ohne Erhebung nach Baseline werden als Non-Responder betrachtet. Ein Ansprechen nach Beginn einer nachfolgenden Therapie wird nicht berücksichtigt. ORR und das dazugehörige zweiseitige 95%-KI wird für jede Kohorte angegeben. Zur Bewertung der internen Konsistenz und zur Untersuchung der Homogenität des Behandlungseffekts zwischen Subgruppen wird für den primären Endpunkt ORR eine Subgruppenanalyse auf Basis der präspezifizierten Subgruppen durchgeführt. Ein Forest Plot der Subgruppenanalyse wird erstellt. Sensitivitätsanalysen werden unter Verwendung des Ansprechens auf Grundlage des computergestützten Algorithmus und der Bewertung durch den Studienarzt gemäß den IMWG-Kriterien durchgeführt. Für die Übereinstimmung zwischen dem verblindet geltenden Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) und der Bewertung des computergestützten Algorithmus für das Ansprechen (Ansprechen [PR oder besser] vs. kein Ansprechen) werden die Kappa-Statistik und das 95%-KI berechnet. Andere Sensitivitätsanalysen können ebenfalls durchgeführt werden, wenn diese angemessen erscheinen. Weiterhin werden ergänzende Analysen zur ORR durchgeführt: • basierend auf dem Analyse-Set mit bewertbarem Ansprechen • basierend auf dem Per Protocol-Analyse-Set

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Unabhängiges, verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC)</u> Das IRC setzt sich aus drei Ärzten zusammen, die über Fachwissen und klinische Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des Multiplen Myeloms verfügen, die jedoch nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind. Die Mitglieder des IRC führen eine unabhängige Bewertung der Daten derjenigen Studienteilnehmer durch, die mit der/den RP2D(s) von Talquetamab behandelt wurden, einschließlich der Studienteilnehmer in den relevanten Kohorten in den Teilen 1 und 2 der Phase I. Der Hauptzweck der Bewertung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Evaluation des Ansprechens bzw. der Krankheitsprogression vorzunehmen und eine einheitliche Bewertung für die Studienteilnehmer zu gewährleisten. Das IRC verwendet die IMWG-Kriterien von 2016 in Kombination mit der klinischen Bewertung. Für jeden Studienteilnehmer werden das von der IRC bewertete Gesamtansprechen bzw. die Krankheitsprogression sowie der jeweils entsprechende Zeitpunkt auf der Grundlage eines 2/3-Mehrheitsquorums festgelegt. <u>Computergestützter Algorithmus</u> Die Bewertung der Wirksamkeit wird ebenfalls mithilfe eines computergestützten Algorithmus durchgeführt, der den IMWG-Kriterien von 2016 folgt. Die Bewertung durch den computergestützten Algorithmus wird durch die IRC-Bewertung validiert und die Übereinstimmung zwischen diesen Bewertungen wird für das Ansprechen (Ansprechen [PR oder besser] vs. kein Ansprechen) evaluiert. Sekundäre Endpunkte <u>Dauer des Ansprechens</u> Die Dauer des Ansprechens wird für jede Kohorte basierend auf dem Analyse-Set aller behandelten Studienteilnehmer berechnet, die ein Ansprechen (PR oder besser) gemäß der IRC-Bewertung erreichen. Die Verteilung der Dauer des Ansprechens wird mittels der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Es werden Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens, sowie der Median mit dem zugehörigen 95%-KI dargestellt. Sensitivitätsanalysen können auf Grundlage des computergestützten Algorithmus und der Beurteilung durch den Studienarzt gemäß den IMWG-Kriterien durchgeführt werden. <u>Rate an VGPR oder besser</u> Die Analyse erfolgt auf Grundlage des Analyse-Sets aller behandelten Studienteilnehmer. VGPR, CR oder sCR nach Beginn einer nachfolgenden Therapie werden nicht berücksichtigt. Die Rate des VGPR oder besserem Ansprechen sowie das zugehörige

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		95%-KI werden für jede Kohorte dargestellt. Die Analyse wird auf Grundlage der IRC-Bewertung durchgeführt. Sensitivitätsanalysen können unter Verwendung des computergestützten Algorithmus und der Beurteilung durch den Studienarzt gemäß den IMWG-Kriterien durchgeführt werden. Ergänzende Analysen werden auf der Grundlage des Analyse-Set mit bewertbarem Ansprechen und Per Protocol-Analyse-Set durchgeführt. <u>Rate an CR oder besser</u> Die Analyse wird in ähnlicher Weise durchgeführt wie für die Rate an VGPR oder besser. <u>Rate an sCR</u> Die Analyse wird in ähnlicher Weise durchgeführt wie für die Rate an VGPR oder besser. <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> Die Analyse erfolgt auf Grundlage des Analyse-Sets aller behandelten Studienteilnehmer, die ein Ansprechen (PR oder besser) erreichen. Für jede Kohorte werden deskriptive Statistiken (N, Mittelwert, SD, Median und Spanne) dargestellt. Die Zeit bis zum besten Ansprechen, die Zeit bis zum Erreichen einer CR oder besser und die Zeit bis zum Erreichen einer VGPR oder besser werden auf ähnliche Weise zusammengefasst. Die Analyse wird auf der Grundlage der IRC-Bewertung durchgeführt. <u>PFS</u> Die Analyse erfolgt auf Grundlage des Analyse-Sets aller behandelten Studienteilnehmer. Die Kaplan-Meier-Methode wird verwendet, um die Verteilung der gesamten PFS für jede Kohorte zu schätzen. Der Median des PFS wird mit einem 95%-KI angegeben. Darüber hinaus werden die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die ein PFS-Ereignis hatten oder die zensiert wurden, angegeben. Die Gründe für die Zensierung des Patienten für die Daten des PFS werden entsprechend zusammengefasst. Die Kaplan-Meier -Kurve wird dargestellt. Die Analyse wird auf der Grundlage der IRC-Bewertung durchgeführt. <u>OS</u> Das Gesamtüberleben wird mit ähnlichen statistischen Methoden analysiert, wie diese für PFS beschrieben wurden. <u>MRD-Negativitätsrate</u> Die Analyse erfolgt auf Grundlage des Analyse-Sets aller behandelten Studienteilnehmer. Die Rate an MRD-Negativität und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		das zugehörige zweiseitige 95%-KI werden für jede Kohorte angegeben. In dieser Studie wird der Schwellenwert von 10^{-5} für die primäre MRD-Negativitätsanalyse verwendet. Eine Sensitivitätsanalyse kann mit einem Schwellenwert von 10^{-6} durchgeführt werden. Die MRD-Negativitätsrate wird zusätzlich separat für Studienteilnehmer, die eine CR/sCR erreicht haben, dargestellt. Ergänzend dazu wird die MRD-Negativitätsrate für Studienteilnehmer, die eine mittels IRC-bewertete CR oder besser haben, dargestellt. <u>ORR für Studienteilnehmer mit Hochrisiko-Zytogenetik</u> Die Analyse wird in ähnlicher Weise durchgeführt, wie sie für die Rate an VGPR oder besser beschrieben ist. Explorative Endpunkte <u>Zeit bis zur nachfolgenden Therapie</u> Für diesen explorativen Endpunkt wird die Kaplan-Meier-Methode für die deskriptive Darstellungen verwendet. Tod aufgrund einer Krankheitsprogression ohne Beginn einer nachfolgenden Therapie wird als Ereignis gewertet. Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie zurückgezogen haben, die für eine Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen („Lost-to follow-up“) oder die aus anderen Gründen als eine Krankheitsprogression versterben, werden zum Datum des Todeszeitpunktes oder des letzten bekannten Überlebenszeitpunktes zensiert. Patientenberichtete Endpunkte (PRO) Für die Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30, EQ 5D-5L und PGI-S werden die Rücklaufquoten für das Ausfüllen zu jedem Zeitpunkt auf der Grundlage der Anzahl der Studienteilnehmer in jedem Zyklus erstellt. Deskriptive Statistiken (n, Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spanne) nach Kohorte werden für die EORTC QLQ-C30-Skalen und die EQ-5D-5L VAS und den EQ-5D-5L Nutzwert dargestellt. Ein Liniendiagramm der Mittelwerte mit Standardfehler über die Zeit wird erstellt. Die Häufigkeit der Antworten für das PGI-S-Einzelitem wird als Anzahl und als Prozentsatz der Antworten in jeder Antwortkategorie zusammengefasst. Die Veränderung innerhalb der Gruppe bei den EORTC QLQ-C30-Skalen und der EQ-5D-5L VAS und dem EQ-5D-5L Nutzwert wird auf Gruppenebene anhand der mittleren Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert und auf individueller Ebene anhand des Anteils der Studienteilnehmer mit einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bedeutsamen Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert analysiert. Die mittlere Veränderung innerhalb der Gruppe wird mithilfe einer Analyse über ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) bewertet, um auf diese Weise zu jedem Zeitpunkt die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert für alle Studienteilnehmer mit mindestens einer Bewertung nach dem Baseline-Wert zu schätzen. Die Veränderung der EORTC QLQ-C30-Skalen, der EQ-5D-5L VAS und des EQ-5D-5L Nutzenwertes gegenüber dem Baseline-Wert wird in einem Modell mit gemischten Effekten ermittelt, das die Studienteilnehmer als Zufallseffekt und den Baseline-Wert und die Zeit als feste Effekte enthält. Bedeutsame Veränderungen auf individueller Ebene werden für die EORTC QLQ-C30-Skalen und die EQ-5D-QL VAS mit Hilfe von zwei Methoden bewertet, und zwar mit literaturbasierten und mit verteilungsbasierten Ansätzen. Der Schwellenwert für die bedeutsame Veränderung (meaningful change threshold, MCT) für den verteilungsbasierten Ansatz ist definiert als mindestens die Hälfte der Standardabweichung vom Baseline-Wert. Die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die die MCT erfüllen, werden als Anteil der Studienteilnehmer mit bedeutsamer Veränderung zusammengefasst. Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wird anhand der MCT berechnet, die auf der Grundlage verteilungsbasierter Ansätze ermittelt wurde. Die Zeit bis zur Verbesserung wird mittels deskriptiver Statistik wie Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und Spanne berichtet. Die Zeit bis zur Verschlechterung wird anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Der Tod aufgrund von Krankheitsprogression gilt als Verschlechterung. Studienteilnehmer, die die Definition der Verschlechterung nicht erfüllen, werden bei der letzten PRO-Bewertung zensiert. Studienteilnehmer ohne Baseline-Bewertung oder ohne Bewertung nach Baseline werden zum Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation zensiert. Sicherheitsendpunkte Die Analyse erfolgt auf Grundlage des Analyse-Sets aller behandelten Studienteilnehmer, sofern nicht anders angegeben. Für alle kontinuierlichen Sicherheitsvariablen umfasst die deskriptive Statistik für jede Kohorte die Anzahl N, den Mittelwert, die Standardabweichung, den Median sowie Minimum und Maximum. Kategoriale Variablen werden je Kohorte unter Verwendung von Häufigkeitsangaben und Prozentsätzen zusammengefasst.
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Status der Studienteilnehmer zum Datenschnitt 16.05.2022 <i>Studienteilnehmer ohne T-Zell-Redirektionstherapie</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Talquetamab erhalten</u> Phase I: N=236 0,4 mg: N=21 0,8 mg: N=36 Phase II Kohorte A: N=122 Phase II Kohorte C: N=109 <u>Noch unter Behandlung mit Talquetamab</u> Phase I: N=51 0,4 mg: N=5 0,8 mg: N=13 Phase II Kohorte A: N=43 Phase II Kohorte C: N=78 <u>Abbruch der Behandlung mit Talquetamab</u> Phase I: N=185 0,4 mg: N=16 0,8 mg: N=23 Phase II Kohorte A: N=79 Phase II Kohorte C: N=31 <i>Gründe für den Abbruch der Behandlung mit Talquetamab</i> a) Krankheitsprogression Phase I: N=144 0,4 mg: N=11 0,8 mg: N=15 Phase II Kohorte A: N=60 Phase II Kohorte C: N=18 b) Arztentscheidung Phase I: N=20 0,4 mg: N=3 0,8 mg: N=4 Phase II Kohorte A: N=6 Phase II Kohorte C: N=0 c) Patientenentscheidung Phase I: N=6 0,4 mg: N=2 0,8 mg: N=1 Phase II Kohorte A: N=3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Phase II Kohorte C: N=2 d) Tod Phase I: N=4 0,4 mg: N=0 0,8 mg: N=1 Phase II Kohorte A: N=2 Phase II Kohorte C: N=4 i. Tod aufgrund von COVID-19 Phase I: N=0 0,4 mg: N=0 0,8 mg: N=0 Phase II Kohorte A: N=1 Phase II Kohorte C: N=1 e) Unerwünschtes Ereignis Phase I: N=10 0,4 mg: N=0 0,8 mg: N=2 Phase II Kohorte A: N=8 Phase II Kohorte C: N=7 i. Unerwünschtes Ereignis aufgrund von COVID-19 Phase I: N=1 0,4 mg: N=0 0,8 mg: N=0 Phase II Kohorte A: N=0 Phase II Kohorte C: N=0 <i>Studienteilnehmer mit T-Zell-Redirektionstherapie</i> <u><i>Talquetamab erhalten</i></u> Phase I: N=17 0,4 mg: N=9 0,8 mg: N=8 Phase II Kohorte B: N=34 <u><i>Noch unter Behandlung mit Talquetamab</i></u> Phase I: N=5 0,4 mg: N=2 0,8 mg: N=3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Phase II Kohorte B: N=21 <u>Abbruch der Behandlung mit Talquetamab</u> Phase I: N=12 0,4 mg: N=7 0,8 mg: N=5 Phase II Kohorte B: N=13 <i>Gründe für den Abbruch der Behandlung mit Talquetamab</i> a) Krankheitsprogression Phase I: N=9 0,4 mg: N=5 0,8 mg: N=4 Phase II Kohorte B: N=9 b) Arztentscheidung Phase I: N=2 0,4 mg: N=1 0,8 mg: N=1 Phase II Kohorte B: N=1 c) Patientenentscheidung Phase I: - 0,4 mg: - 0,8 mg: - Phase II Kohorte B: - d) Tod Phase I: - 0,4 mg: - 0,8 mg: - Phase II Kohorte B: - i. Tod aufgrund von COVID-19 Phase I: - 0,4 mg: - 0,8 mg: - Phase II Kohorte B: - e) Andere Phase I: N=0

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		0,4 mg: N=0 0,8 mg: N=0 Phase II Kohorte B: N=1 f) Unerwünschtes Ereignis Phase I: N=1 0,4 mg: N=1 0,8 mg: N=0 Phase II Kohorte B: N=2 i. Unerwünschtes Ereignis aufgrund von COVID-19 Phase I: - 0,4 mg: - 0,8 mg: - Phase II Kohorte B: - Status der Studienteilnehmer zum Datenschnitt 17.01.2023 Studienteilnehmer ohne vorangegangene T-Zell-Redirektionstherapie <u>Talquetamab erhalten</u> Phase I: N=236 0,4 mg: N=21 0,8 mg: N=36 Phase II Kohorte A: N=122 Phase II Kohorte C: N=109 <u>Noch unter Behandlung mit Talquetamab</u> Phase I: N=38 0,4 mg: N=5 0,8 mg: N=8 Phase II Kohorte A: N=28 Phase II Kohorte C: N=52 <u>Abbruch der Behandlung mit Talquetamab</u> Phase I: N=198 0,4 mg: N=16 0,8 mg: N=28 Phase II Kohorte A: N=94 Phase II Kohorte C: N=57 <i>Gründe für den Abbruch der Behandlung mit Talquetamab</i> a) Krankheitsprogression

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Phase I: N=154 0,4 mg: N=11 0,8 mg: N=20 Phase II Kohorte A: N=72 Phase II Kohorte C: N=30 b) Arztentscheidung Phase I: N=21 0,4 mg: N=3 0,8 mg: N=4 Phase II Kohorte A: N=9 Phase II Kohorte C: N=8 c) Patientenentscheidung Phase I: N=7 0,4 mg: N=2 0,8 mg: N=1 Phase II Kohorte A: N=3 Phase II Kohorte C: N=5 d) Tod Phase I: N=4 0,4 mg: N=0 0,8 mg: N=1 Phase II Kohorte A: N=2 Phase II Kohorte C: N=4 i. Tod aufgrund von COVID-19 Phase I: N=0 0,4 mg: N=0 0,8 mg: N=0 Phase II Kohorte A: N=1 Phase II Kohorte C: N=1 e) Unerwünschtes Ereignis Phase I: N=11 0,4 mg: N=0 0,8 mg: N=2 Phase II Kohorte A: N=8 Phase II Kohorte C: N=10

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		i. Unerwünschtes Ereignis aufgrund von COVID-19 Phase I: N=1 0,4 mg: N=0 0,8 mg: N=0 Phase II Kohorte A: N=0 Phase II Kohorte C: N=0 Studienteilnehmer mit vorangegangener T-Zell-Redirektionstherapie <u>Talquetamab erhalten</u> Phase I: N=17 0,4 mg: N=9 0,8 mg: N=8 Phase II Kohorte B: N=34 <u>Noch unter Behandlung mit Talquetamab</u> Phase I: N=3 0,4 mg: N=1 0,8 mg: N=2 Phase II Kohorte B: N=11 <u>Abbruch der Behandlung mit Talquetamab</u> Phase I: N=14 0,4 mg: N=8 0,8 mg: N=6 Phase II Kohorte B: N=23 <i>Gründe für den Abbruch der Behandlung mit Talquetamab</i> a) Krankheitsprogression Phase I: N=11 0,4 mg: N=6 0,8 mg: N=5 Phase II Kohorte B: N=18 b) Arztentscheidung Phase I: N=2 0,4 mg: N=1 0,8 mg: N=1 Phase II Kohorte B: N=2 c) Patientenentscheidung Phase I: -

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		0,4 mg: - 0,8 mg: - Phase II Kohorte B: - d) Tod Phase I: - 0,4 mg: - 0,8 mg: - Phase II Kohorte B: - i. Tod aufgrund von COVID-19 Phase I: - 0,4 mg: - 0,8 mg: - Phase II Kohorte B: - e) Unerwünschtes Ereignis Phase I: N=1 0,4 mg: N=1 0,8 mg: N=0 Phase II Kohorte B: N=3 i. Unerwünschtes Ereignis aufgrund von COVID-19 Phase I: N=0 0,4 mg: N=0 0,8 mg: N=0 Phase II Kohorte B: N=0
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden /Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<u>Studienbeginn</u> 03.01.2018 <u>Datenschnitte</u> 16.05.2022 (primäre Analyse) 12.09.2022 (Wirksamkeitsdatenschnitt) 19.10.2023 (120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt) 17.01.2023 (von der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens angeforderter Datenschnitt, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt) <u>Nachbeobachtung</u> Die Nachbeobachtungszeiten können der Tabelle Tabelle 4-38 entnommen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Studienende</u> Die Studie ist laufend (Rekrutierung ist beendet).
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	Die Patientencharakteristika können dem Abschnitt 4.3.2.3.2.1.7 entnommen werden.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es handelt sich um eine einarmige Studie, daher fand keine Zuordnung zu verschiedenen Behandlungsgruppen statt.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Das gesamte Analyse-Set enthält 501 Studienteilnehmer.
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethode	Die Ergebnisse können dem Abschnitt 4.3 in Modul 4 entnommen werden.
18	Zusätzliche Analysen	Nicht zutreffend.
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Die Ergebnisse können dem Abschnitt 4.3 in Modul 4 entnommen werden.
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Phase I In der Phase I wurden auf der Grundlage von Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit und Wirksamkeit 0,4 mg/kg Talquetamab s.c. QW (aus praktischen Gründen angepasst von 0,405 mg/kg Talquetamab s.c. QW) als mutmaßliche RP2D-Dosierung identifiziert. Bei dieser Dosis zeigten die Konzentrations-Zeit-Profile ein anhaltendes Muster und hielten die Exposition über dem maximalen EC90-Wert, wie in einem Ex-vivo-Zytotoxizitätstest festgestellt wurde. Das Vorhandensein von Anti-Talquetamab-Antikörpern hatte offenbar keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit (z. B. CRS, sARR, ISR) von Talquetamab. Pharmakodynamische Daten zeigten unter dieser RP2D-Dosierung eine konsistente Induktion von T-Zell-Aktivierung, Zytokinen und T Zellumverteilung. Um die Belastung der Patienten durch die Behandlung zu verringern, wurde ein weiteres geeignetes Dosierungsschema (0,8 mg/kg Talquetamab s.c. Q2W) untersucht und als alternatives Schema identifiziert. Beide mutmaßlichen RP2Ds waren in Bezug auf Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik vergleichbar, und beide wurden in Phase I gut vertragen. Das Ansprechen setzte innerhalb von etwa einem Monat ein, und das beste Ansprechen war bei der Mehrheit der Studienteilnehmer, bei denen ein Ansprechen zu verzeichnen war, bei beiden Dosierungsschemata VGPR oder besser. Eine maximal verträgliche Dosis wurde nicht erreicht. Unter der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) führten bei jeweils weniger als 5 % der Studienteilnehmer zum Tod oder zum Absetzen der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienmedikation. Es gab keine therapiebedingten tödlichen TEAE. Das CRS war in den meisten Fällen von geringem Schweregrad und klang mit supportiven Maßnahmen ab. Die Mehrzahl der CRS-Ereignisse wurde während der Step-up-Dosierung beobachtet. Dysgeusie und andere Arten von oraler Toxizität (Mundtrockenheit, Dysphagie und oropharyngeale Schmerzen) und Hauttoxizität (Hautabschälung und Hautausschlag) schienen bei höheren Behandlungsdosen zuzunehmen, doch führten sie nur selten zum Absetzen der Studienmedikation. Obwohl unter niedrigeren Dosierungen, wie wöchentlich 0,135 mg/kg Talquetamab s.c., ebenfalls eine Wirkung feststellbar war und mehrere Studienteilnehmern unter dieser Dosierung ein Ansprechen zeigten, hatten weniger Studienteilnehmer ein tiefes Ansprechen (VGPR oder besser) und die Dauer des Ansprechens war bei diesen Dosen im Vergleich zu den mutmaßlichen RP2D-Dosierungen tendenziell kürzer. Höhere Dosen hingegen bewirkten keine wesentliche Erhöhung des Ansprechens. Bei weiterer Dosisescalation oberhalb der mutmaßlichen RP2D-Dosierung schien die Häufigkeit von Dosisreduktionen zuzunehmen. Die meisten dieser Dosisreduktionen waren auf TEAEs zurückzuführen, und die Mehrheit trat zu Beginn der Behandlung (in Zyklus 1 oder 2) auf, was den potenziellen Nutzen dieser höheren Dosen einschränkt. 0,4 mg/kg s.c. QW RP2D Für die optimierte RP2D-Dosierung von 0,4 mg/kg Talquetamab s.c. QW wurde bei Patienten mit stark vorbehandeltem, rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom und ohne vorangegangene T-Zell-Redirektionstherapie nach Bewertung durch das IRC eine hohe Ansprechrates (73 % insgesamt und in Phase II) festgestellt. Meistens trat das Ansprechen rasch (zu Beginn von Zyklus 2) ein und verstärkte sich im Laufe der Zeit. Das beste Ansprechen war größtenteils VGPR oder besser. MRD-Negativität mit einem Schwellenwert von 10^{-5} wurde insgesamt von 30 % der Studienteilnehmer (Phase II: 33 %) und von 49 % der Studienteilnehmer mit einem besten Ansprechen von CR oder besser (Phase II: 53 %) erreicht. Mit diesen reifen Daten konnte gezeigt werden, dass mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von insgesamt 11,0 Monaten (Phase II: 10,8 Monate) und einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 9 Monaten bei 80 % der Responder (insgesamt und in Phase II), Talquetamab zu einem dauerhaften Ansprechen führte. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 9,3 Monate (Phase II: 8,3 Monate) und die Wahrscheinlichkeit, dass bei den Respondern das Ansprechen noch bestand, lag bei 67 % nach 6 Monaten und 50 % nach 9 Monaten (Phase II: 67 % bzw. 48 %). Das mediane PFS betrug 7,5 Monate (Phase II: 7,0 Monate). Die Daten zum OS waren noch nicht reif, da die Mehrheit der Studienteilnehmer noch lebte und zum Datum des Datenschnitts zensiert wurden. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		waren im Allgemeinen in beiden Phasen der Studie ähnlich und waren auch ähnlich bei der Bewertung durch das IRC; den computergestützten Algorithmus und den Studienarzt. Ähnliche Wirksamkeitsergebnisse wurden auch in den Subgruppenanalysen beobachtet, auch für diejenigen Studienteilnehmer, die mindestens vier Vortherapien erhalten hatten. In den Auswertungen zu den PRO berichteten die Studienteilnehmer über eine deutliche Reduktion ihrer Schmerzen und eine Verbesserung ihres Gesundheitszustands. Für die Dosierung von 0,4 mg/kg Talquetamab s.c. QW gab es in der Phase II keine besonderen Sicherheitsbefunde. Viele Studienteilnehmer erlitten ein TEAE vom Grad 3 oder 4. Die TEAE führten bei weniger als 5 % der Studienteilnehmer zum Tod oder zum Absetzen der Studienmedikation. Es gab keine therapiebedingten tödlichen TEAE. Im Allgemeinen trat CRS während der Step-up-Dosierung und der ersten Behandlungsdosis auf, war meist von geringem Ausmaß und klang mit den gemäß Studienprotokoll eingesetzten supportiven Maßnahmen ab. Dysgeusie und andere Arten von oraler Toxizität (Mundtrockenheit, Dysphagie und oropharyngeale Schmerzen) und Hauttoxizität (Hautabschälung) waren beherrschbar und führten nur selten zum Absetzen der Studienmedikation. Hauttoxizität wie Hautausschlag konnte mit supportiven Maßnahmen behandelt werden. Bei diesem RP2D-Dosierungsschema hatte das Vorhandensein von Anti-Talquetamab-Antikörpern offenbar keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik, die Wirksamkeit oder die Sicherheit (z. B. CRS, sARR, ISR). 0,8 mg/kg s.c. Q2W RP2D Bei der alternativen RP2D-Dosierung von 0,8 mg/kg Talquetamab s.c. Q2W wurde eine hohe Ansprechrate sowohl bei den Studienteilnehmern ohne vorangegangene T-Zell-Reduktionstherapie, bei denen eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Monaten erwartet wurde (66 %), als auch bei allen Studienteilnehmern (insgesamt: 55 % und Phase II: 51 % in) beobachtet. Meist trat das Ansprechen rasch zu Beginn von Zyklus 2 ein und verstärkte sich im Laufe der Zeit. Mehrheitlich wurde ein VGPR oder besser festgestellt. Die Wirksamkeitsdaten waren in diesem Datensatz noch nicht reif, aber die Wahrscheinlichkeit, dass nach 6 Monaten bei den Respondern das Ansprechen noch bestand, lag insgesamt bei 79 % (in Phase II nicht abschätzbar). Die Rate für das PFS betrug für alle behandelten Studienteilnehmer nach 6 Monaten 59 % (Phase II: 67 %). In beiden Phasen der Studie waren die Wirksamkeitsergebnisse ähnlich und wurden durch das IRC, den computergestützten Algorithmus oder durch den Studienarzt ähnlich beurteilt. Ähnliche Wirksamkeitsergebnisse wurden auch in den Subgruppenanalysen beobachtet, auch für diejenigen Studienteilnehmer, die mindestens vier Vortherapien erhalten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		hatten. Für dieses Dosierungsschema gab es keine besonderen Sicherheitsergebnisse. Bei diesem RP2D-Dosierungsschema hatte das Vorhandensein von Anti-Talquetamab-Antikörpern offenbar keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik, die Wirksamkeit oder die Sicherheit (z. B. CRS, sARR, ISR). Vorangegangene T-Zell-Redirektionstherapie Ähnliche Wirksamkeitsergebnisse wurden auch bei den behandelten Studienteilnehmern beobachtet, die einer der beiden RP2D-Dosierungsschemata nach T-Zell-Redirektionstherapie zugeteilt wurden. Die kleinere Stichprobengröße und die geringere Nachbeobachtung in dieser Kohorte schränken die Interpretation dieser Ergebnisse ein. In diesen Kohorten gab es keine besonderen Sicherheitsergebnisse.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Keine Angabe
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).

a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al., 2004)

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ALT: Alanin-Aminotransferase; ASCO: American Society of Clinical Oncology; AST: Aspartat-Aminotransferase; bzw.: beziehungsweise; CABG: Koronararterien-Bypass-Operation; CAR-T: Chimärer Antigen-Rezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells); CBR: Rate des klinischen Benefits (Clinical Benefit Rate); CD: Cluster of Differentiation; CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); d. h.: das heißt; DLT: Dosierungslimitierende Toxizität; DNA: Desoxyribonukleinsäure (DeoxyriboNucleic Acid); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L VAS: EuroQol-5 Dimensions 5 Levels Visual Analogue Scale; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensions 5 Levels; et al.: und andere (et alii); etc.: et cetera; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (Fluorescence in situ Hybridisation); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immunschwäche Virus (Human Immunodeficiency Virus); i.v.: intravenös; IMiD: Immunmodulator (Immunomodulatory imide Drug); IMWG: International Myeloma Working Group; KI: Konfidenzintervall; MABEL: minimal zu erwartende biologische Wirkung (Minimal Anticipated Biological Effect Level); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); mCRM: Methode der kontinuierlichen Neubewertung (modified Continual Reassessment Method); MCT: Schwellenwert für die bedeutsame Veränderung (Meaningful Change Threshold); MDRD: Änderung der Ernährung bei Nierenerkrankungen (Modification of Diet in Renal Disease); MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed effect Model Repeat Measurement); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); MRU: Nutzung medizinischer Ressource (Medical Resource Utilization); N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NK: Natürliche Killerzellen; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); p.o.: per os; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PI: Proteasom-inhibitor; PK: Pharmakokinetik; POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen; PP: per Protokoll; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PRO: patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); Q2W: zweiwöchentliches Dosierungsschema; QW: wöchentliches Dosierungsschema; RNA: Ribonukleinsäure (RiboNucleic Acid);

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); s.c.: subkutan; sARR: Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SET: Safety Evaluation Team; TEAE: unter Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event); TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); vs.: versus; z. B.: zum Beispiel; ZNS: zentrales Nervensystem.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

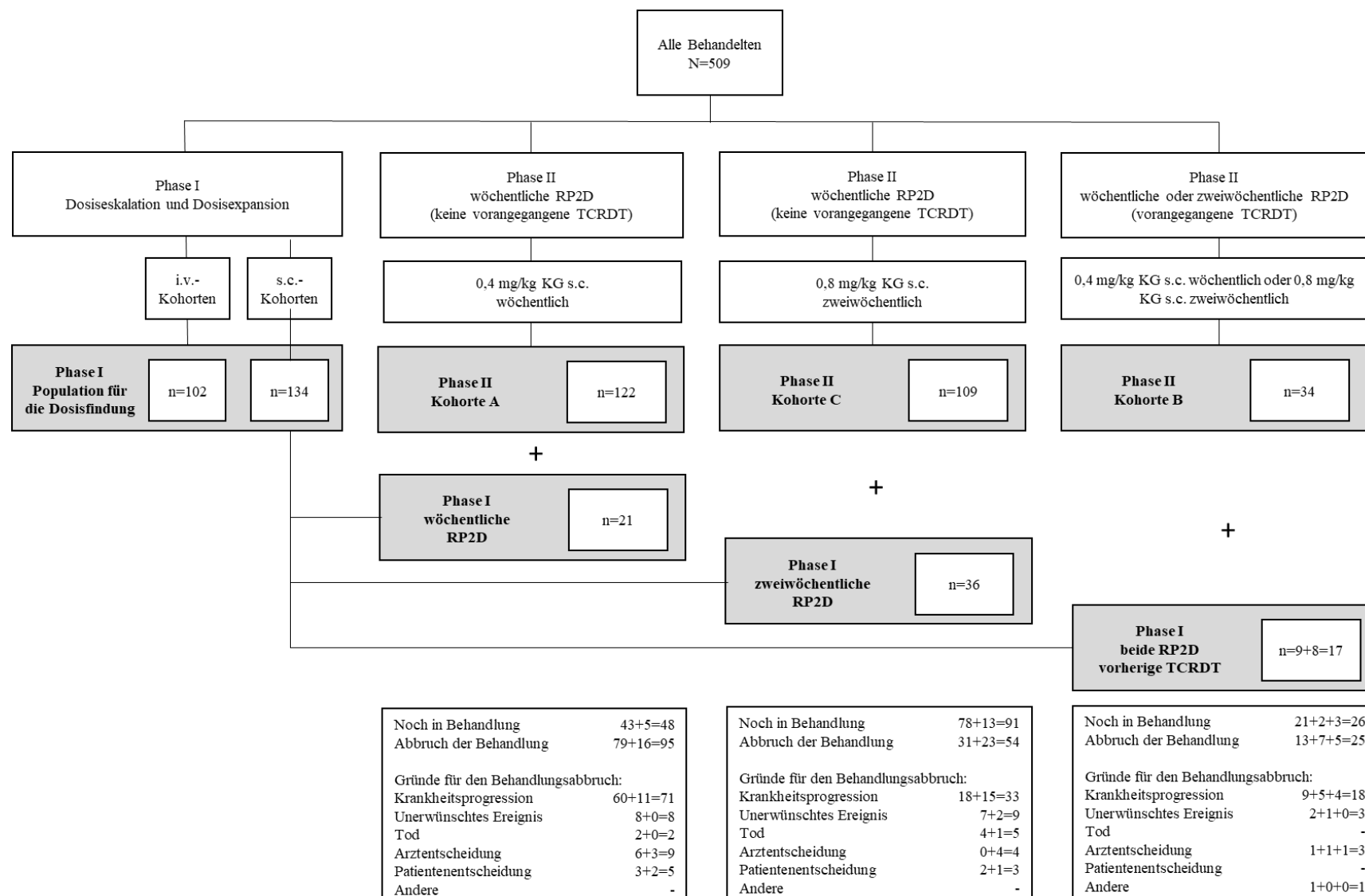


Abbildung 4-277 (Anhang): Flussdiagramm zum Patientenfluss der Studie MonumentAL-1 (Primärer Datenschnitt: 16.05.2022)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

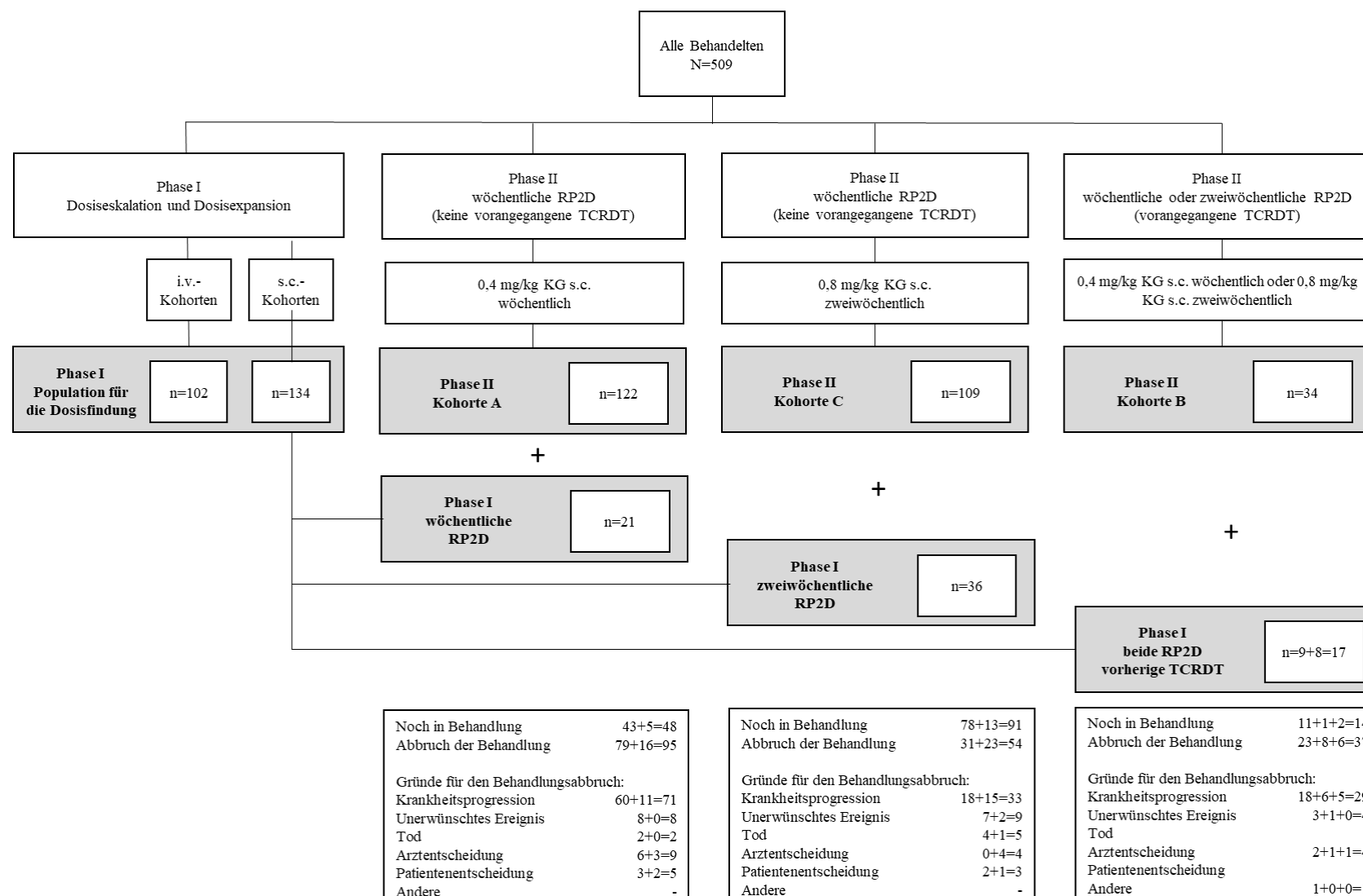


Abbildung 4-278 (Anhang): Flussdiagramm zum Patientenfluss der Studie MonumentAL-1 (Nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt: 17.01.2023)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-203 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: MonumenTAL-1 (64407564MMY1001)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (Amendment 16) 64407564MMY1001 (60)	A
Statistischer Analyseplan (Amendment 1) 64407564MMY1001 (77)	B
Studienbericht 64407564MMY1001 nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt (17.01.2023) (74)	C
Studienregistereinträge - Clinicaltrials.gov: NCT03399799 und NCT04634552 - EU-CTR: 2017-002400-26 - WHO ICTRP: NCT03399799	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

Die Zuordnung der Studienteilnehmer in der einarmigen Studie MonumenTAL-1 erfolgt nicht randomisiert.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Nicht zutreffend. Bei der Studie MonumenTAL-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Nicht zutreffend. Bei der Studie MonumenTAL-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Bei der Studie MonumenTAL-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Bei der Studie MonumenTAL-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DHinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren werden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, CDie Erhebung der Daten zum *Gesamtüberleben* erfolgt unverblindet. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, CDer Endpunkt *Gesamtüberleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT* vorththerapiert umfasst. Für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* wird ein Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Gesamtüberleben* vorgenommen.**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) basierend auf den IMWG-Kriterien, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann die Erhebung des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* als vollständig verblindet angesehen werden.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet. Die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* umfasst. Für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* wird ein Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* vorgenommen.

Endpunkt: Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) basierend auf den IMWG-Kriterien, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Endpunkt *Ansprechen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* umfasst. Für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* wird ein Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Ansprechen* vorgenommen.

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C
Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) basierend auf den IMWG-Kriterien, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C
Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* umfasst. Für die Kohorte *RP2D TCRDT vorthapiert* wird ein Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* vorgenommen.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) basierend auf den IMWG-Kriterien, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja**☐ **unklar**☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird in der Population mit bewertbaren Ansprechen PR oder besser ($\geq$ PR) ausgewertet. Da der Unterschied in den beiden Kohorten *RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* sowie *RP2D TCRDT vorthapiert* zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen mehr als 5 % beträgt, ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den *Endpunkt Dauer des Ansprechens* vorgenommen.**Endpunkt: Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird durch den behandelnden Arzt aufgrund einer Krankheitsprogression des Studienteilnehmers eingeleitet. Demzufolge ist der Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* umfasst. Für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* wird ein Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* somit adäquat umgesetzt.**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* vorgenommen.

Endpunkt: Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Auswertung der erhobenen Daten zum Endpunkt *MRD Negativitätsrate* erfolgt in einem Zentrallabor, sodass der Endpunkterheber als verblindet erachtet werden kann.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Endpunkt *MRD Negativitätsrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* umfasst. Für die Kohorte *RP2D TCRDT vorthapiert* wird ein Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich

des zugelassenen Anwendungsgebiets gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MRD Negativitätsrate* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* vorgenommen.

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C
Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EQ 5D 5L vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie MonumenTAL-1 werden patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Phase II der Studie erhoben. Nur Studienteilnehmer der Phase II gehen in die Analyse des Endpunktes ein, sodass für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* und die Kohorte *RP2D TCRDT vorthapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet wird, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Darüber hinaus wird für die Kohorte *RP2D TCRDT vorthapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation entsprechend den Anforderungen der Nutzenbewertung hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets vorgenommen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ 5D VAS* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die in der Studie MonumenTAL-1 erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Post hoc definierte Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *EQ-5D VAS* vorgenommen.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie MonumenTAL-1 werden patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Phase II der Studie erhoben. Nur Studienteilnehmer der Phase II gehen in die Analyse des Endpunktes ein, sodass für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* und die Kohorte *RP2D TCRDT vorthapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet wird, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Darüber hinaus wird für die Kohorte *RP2D TCRDT vorthapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation entsprechend den Anforderungen der Nutzenbewertung hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets vorgenommen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die in der Studie MonumenTAL-1 erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Post hoc definierte Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* vorgenommen.

Endpunkt: PGI-S**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja**☐ **unklar**☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument PGI-S vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie MonumenTAL-1 werden patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Phase II der Studie erhoben. Nur Studienteilnehmer der Phase II gehen in die Analyse des Endpunktes ein, sodass für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorthapiert* und die Kohorte *RP2D TCRDT vorthapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet wird, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Darüber hinaus wird für die Kohorte *RP2D TCRDT vorthapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation entsprechend den Anforderungen der Nutzenbewertung hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets vorgenommen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PGI-S* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die in der Studie MonumenTAL-1 erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Post hoc definierte Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *PGI-S* vorgenommen.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie MonumenTAL-1 werden patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Phase II der Studie erhoben. Nur Studienteilnehmer der Phase II gehen in die Analyse des Endpunktes ein, sodass für die Kohorte *RP2D nicht-TCRDT* vorthorapiert und die Kohorte *RP2D TCRDT* vorthorapiert ein Zuschnitt der

Studienpopulation gebildet wird, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Darüber hinaus wird für die Kohorte *RP2D TCRDT vorthapiert* ein Zusanchnitt der Studienpopulation entsprechend den Anforderungen der Nutzenbewertung hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets vorgenommen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die in der Studie MonumenTAL-1 erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Post hoc definierte Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie MonumenTAL-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* vorgenommen.

Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Erhebung der Daten zur Verträglichkeit erfolgt nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Anschließend erfolgt eine Codierung dieser nach MedDRA.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Unerwünschte Ereignisse (UE) werden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die der ITT-Population entspricht und die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert* umfasst. Für die Kohorte *RP2D TCRDT vorththerapiert* wird ein Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *UE* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* kann für die Kohorte *nicht-TCRDT vorththerapiert* eine potenziell informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Für die Kohorte *TCRDT vorththerapiert* kann eine potenziell informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden. Für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* werden in beiden Kohorten keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

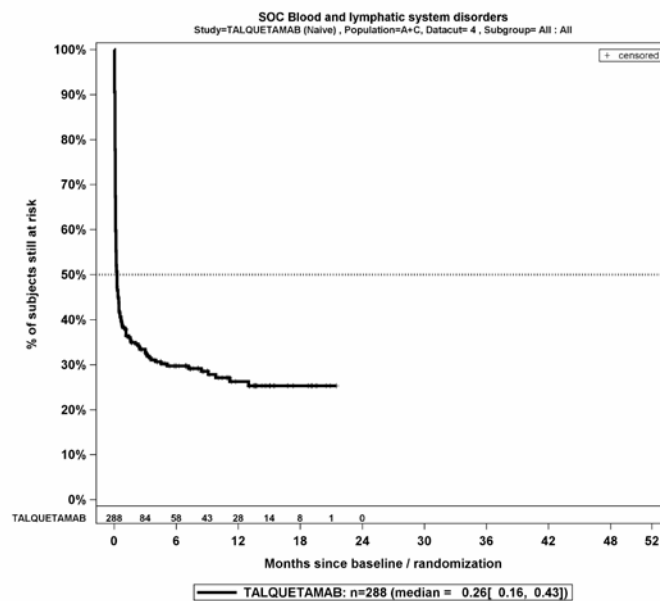
Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie MonumenTAL 1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führen* vorgenommen.

Anhang 4-G: Kaplan-Meier-Kurven der SOC und PT der Studie MonumenTAL-1

In diesem Anhang 4-G werden alle Kaplan-Meier-Kurven der Hauptkategorien der primären SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA für die Studie MonumenTAL-1 für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt präsentiert.

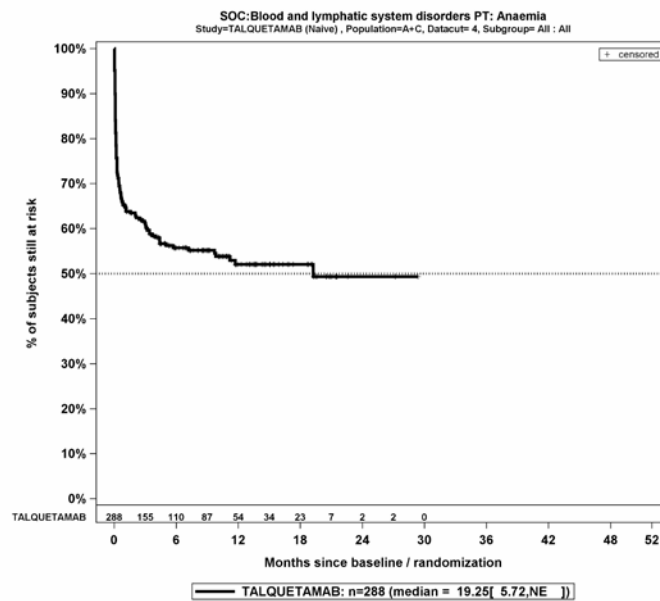
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE (unabhängig vom Schweregrad)

RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert



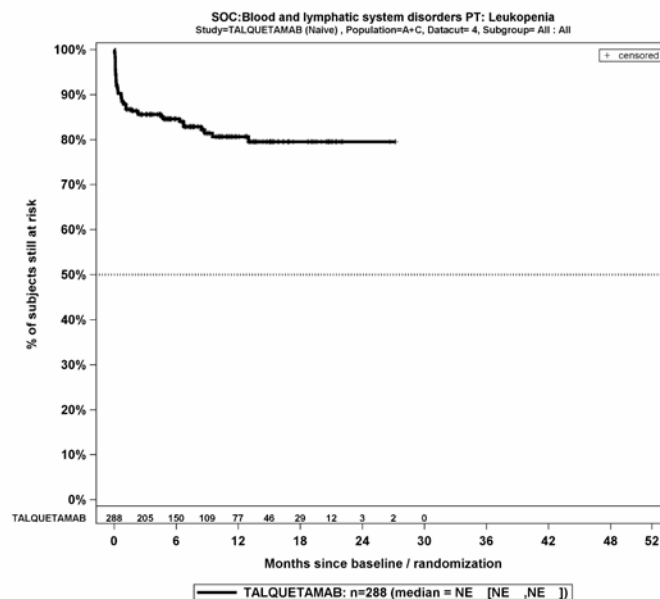
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-279 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



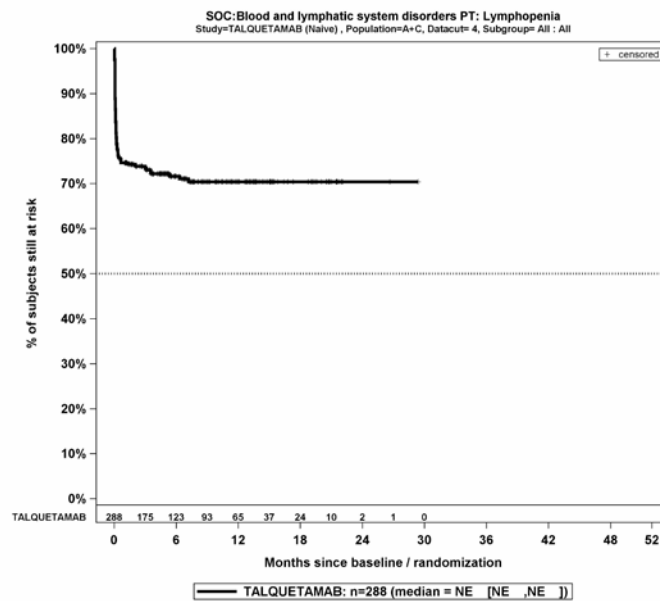
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-280 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Anämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



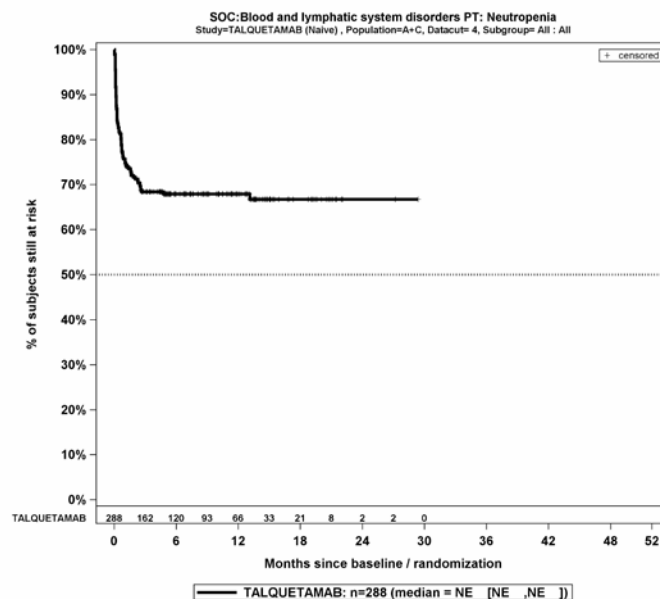
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-281 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



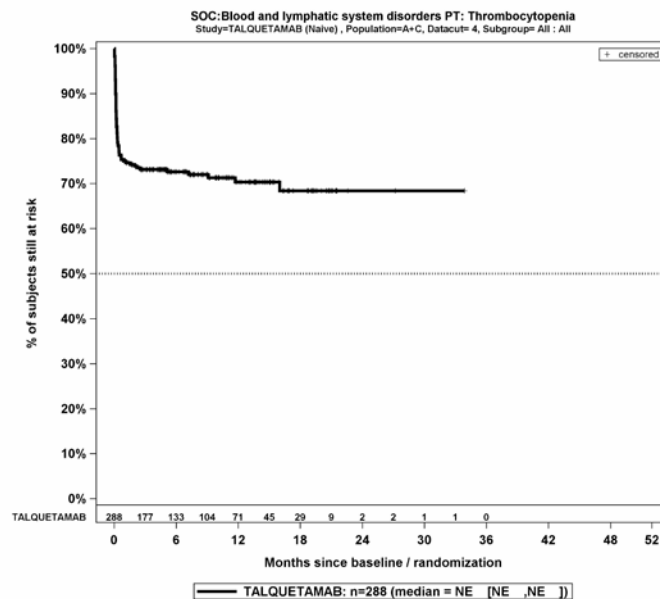
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-282 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



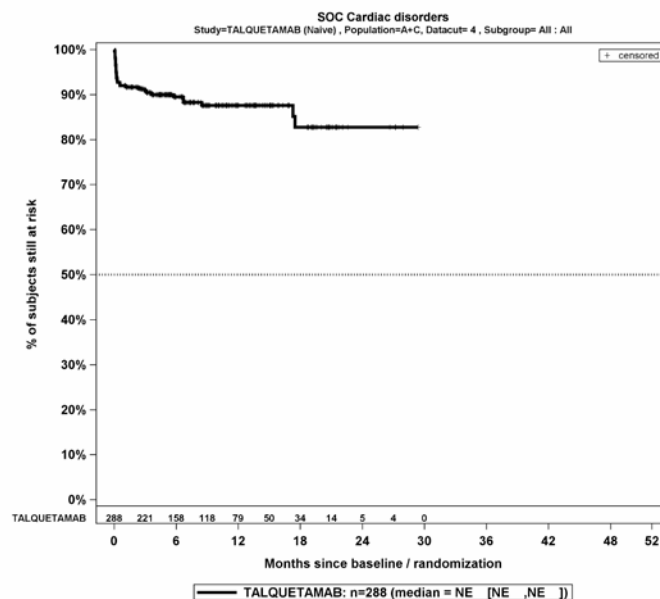
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-283 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



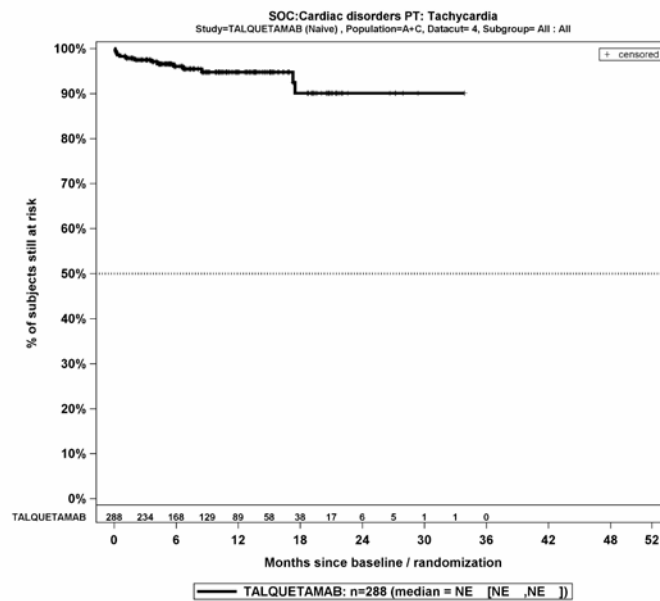
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-284 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



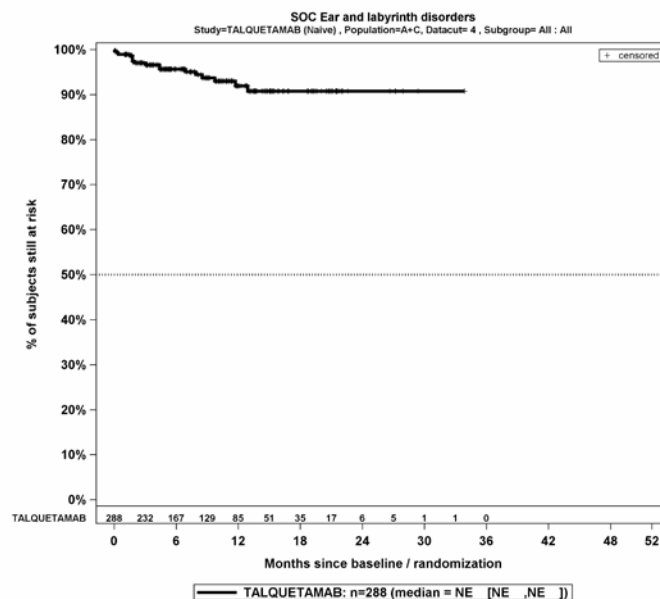
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-285 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Herzerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



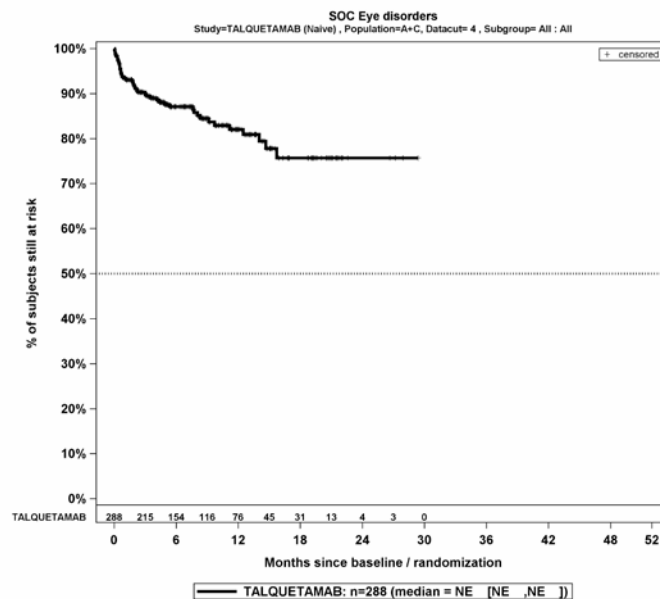
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-286 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Herzerkrankungen – PT Tachykardie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



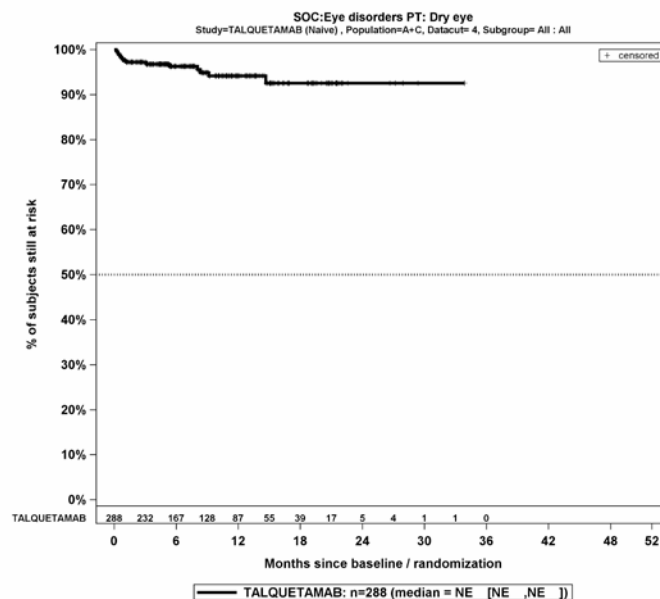
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-287 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



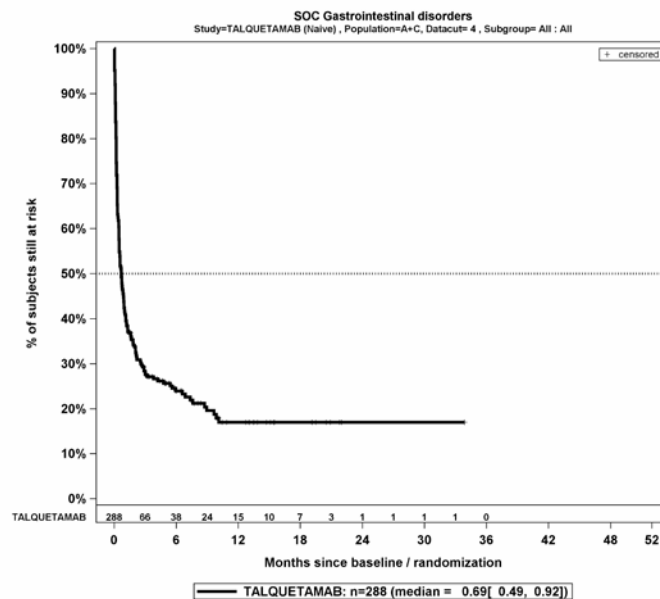
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-288 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Augenerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



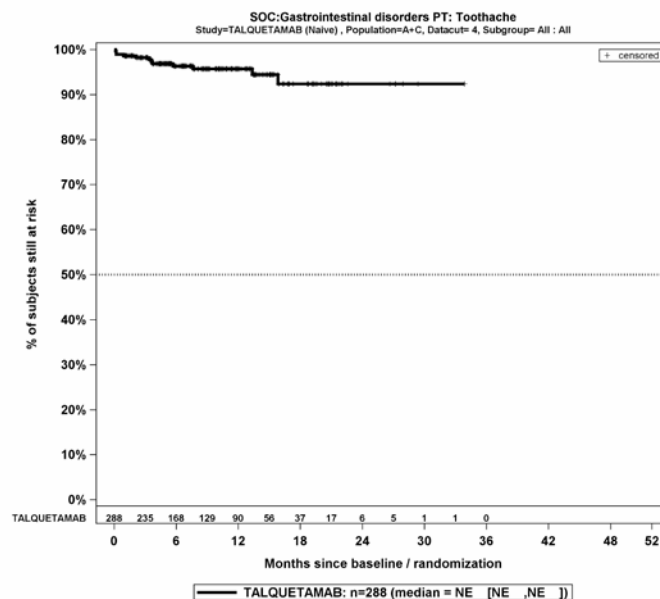
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-289 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Augenerkrankungen – PT Trockenes Auge – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



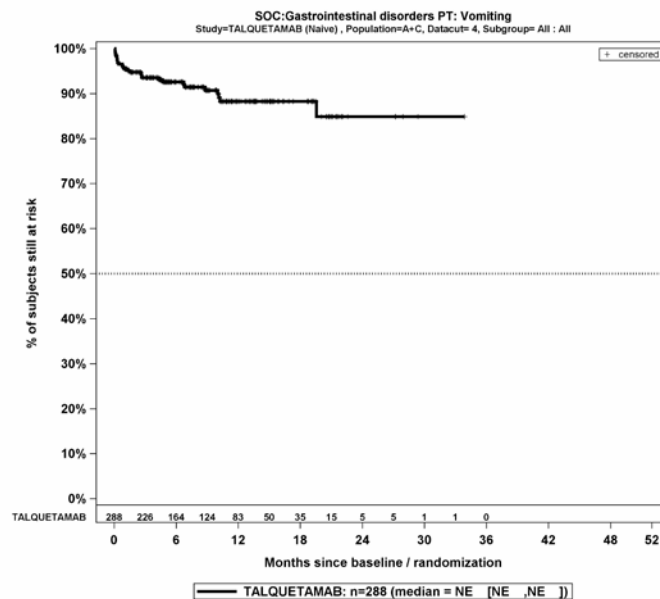
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-290 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



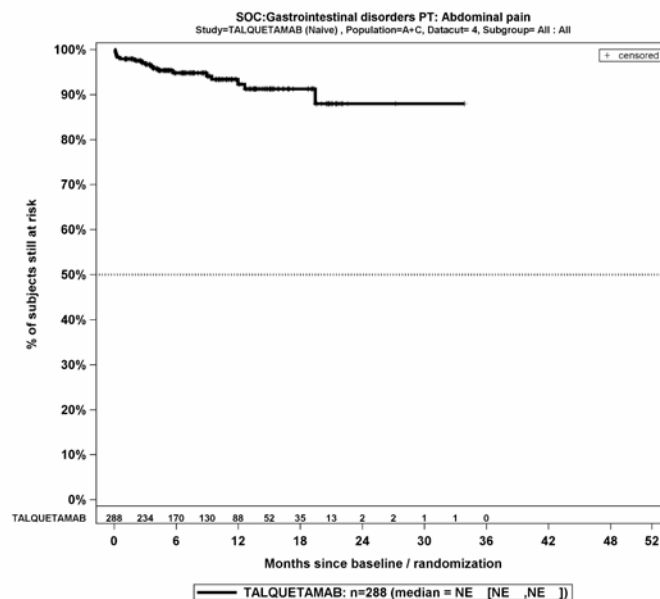
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-291 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Zahnschmerzen – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



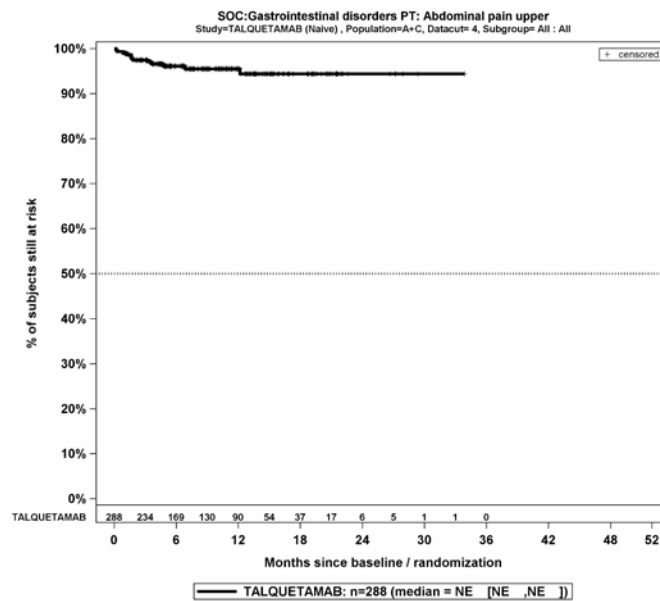
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-292 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Erbrechen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



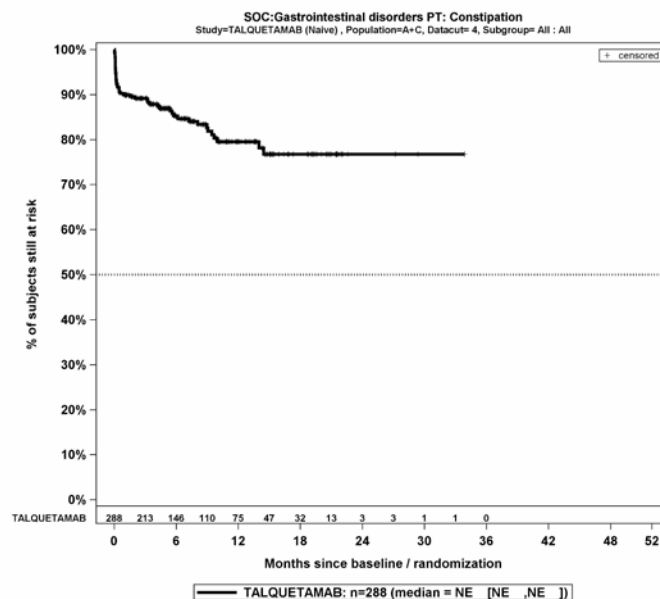
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-293 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Abdominalschmerz – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



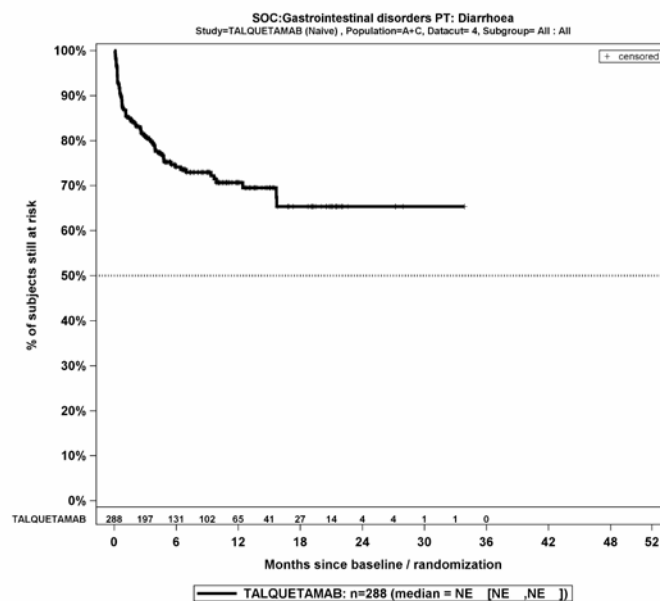
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-294 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Schmerzen Oberbauch – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



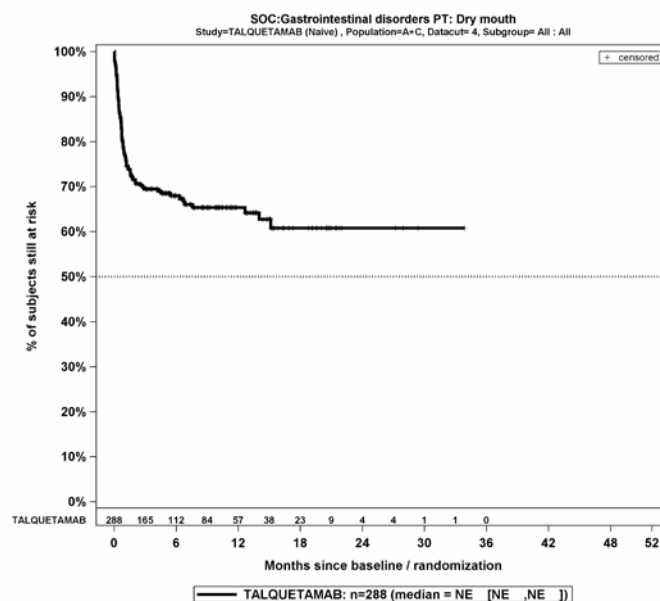
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-295 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



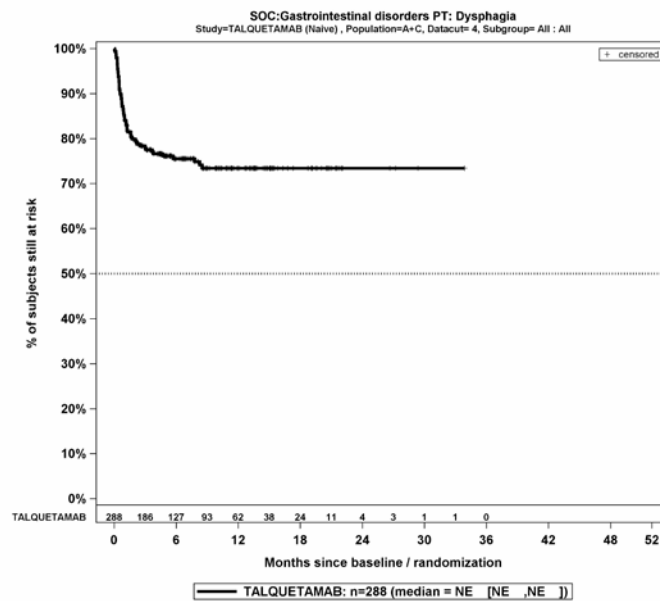
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-296 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Diarrhoe – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



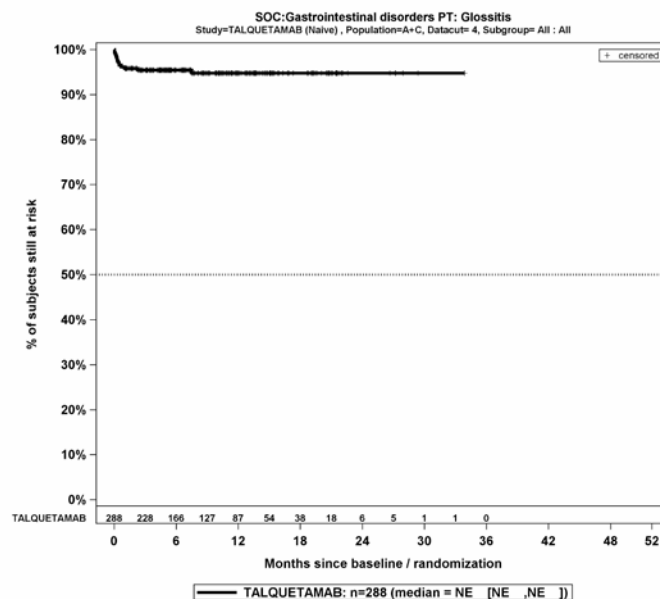
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-297 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



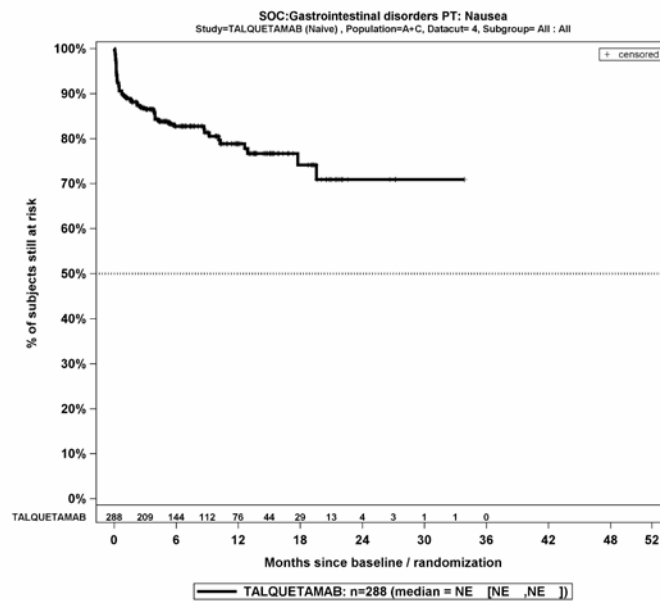
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-298 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Dysphagie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



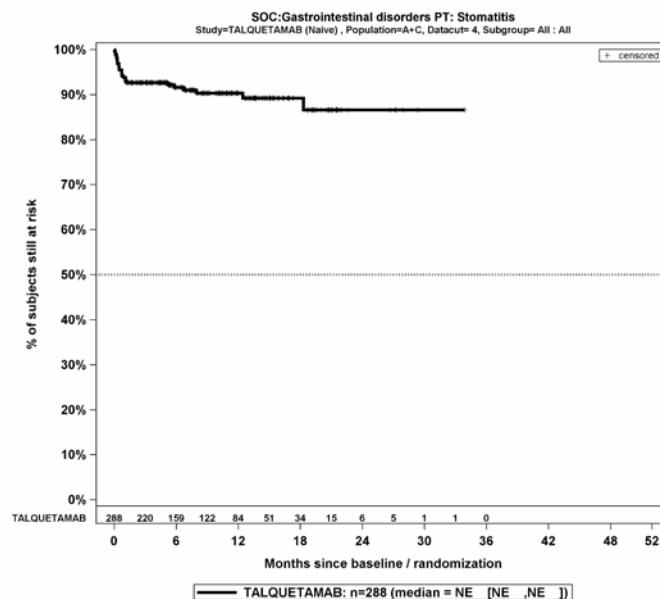
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-299 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Glossitis – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



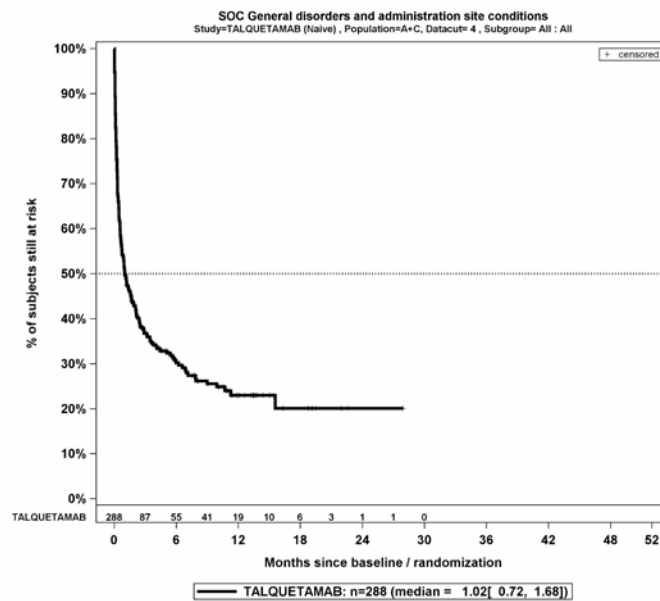
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-300 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Übelkeit – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



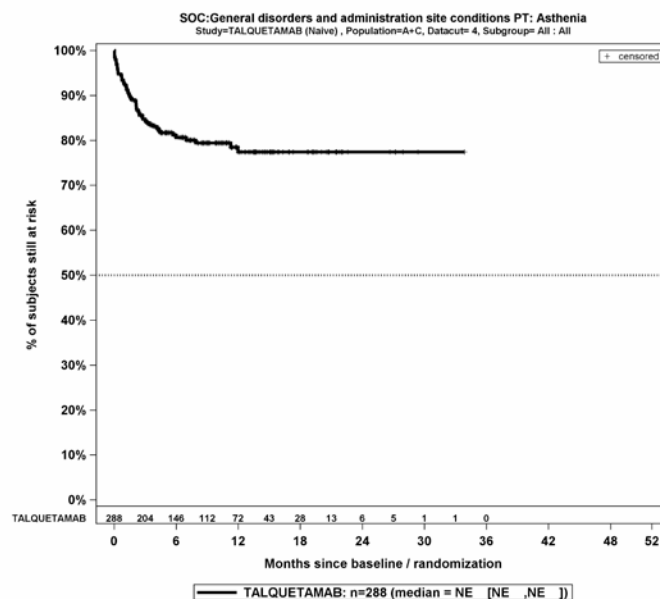
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-301 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Stomatitis – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



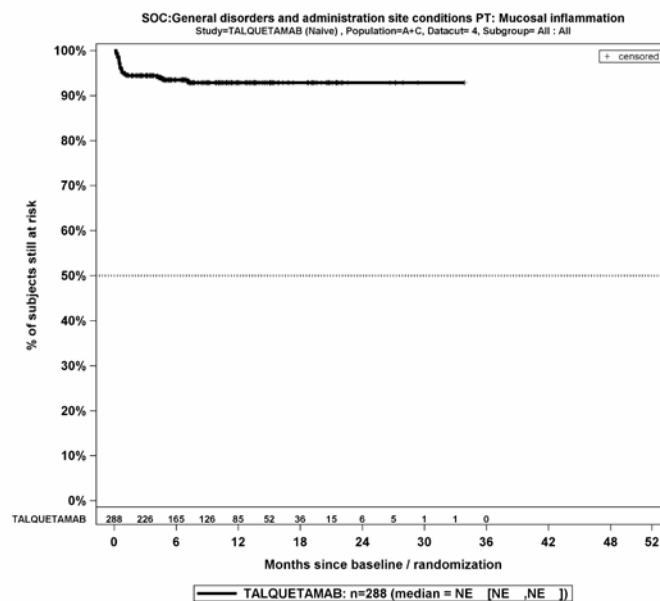
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-302 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorhertherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



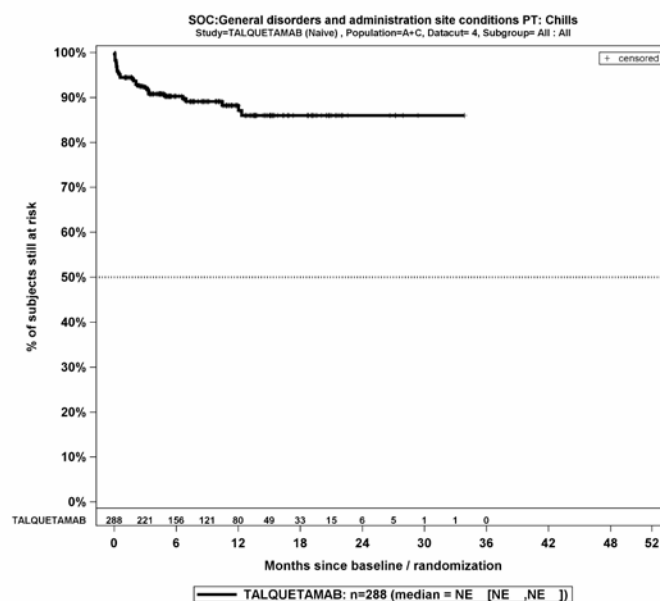
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-303 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie – RP2D nicht-TCRDT vorhertherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



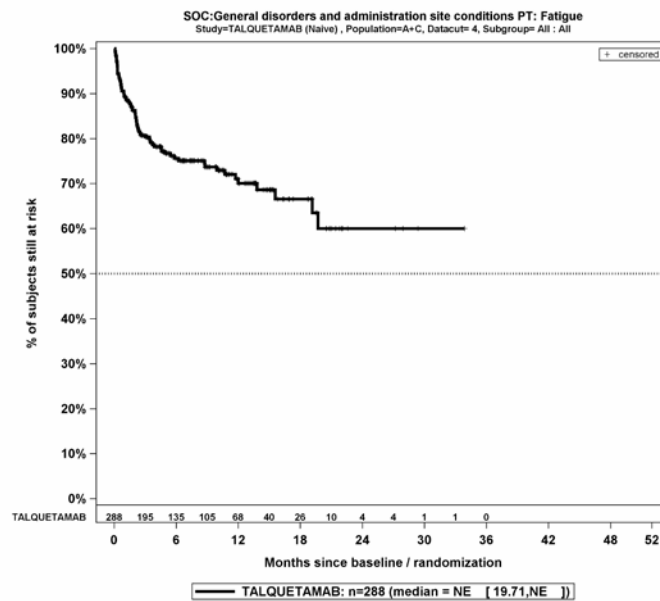
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-304 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schleimhautentzündung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



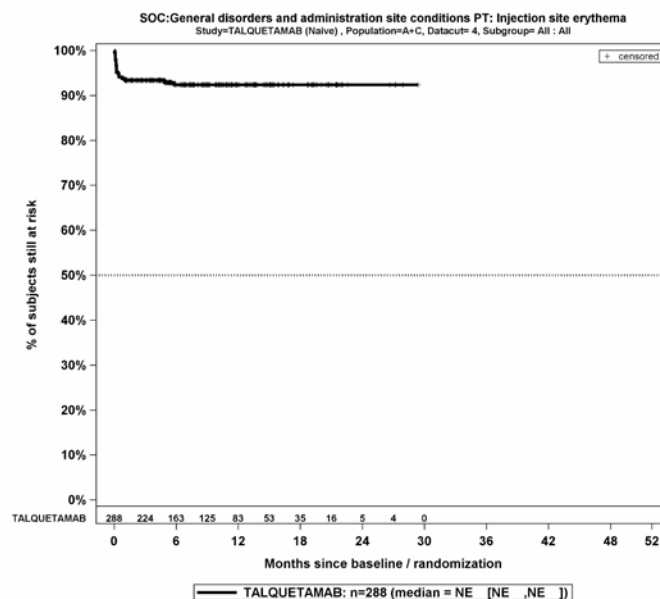
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-305 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



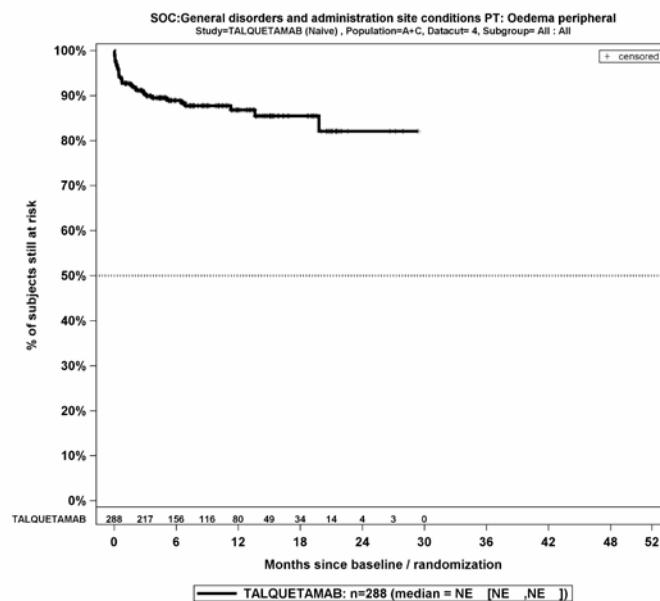
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-306 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung – RP2D nicht-TCRDT vorhertherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



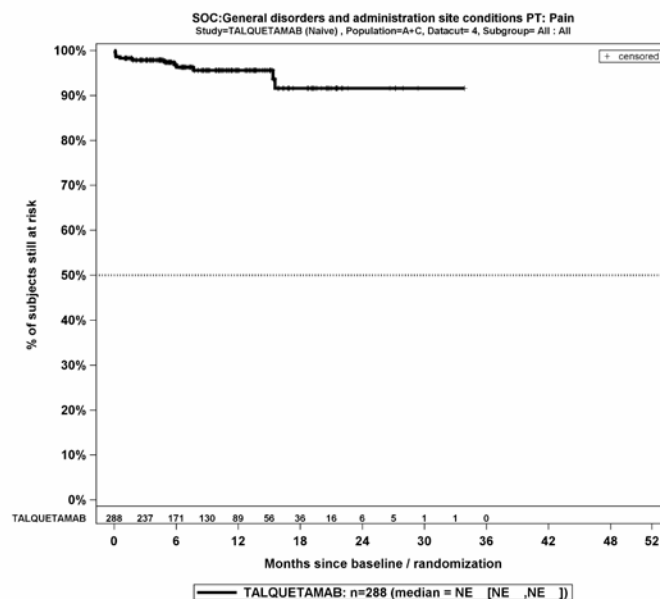
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-307 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle – RP2D nicht-TCRDT vorhertherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



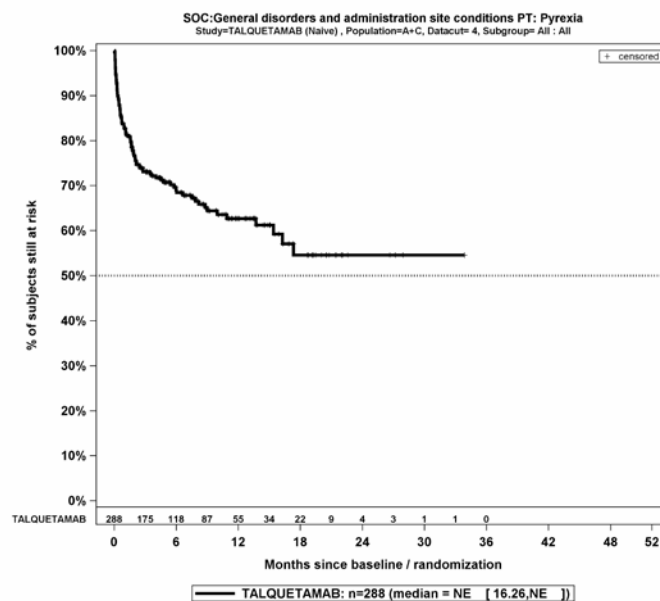
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-308 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



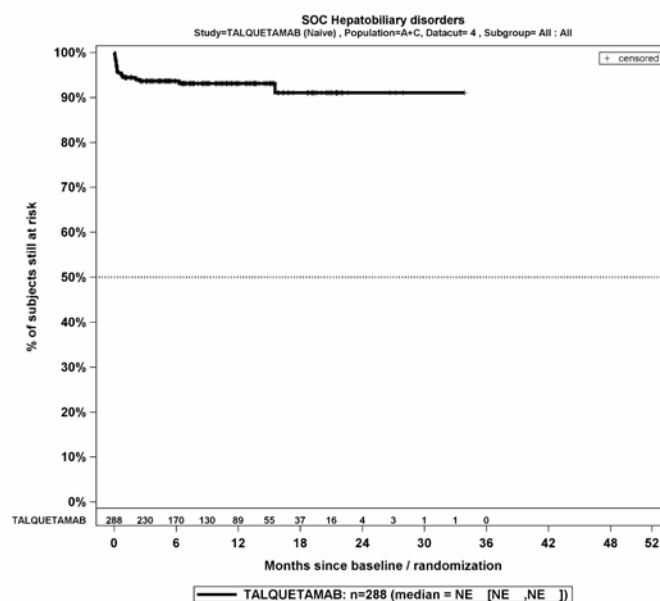
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-309 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schmerz – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



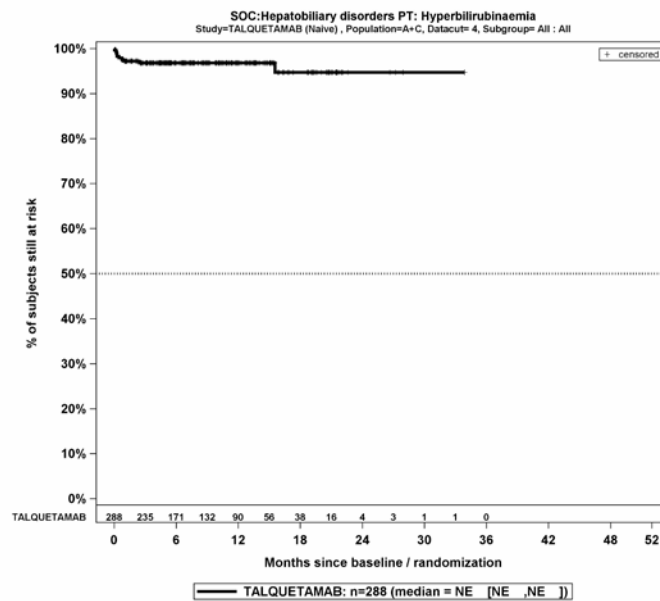
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-310 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Fieber – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



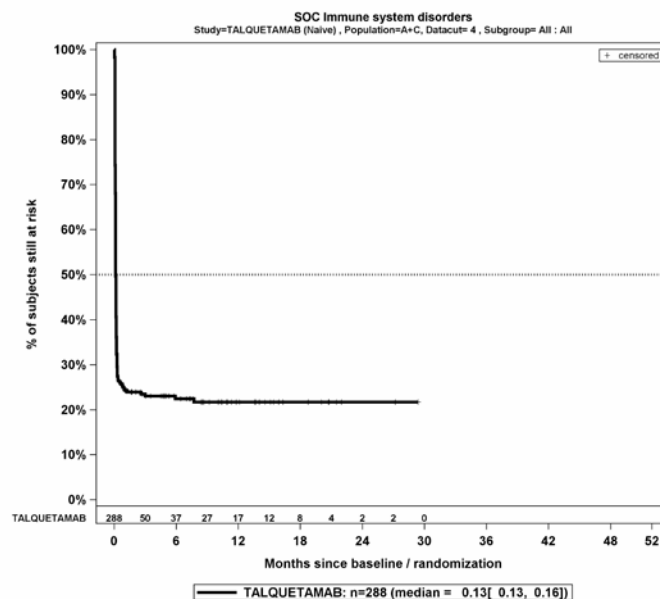
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-311 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Leber- und Gallenerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



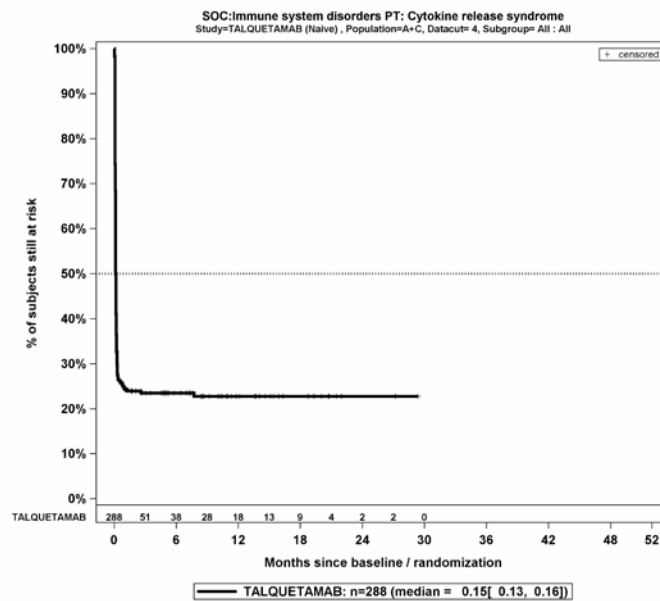
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-312 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Leber- und Gallenerkrankungen – PT Hyperbilirubinämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



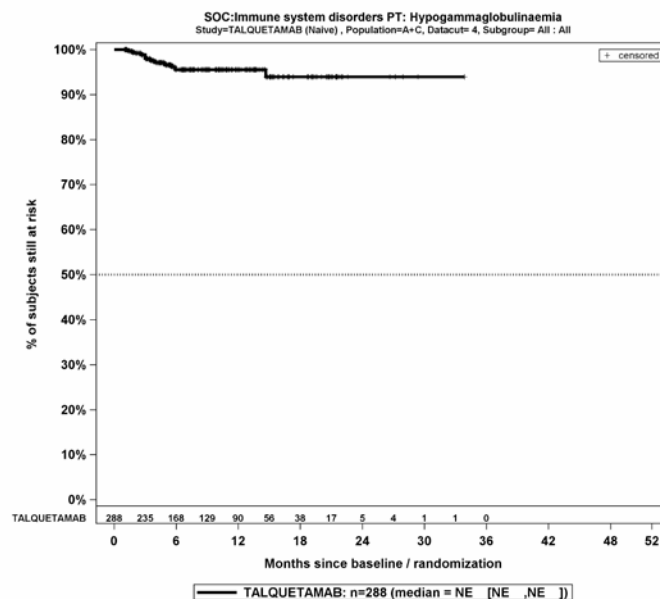
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-313 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



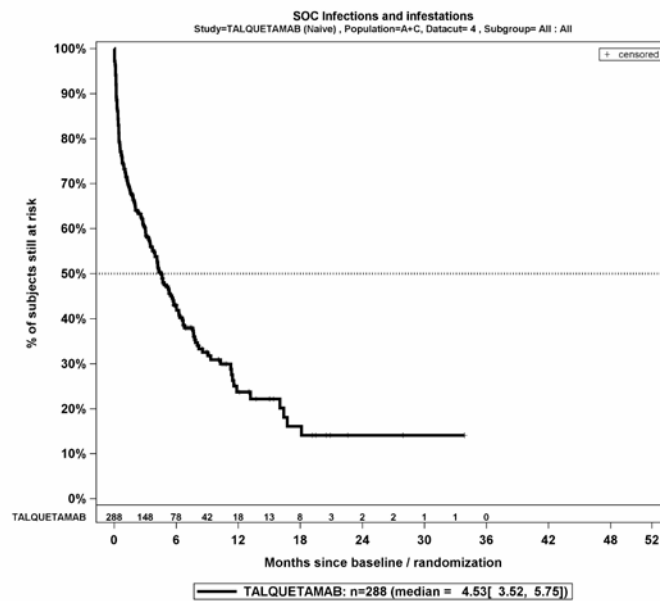
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-314 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



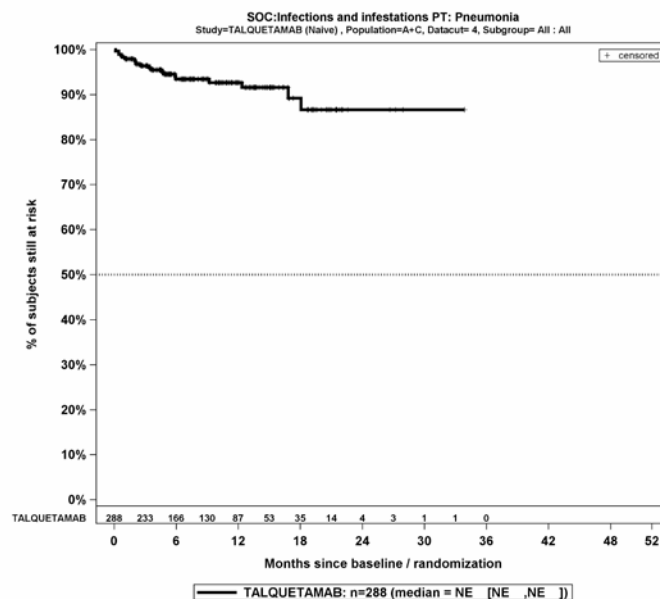
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-315 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



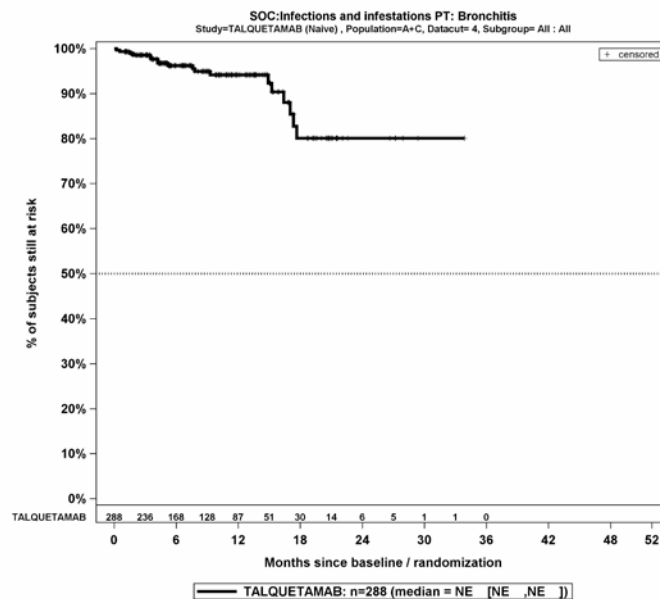
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-316 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



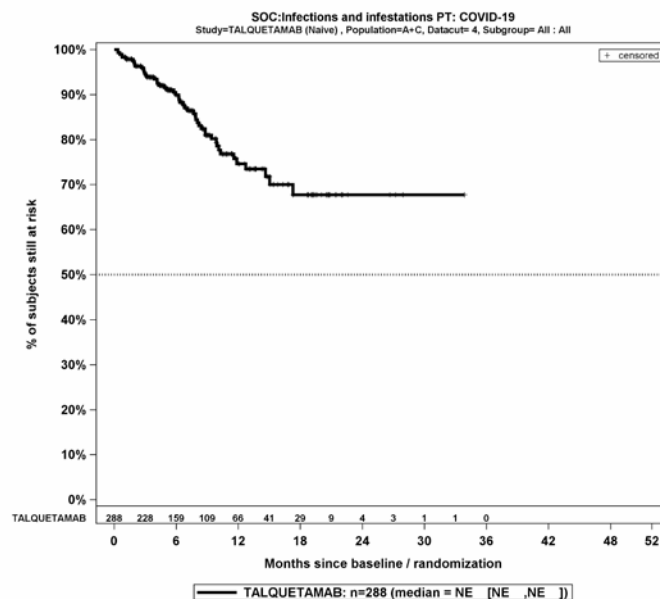
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-317 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



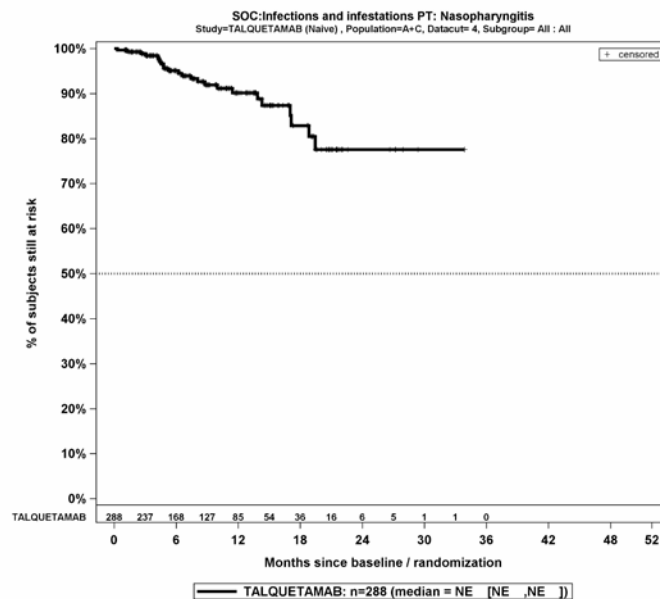
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-318 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



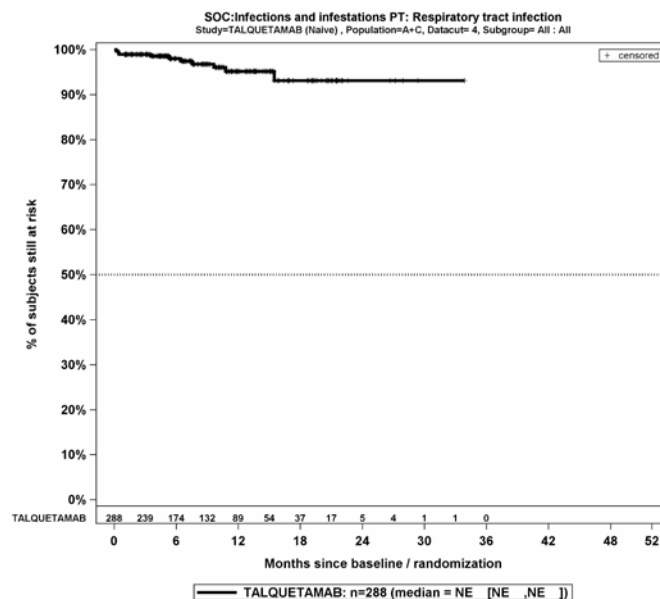
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-319 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT COVID-19 – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



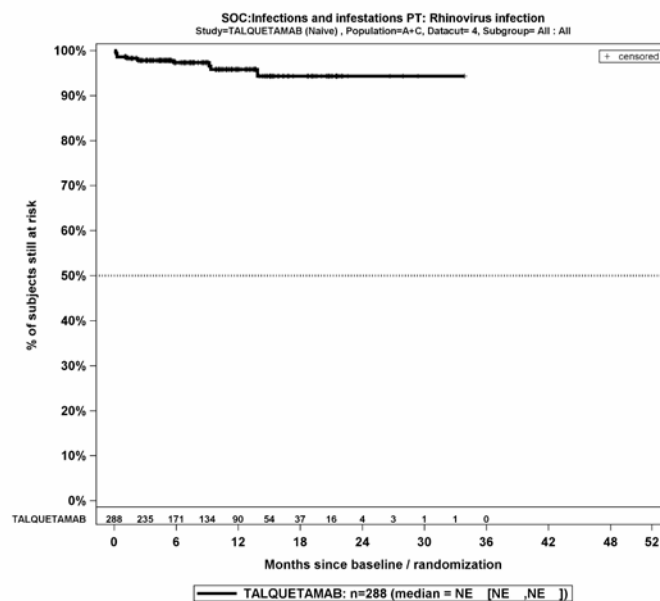
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-320 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Nasopharyngitis – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



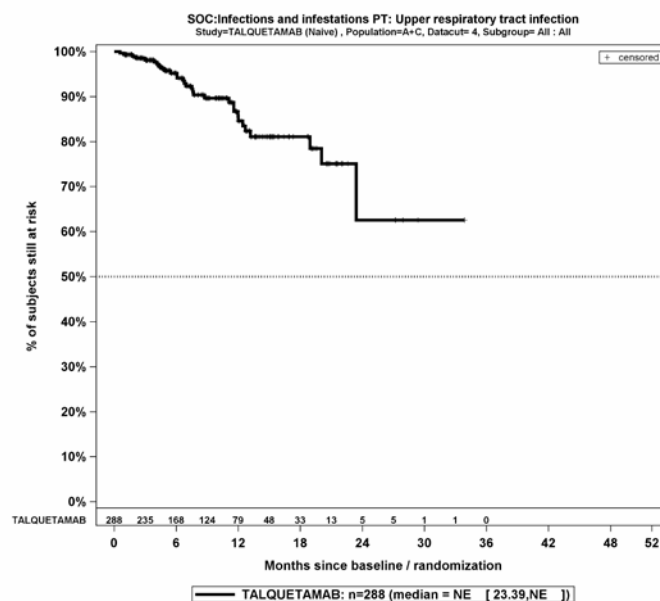
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-321 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Atemwegsinfektion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



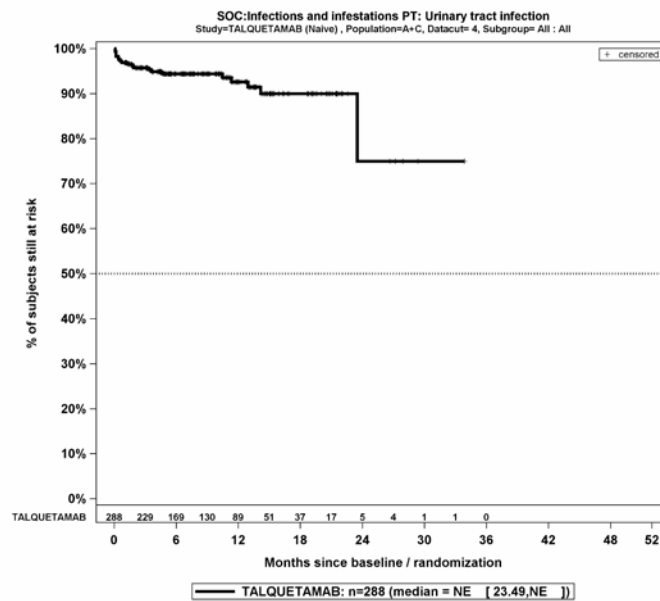
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-322 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Rhinovirusinfektion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



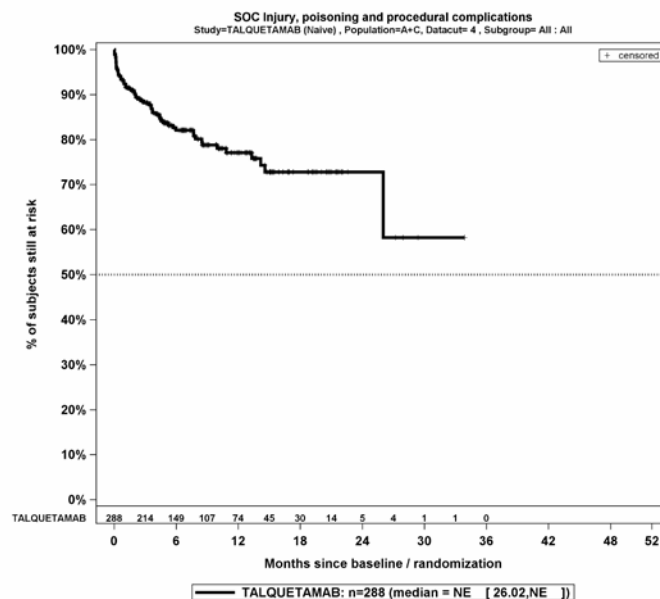
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-323 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Infektion der oberen Atemwege – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



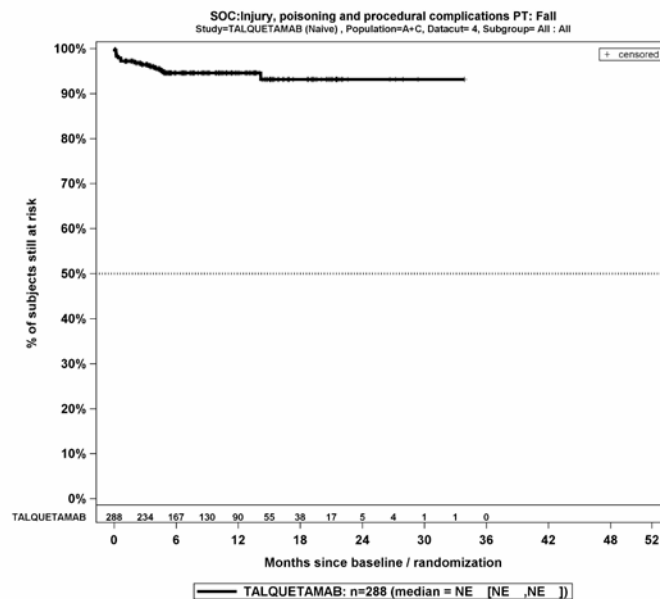
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-324 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Harnwegsinfektion – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



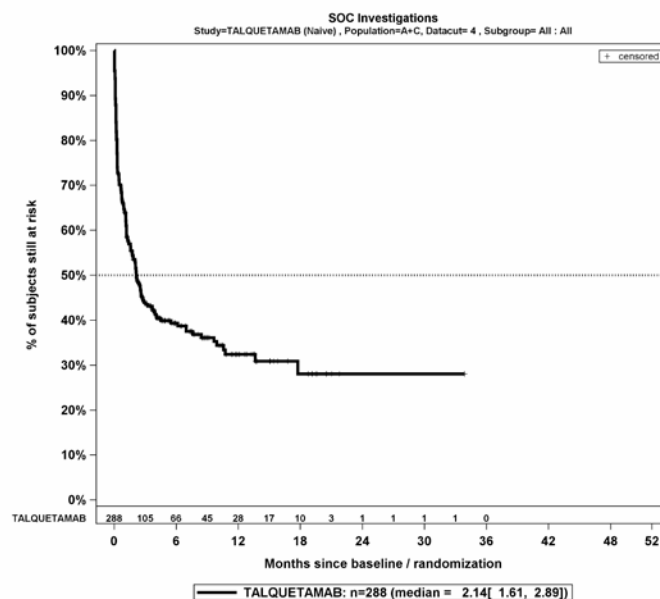
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-325 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



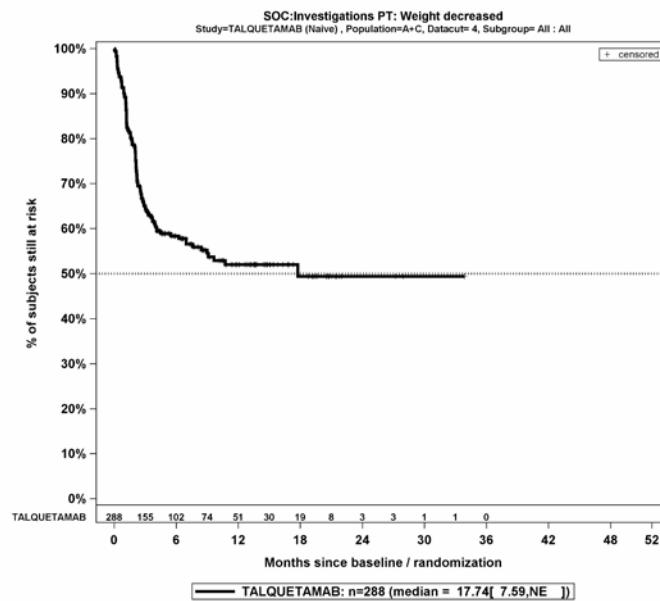
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-326 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – PT Sturz – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



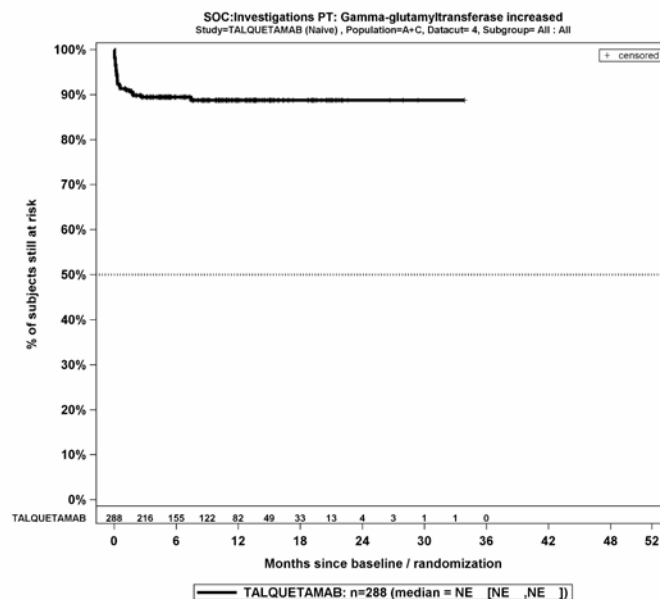
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-327 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Untersuchungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



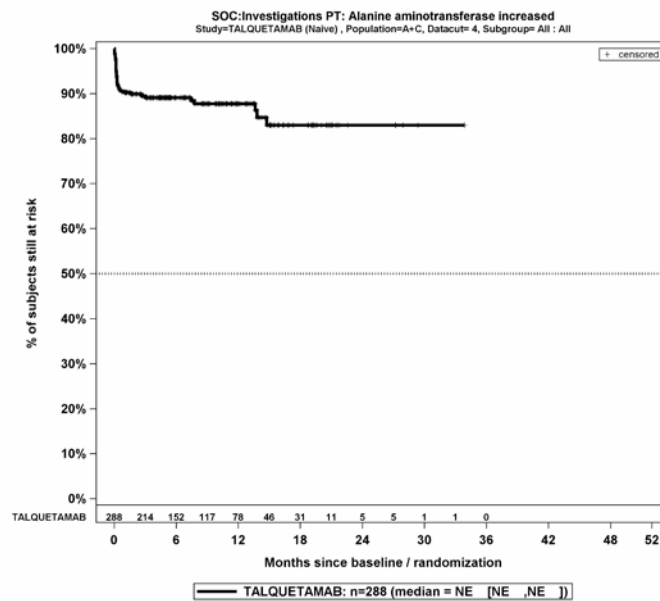
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-328 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Gewicht erniedrigt – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



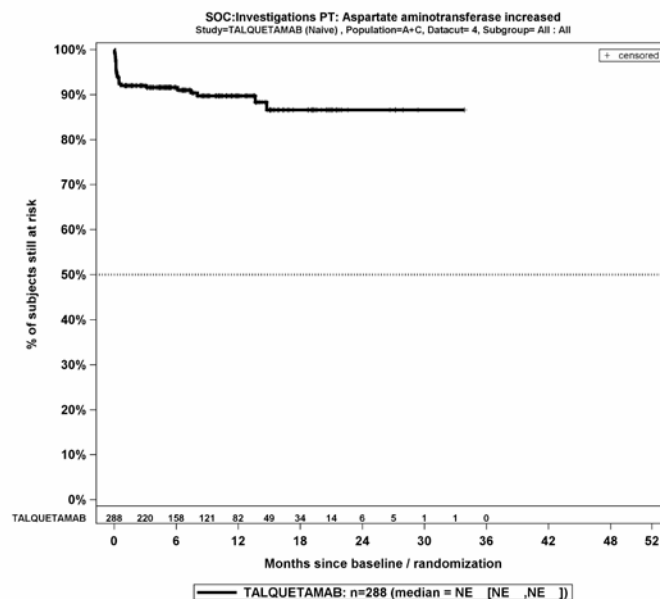
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-329 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



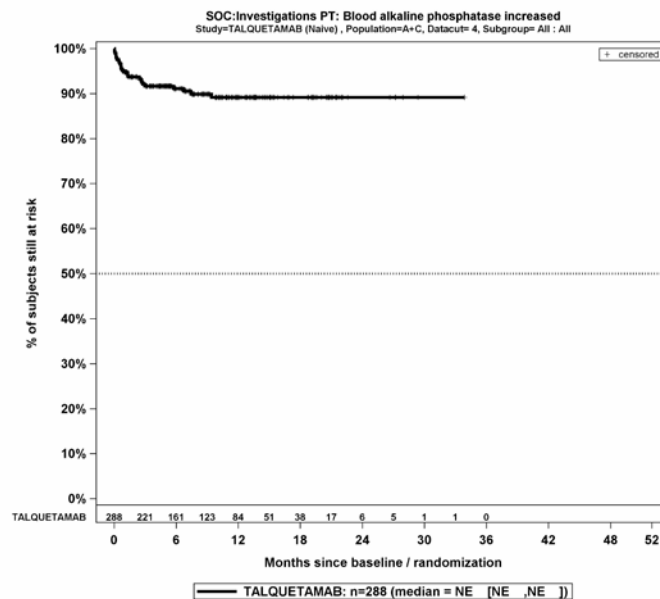
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-330 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



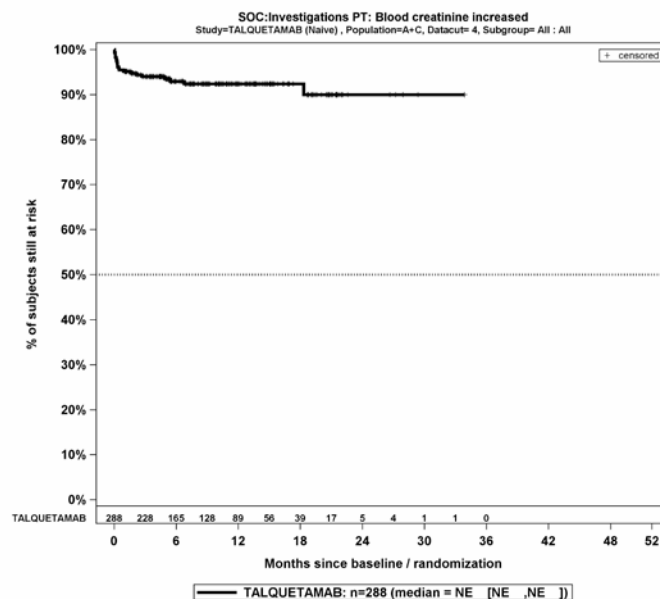
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-331 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Aspartataminotransferase erhöht – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



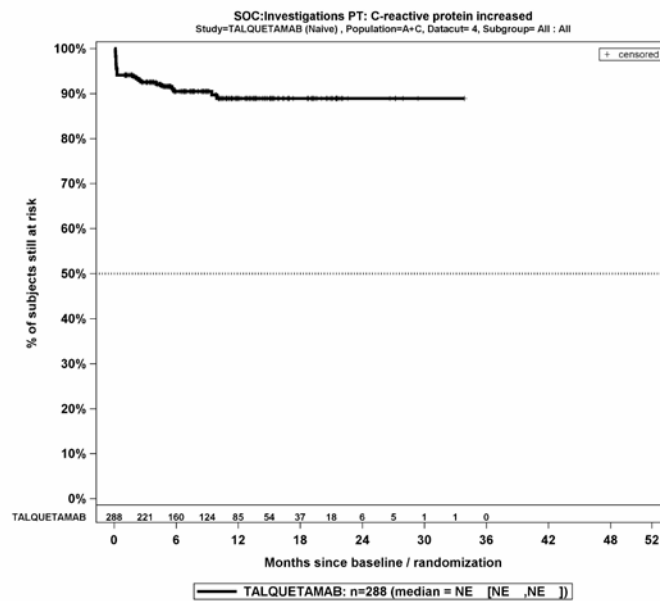
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-332 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



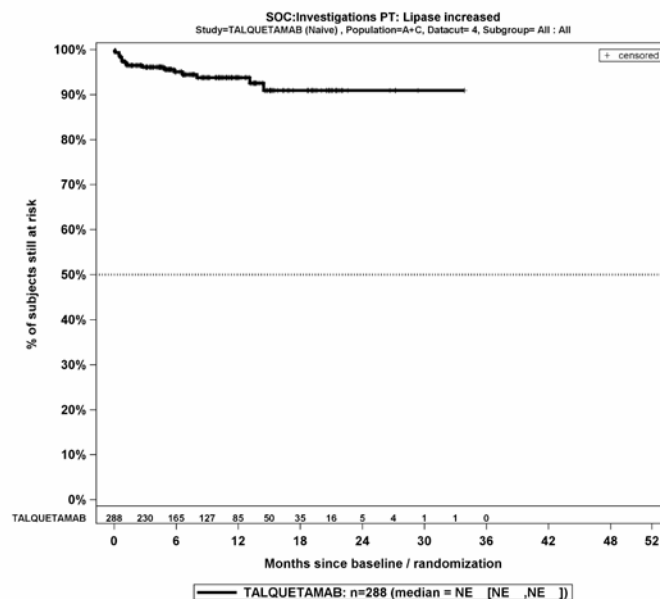
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-333 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Kreatinin im Blut erhöht – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



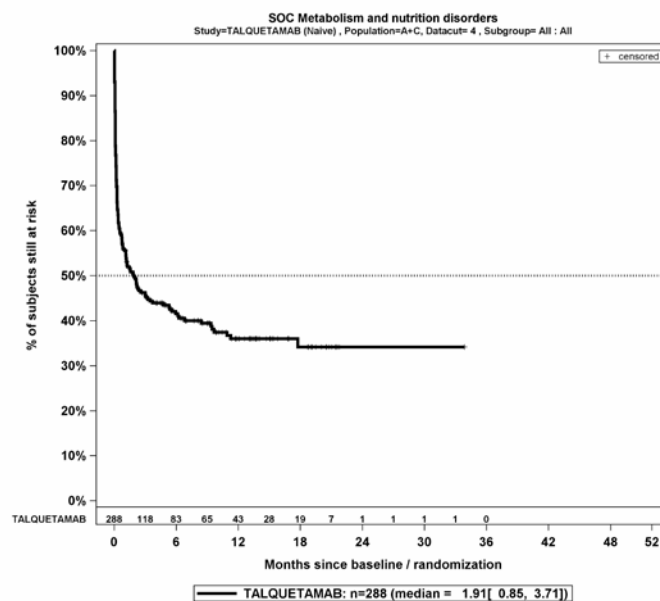
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-334 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT C-reaktives Protein erhöht – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



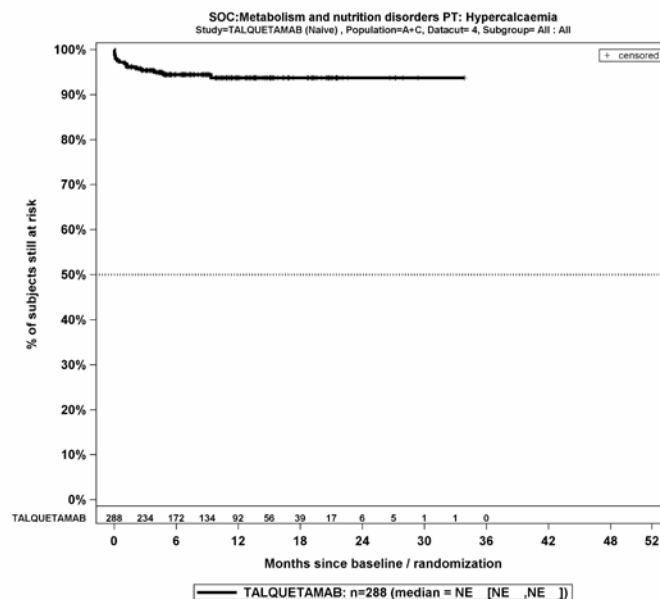
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-335 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Lipase erhöht – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



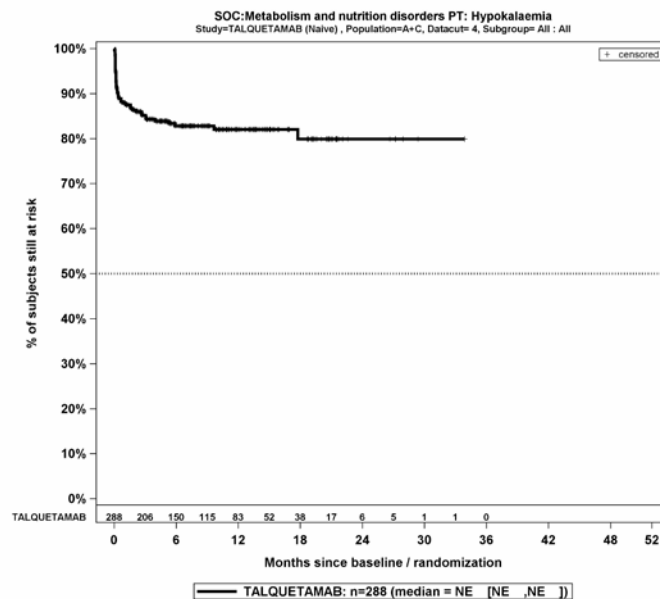
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-336 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



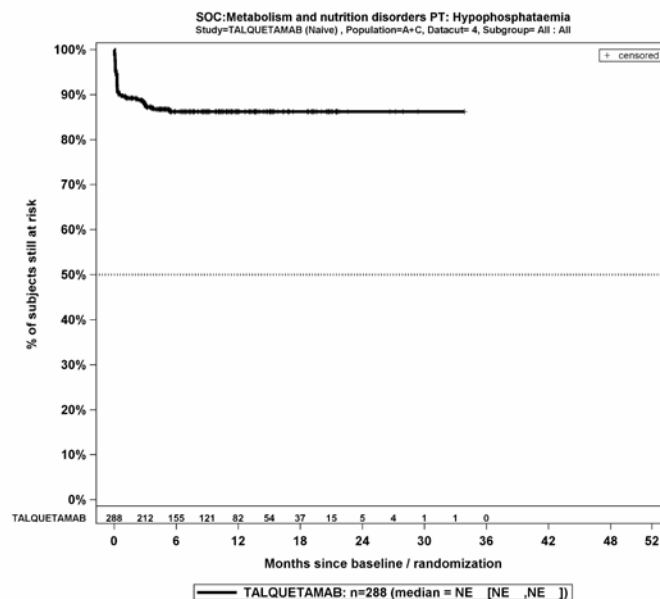
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-337 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hyperkalzämie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



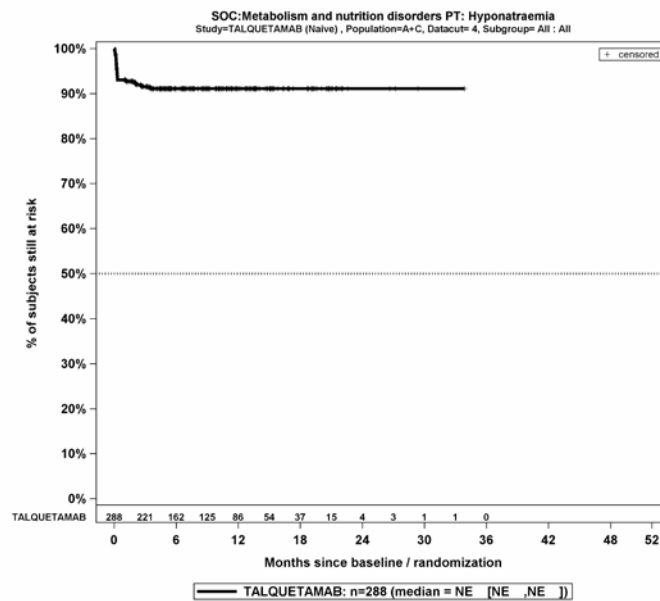
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-338 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



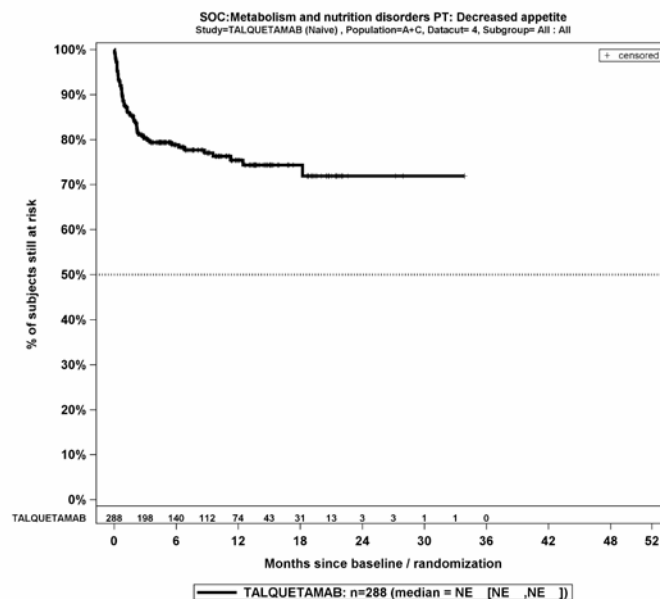
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-339 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypophosphatämie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



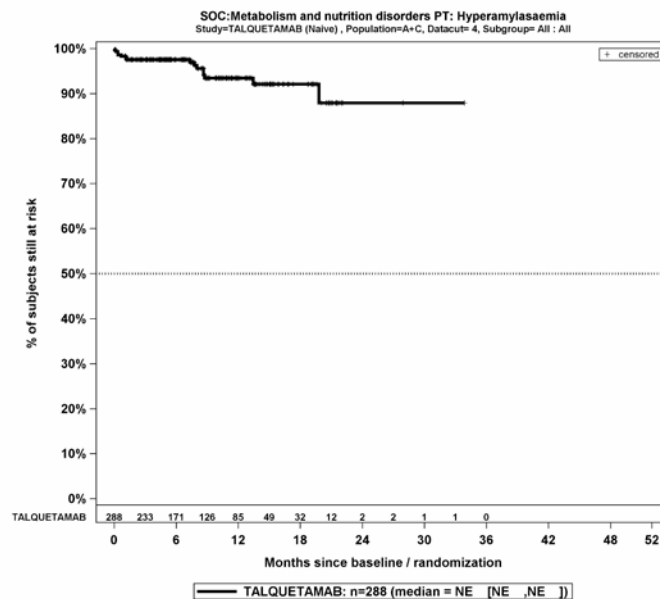
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-340 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hyponatriämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



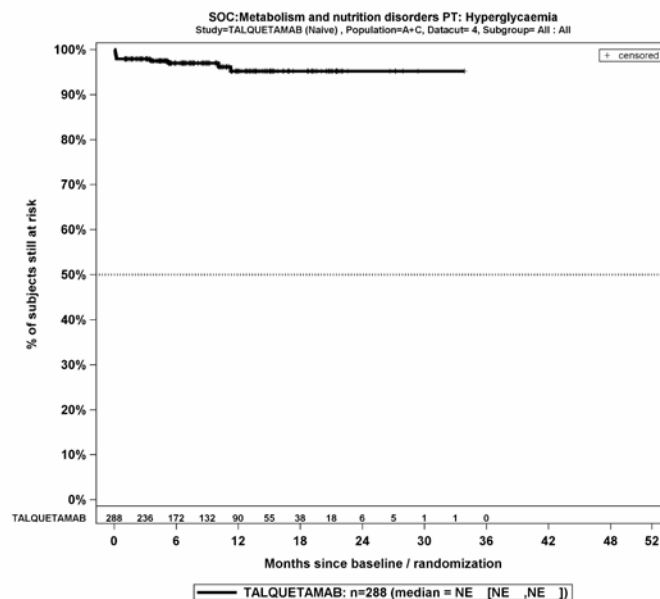
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-341 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



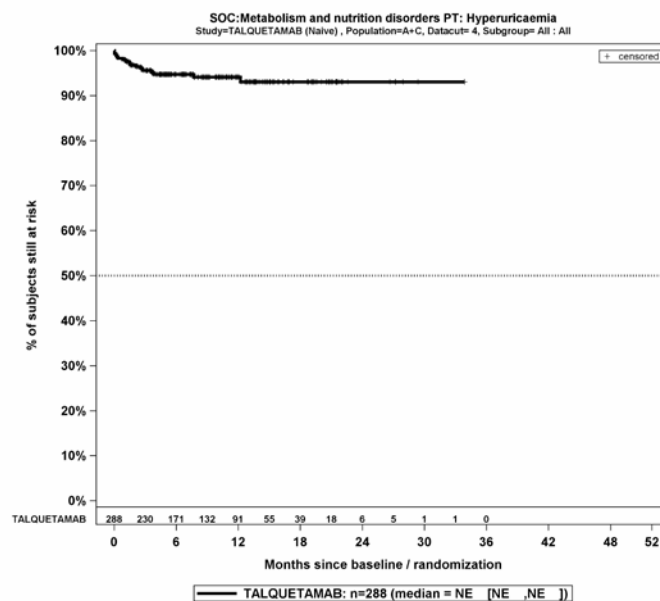
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-342 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hyperamylasämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



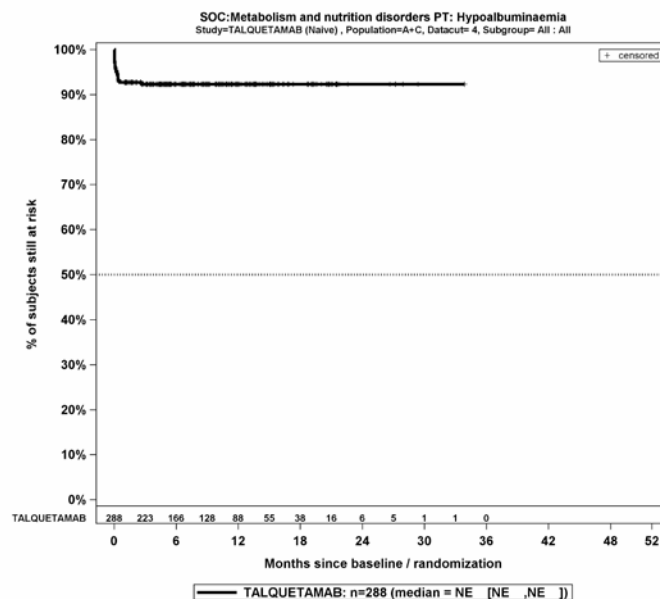
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-343 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hyperglykämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



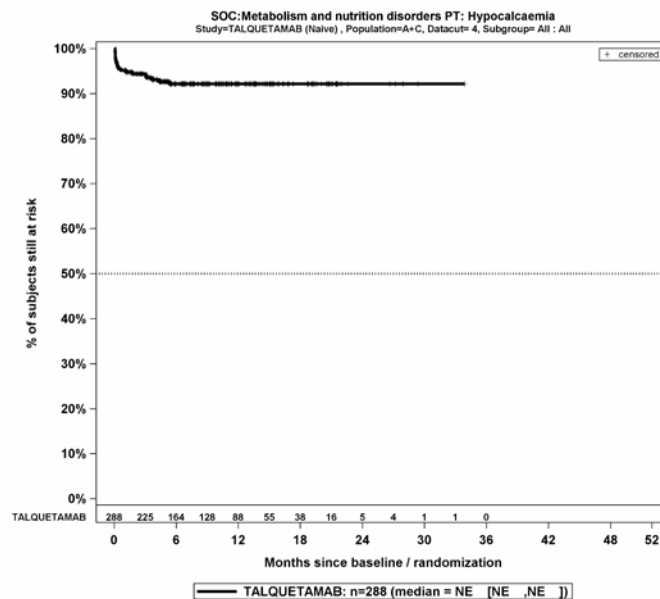
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-344 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hyperurikämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



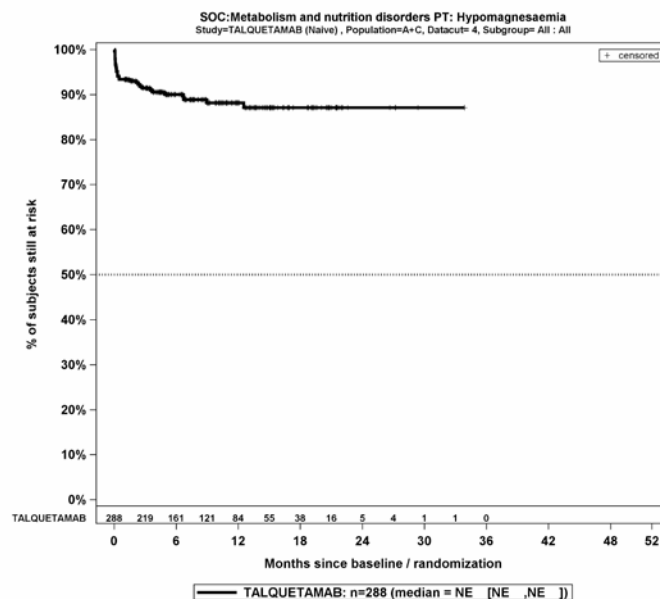
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-345 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypoalbuminämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



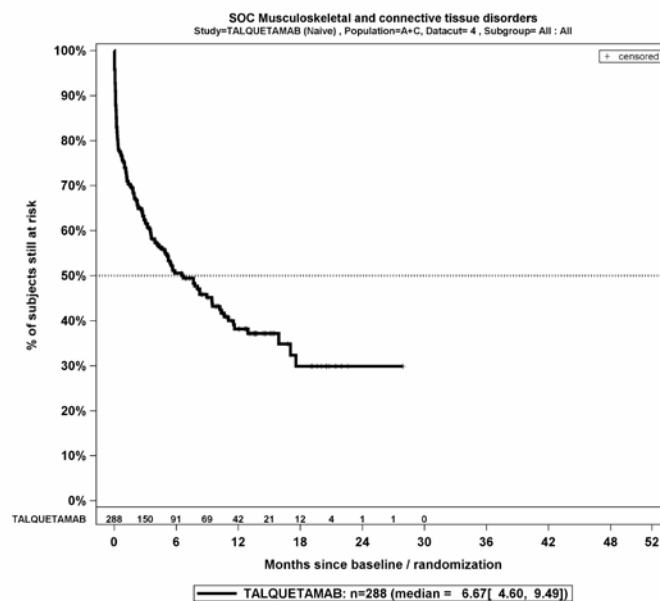
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-346 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokalzämie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



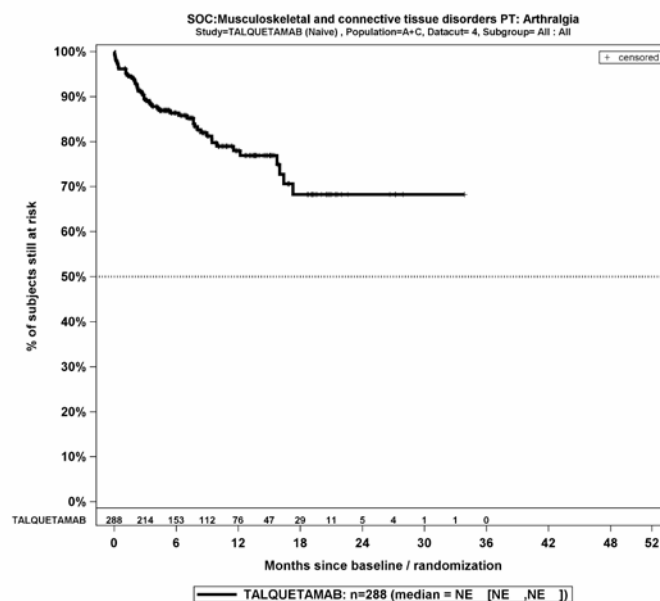
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-347 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypomagnesiämie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



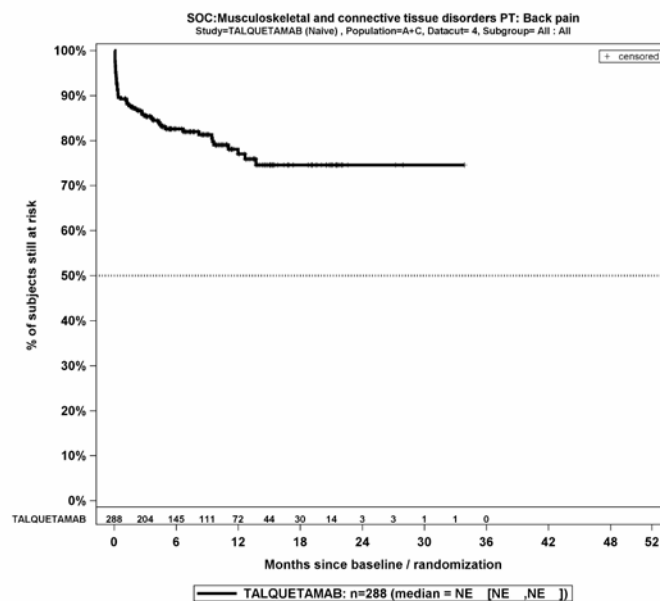
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-348 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



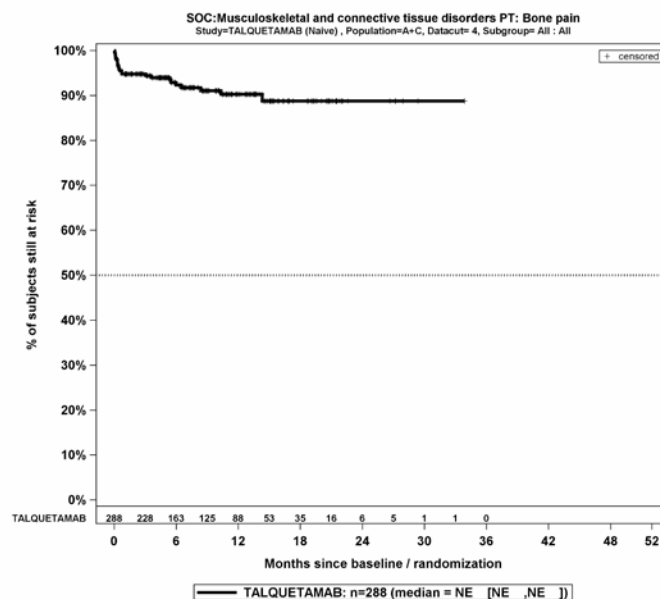
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-349 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – PT Arthralgie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



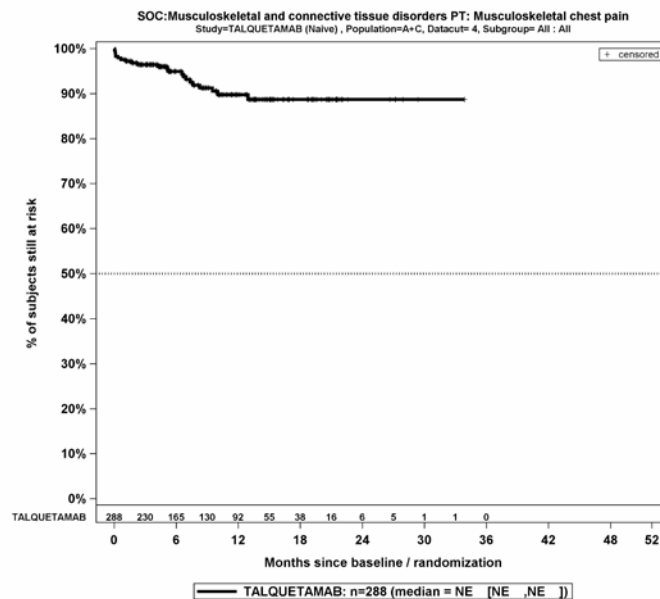
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-350 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – PT Rückenschmerzen – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



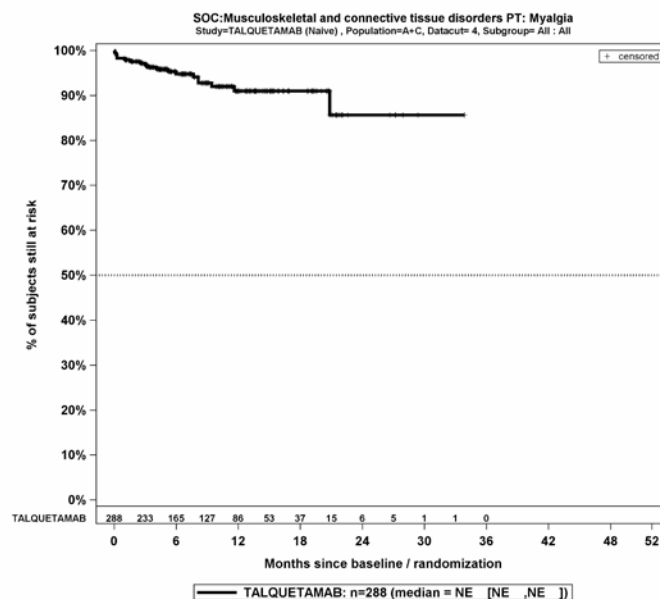
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-351 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – PT Knochenschmerzen – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



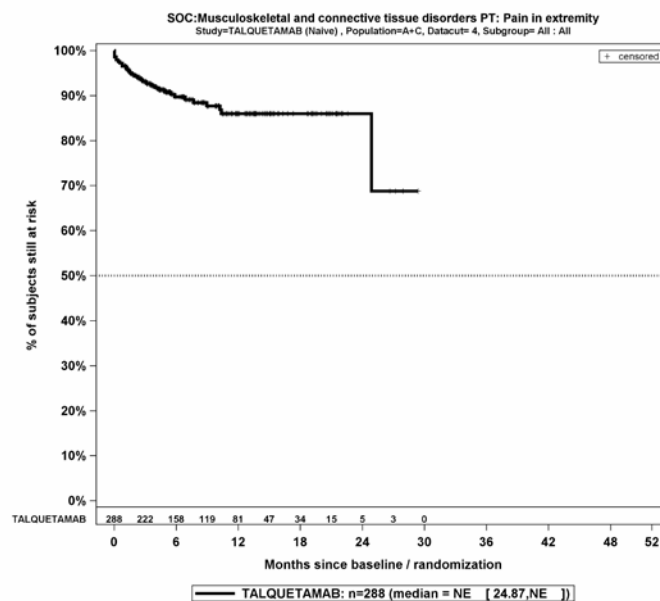
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-352 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



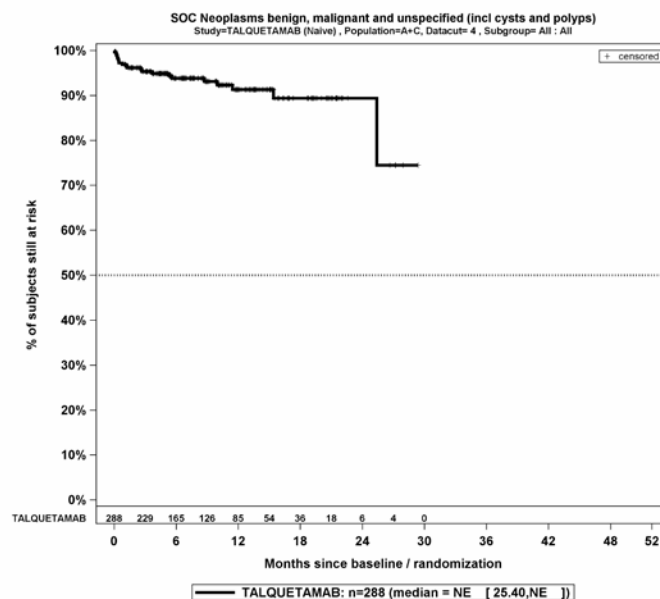
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-353 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – PT Myalgie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



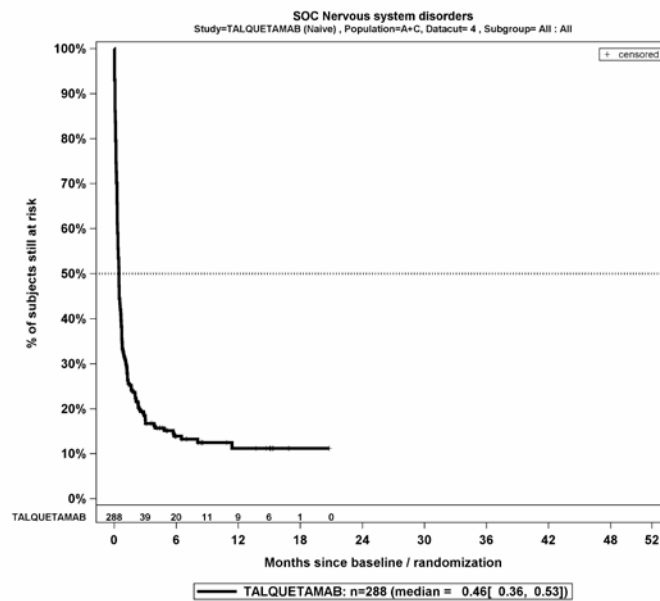
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-354 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – PT Schmerz in einer Extremität – RP2D nicht-TCRDT vorhertherapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



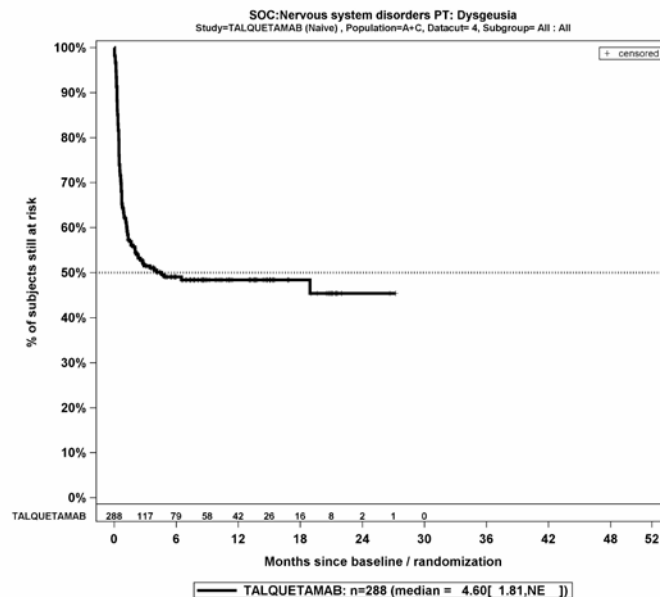
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-355 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorhertherapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



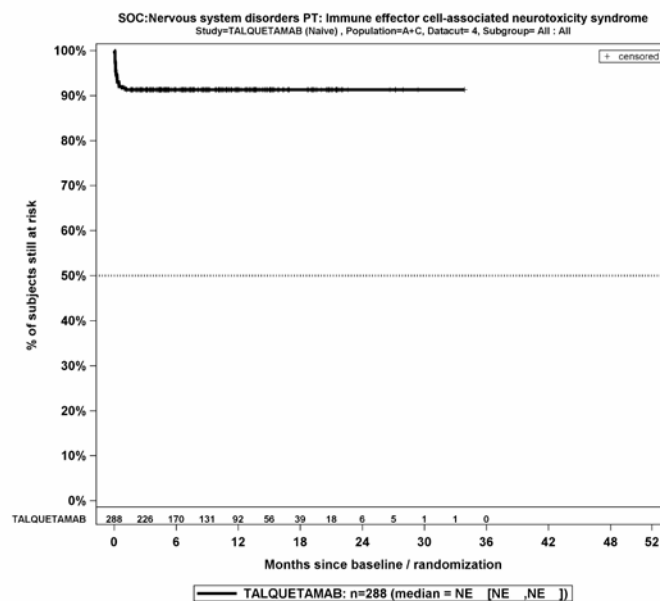
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-356 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



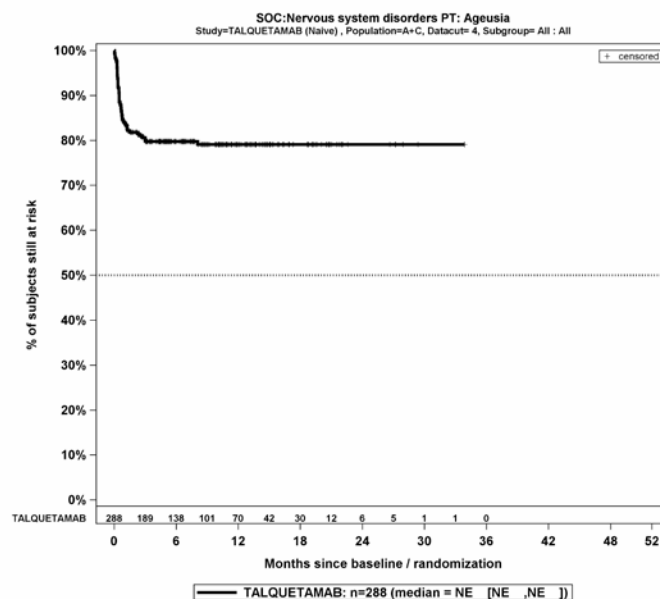
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-357 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Dysgeusie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



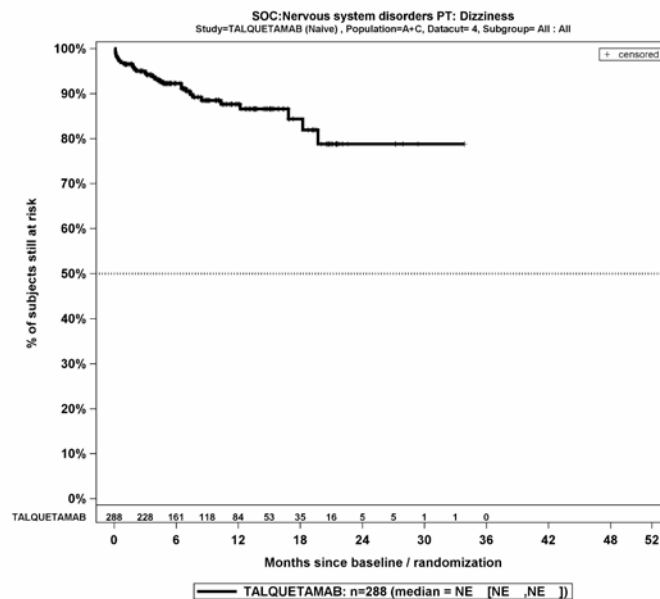
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-358 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



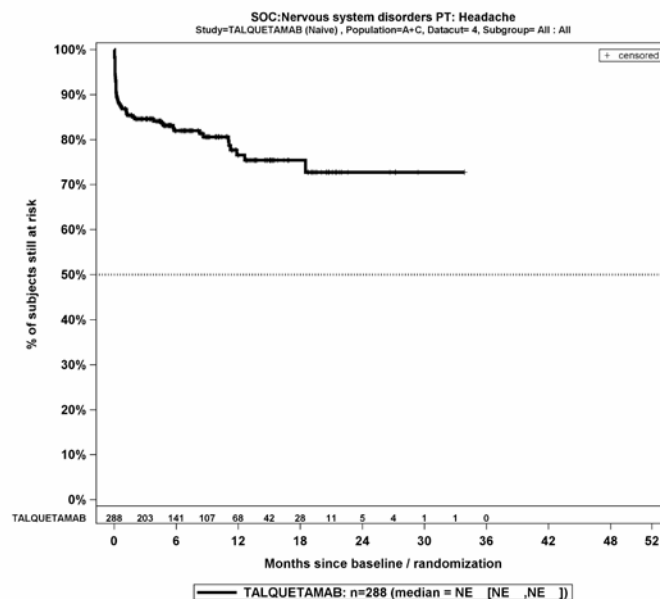
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-359 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Ageusie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



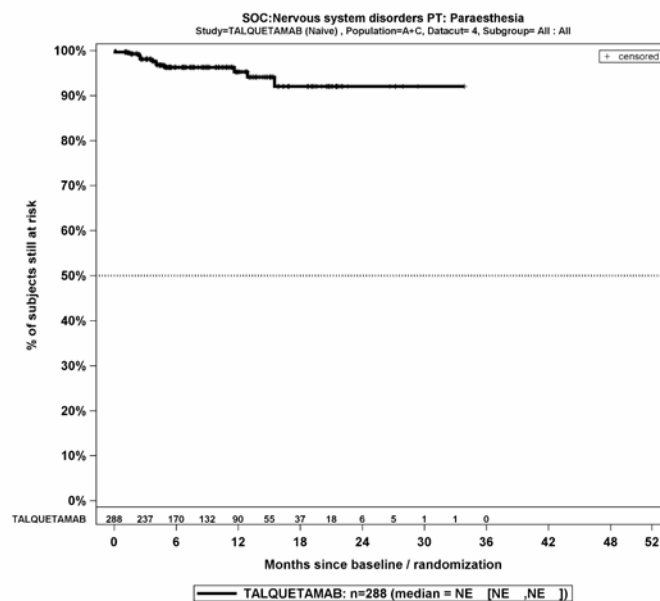
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-360 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Schwindelgefühl – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



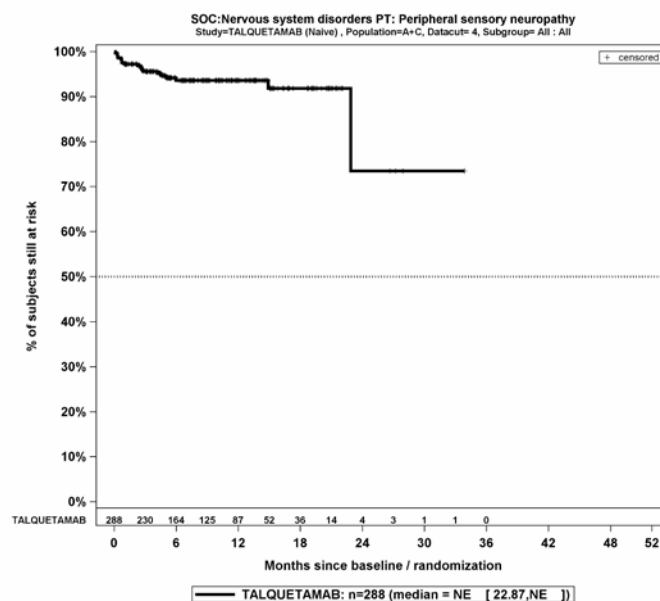
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-361 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Kopfschmerz – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



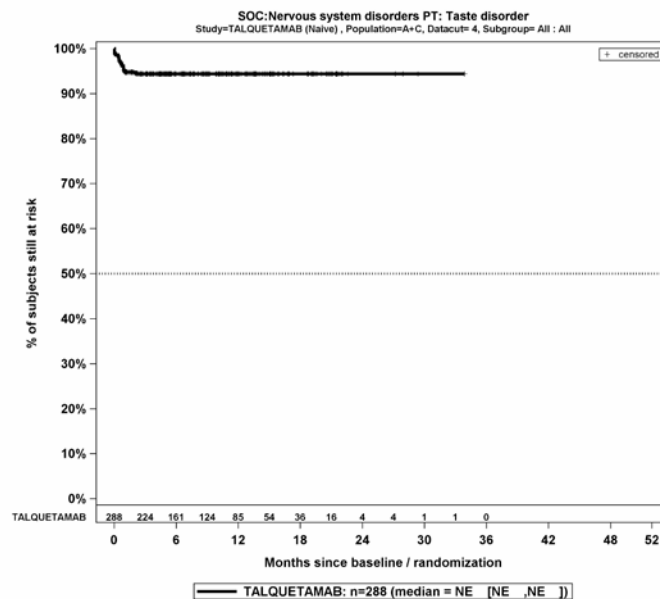
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-362 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Parästhesie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



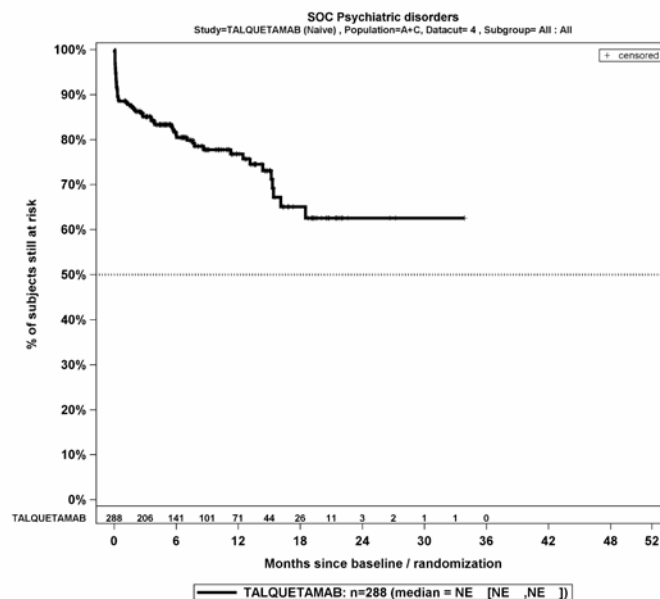
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-363 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensorische Neuropathie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



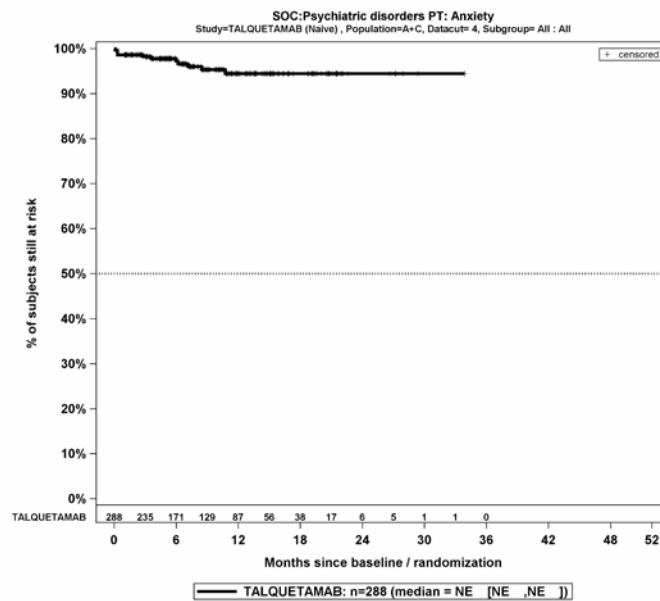
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-364 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Geschmacksstörung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



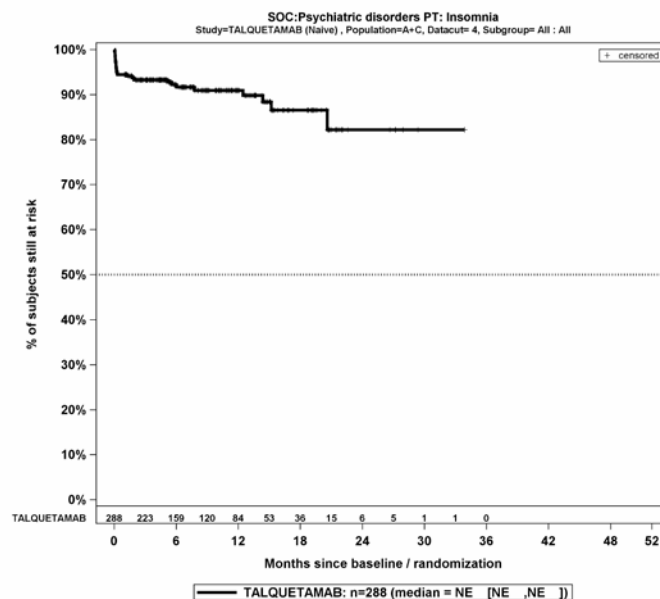
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-365 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



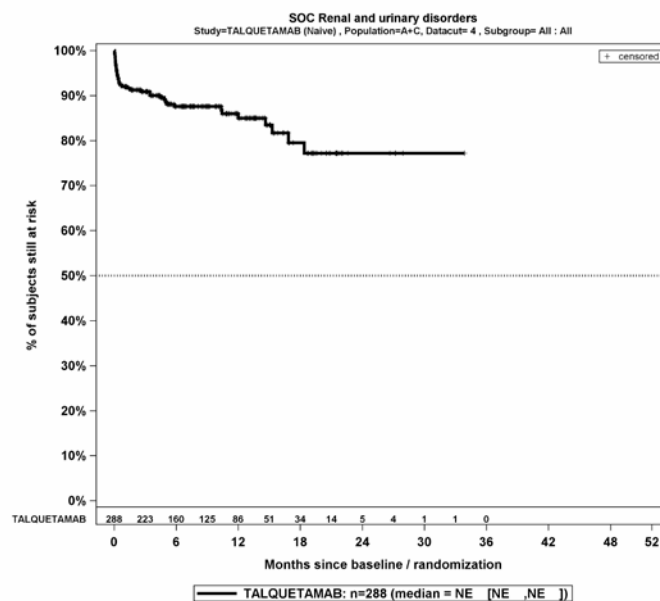
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-366 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Angst – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



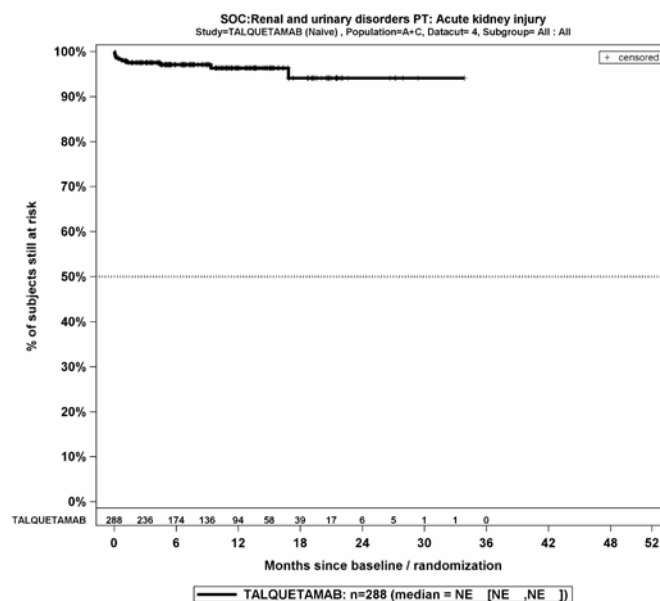
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-367 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



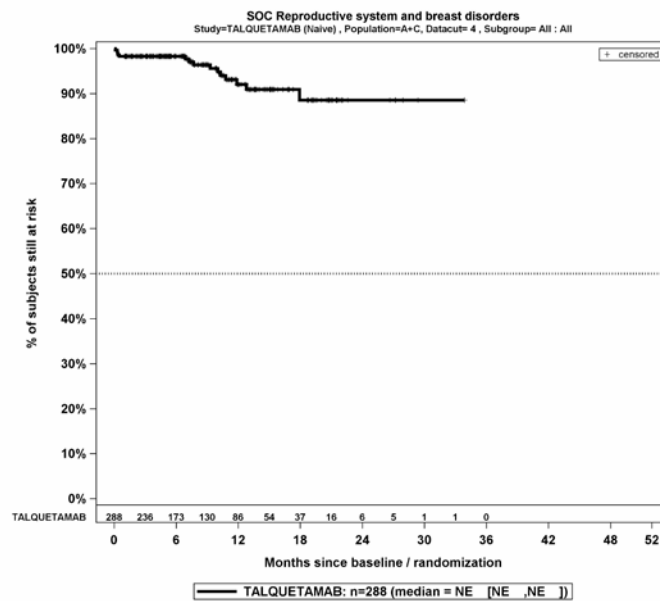
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-368 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



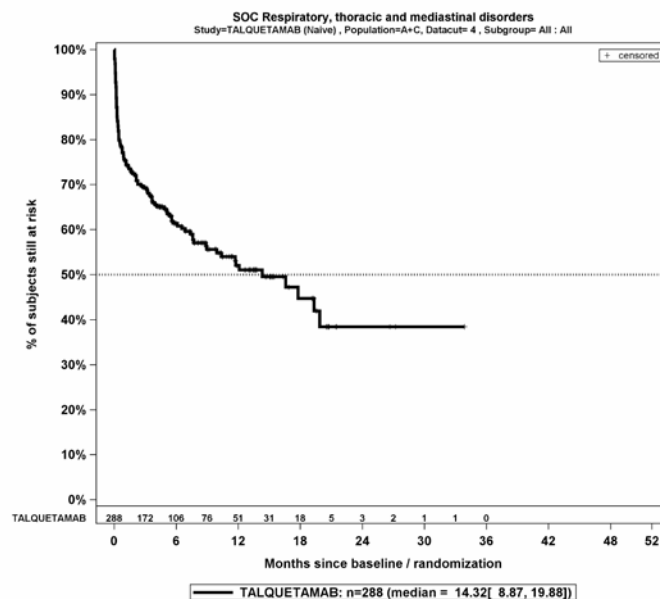
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-369 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege – PT Akute Nierenschädigung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



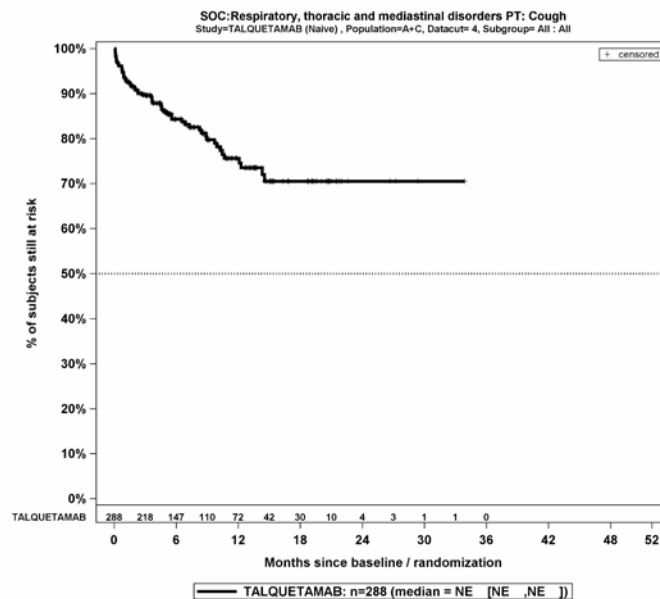
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-370 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



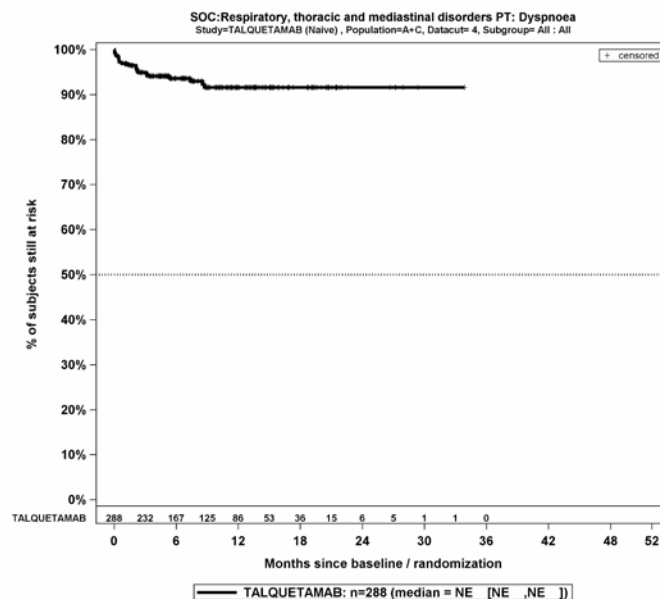
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-371 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



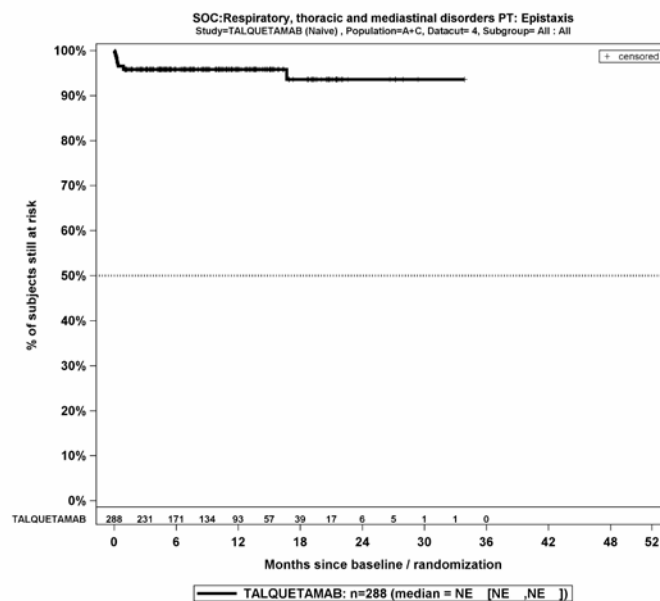
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-372 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten – RP2D nicht-TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



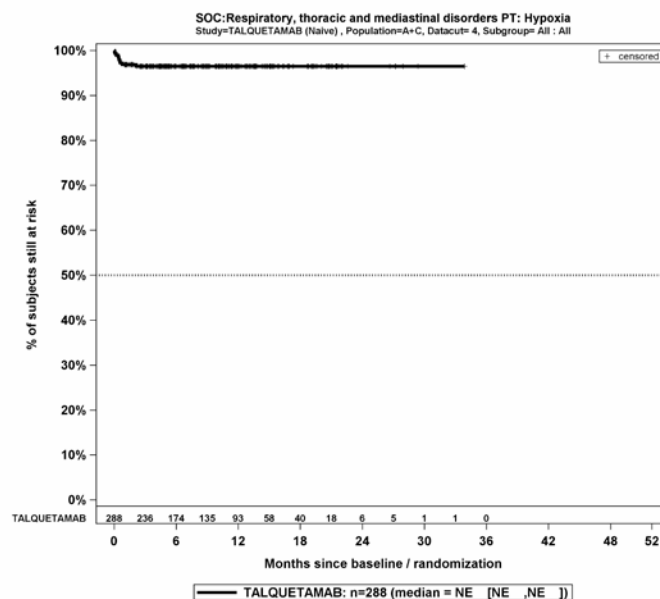
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-373 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Dyspnoe – RP2D nicht-TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



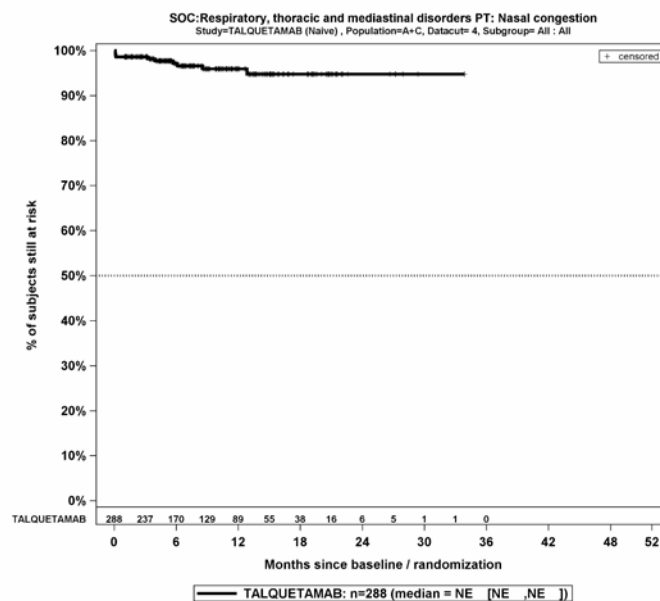
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-374 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Epistaxis – RP2D nicht-TCRDT vorhertherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



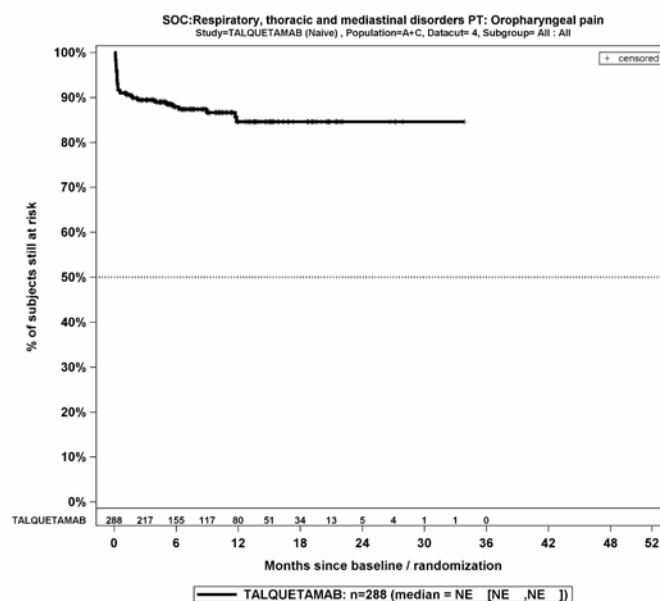
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-375 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Hypoxie – RP2D nicht-TCRDT vorhertherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



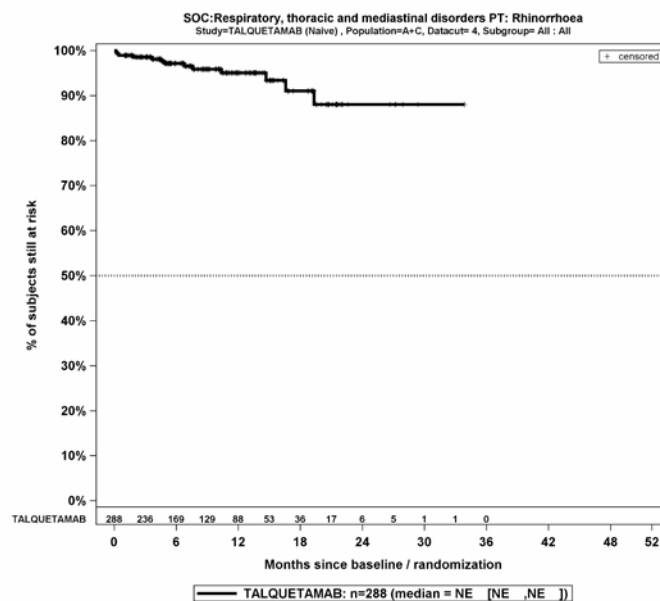
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-376 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Nasenverstopfung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



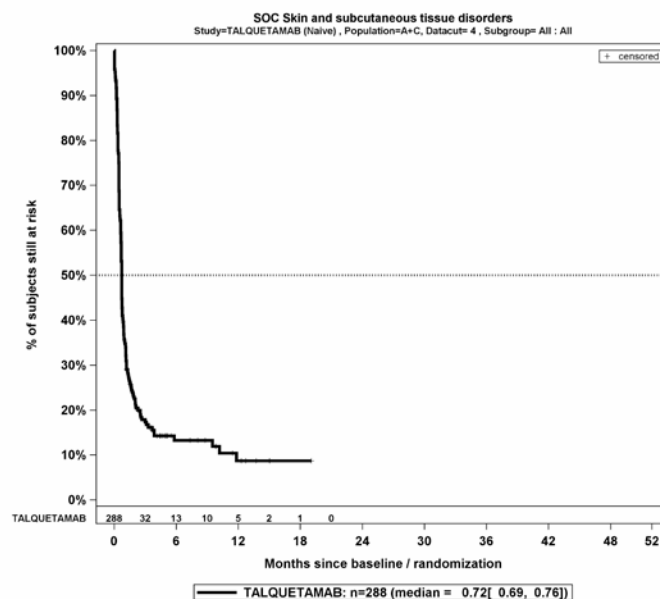
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-377 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Schmerzen im Oropharynx – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



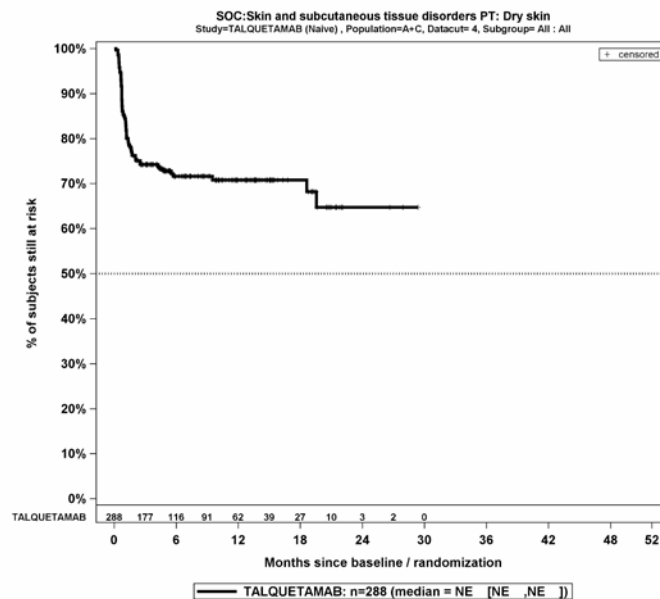
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-378 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Rhinorrhoe – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



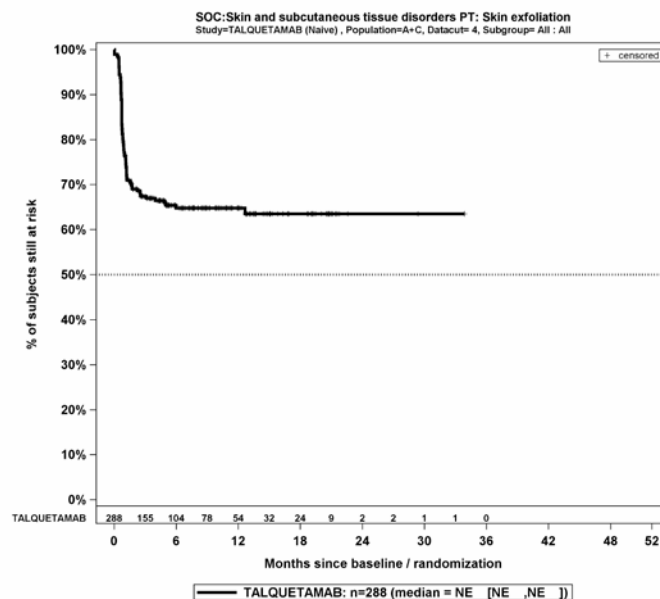
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-379 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



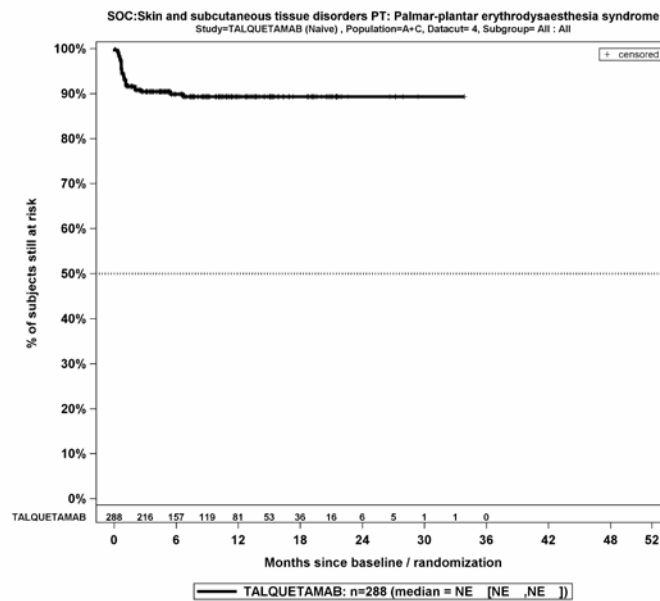
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-380 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Trockene Haut – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



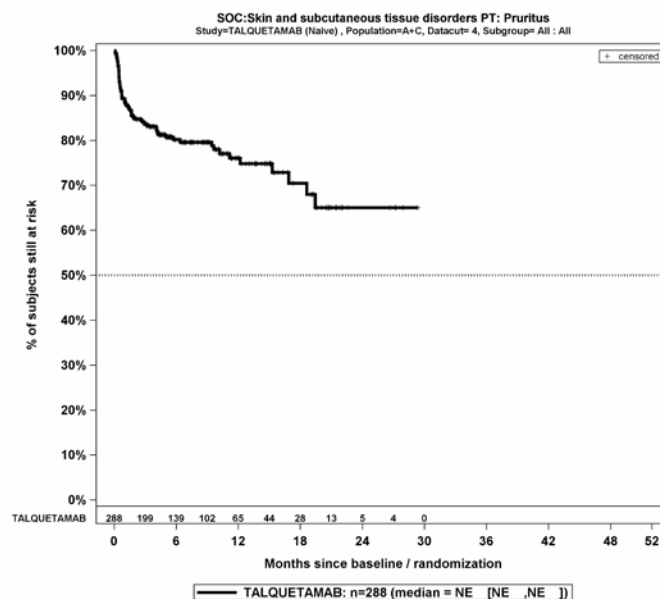
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-381 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Exfoliation der Haut – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



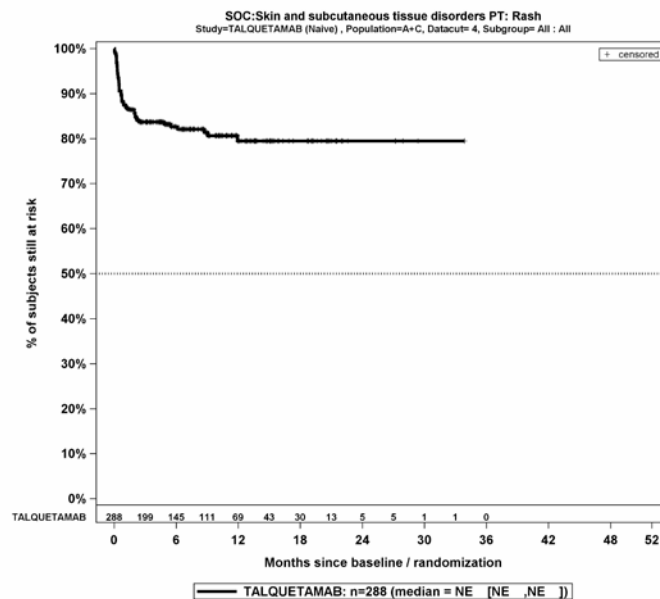
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-382 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



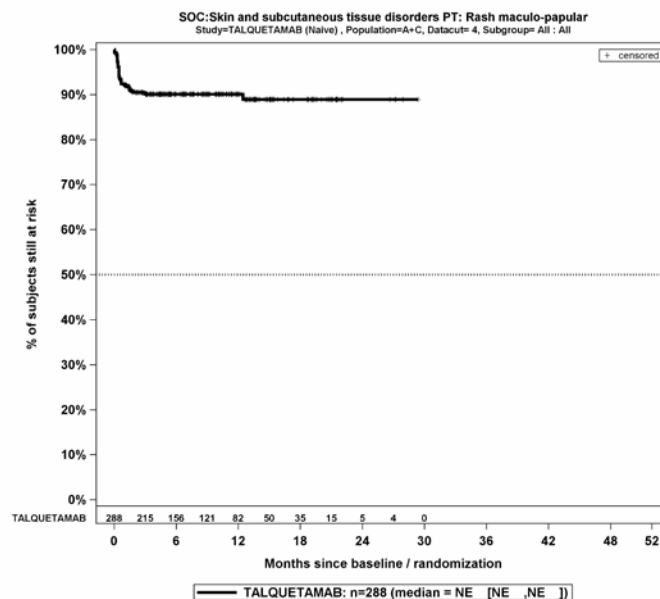
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-383 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Pruritus – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



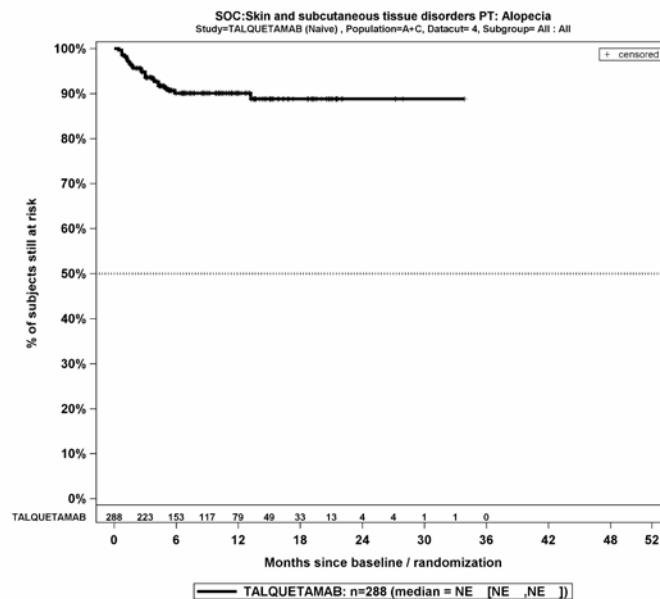
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-384 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Ausschlag – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



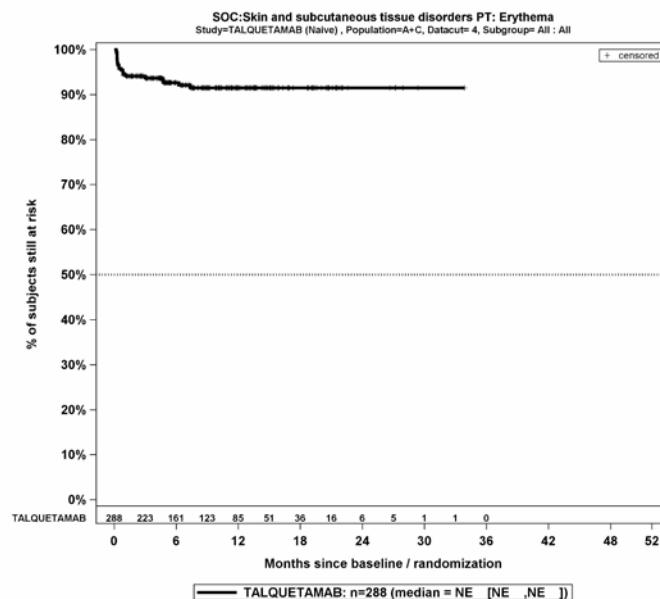
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-385 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Ausschlag makulo-papulös – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



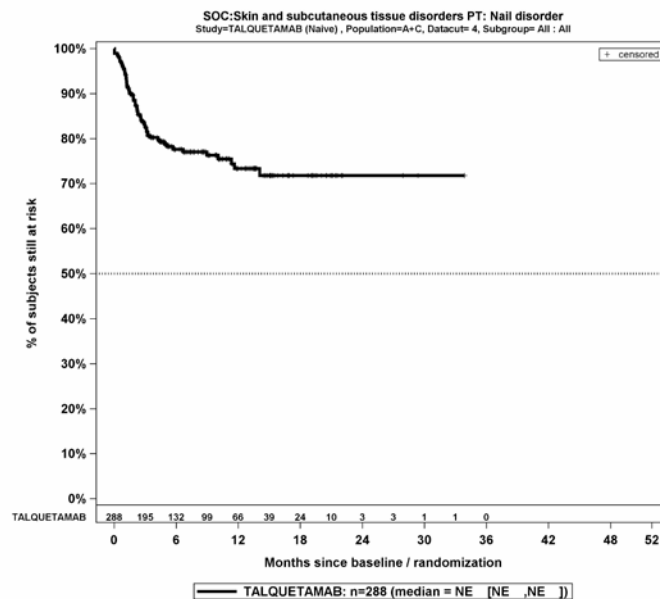
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-386 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Alopezie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



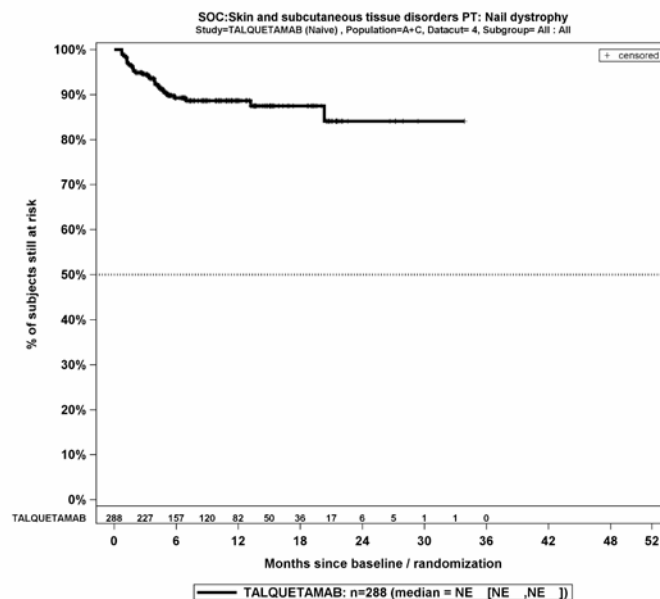
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-387 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Erythem – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



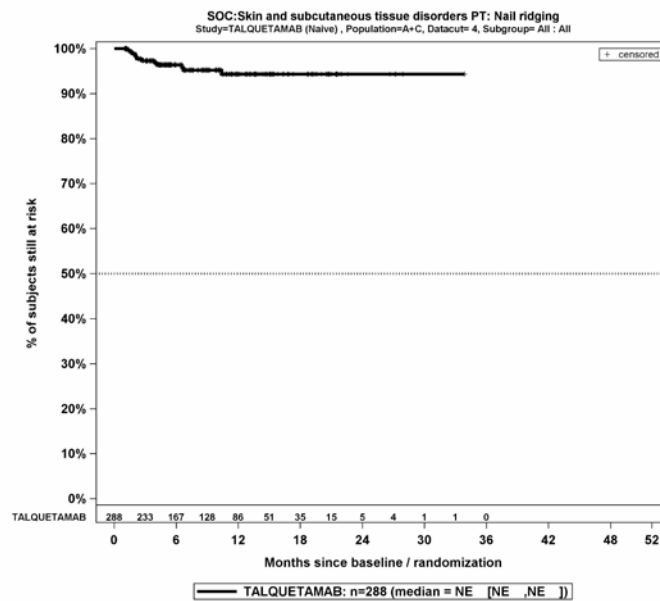
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-388 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Nagelerkrankung – RP2D nicht-TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



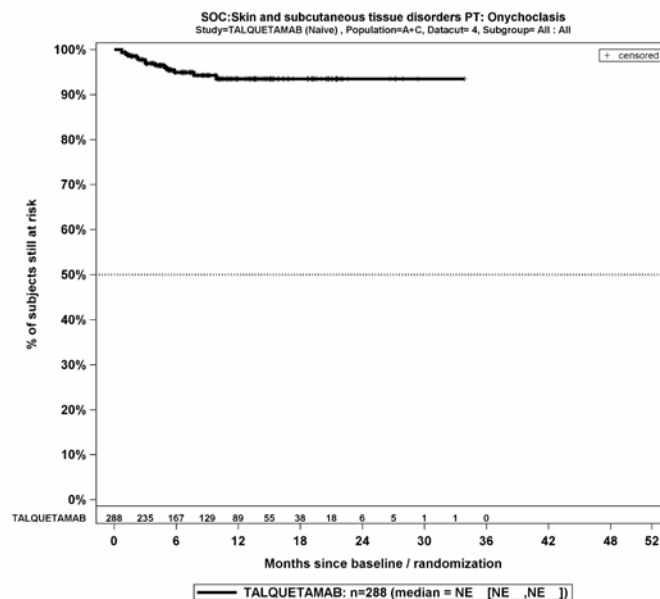
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-389 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Nageldystrophie – RP2D nicht-TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



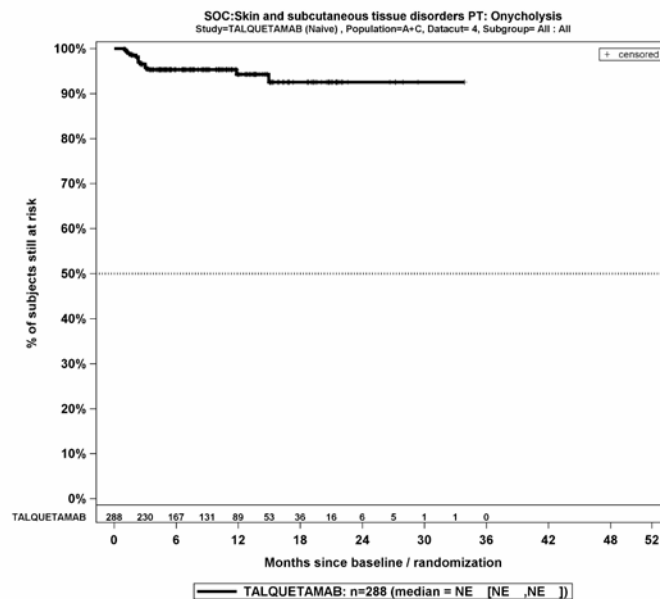
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-390 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Nagelfurchung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



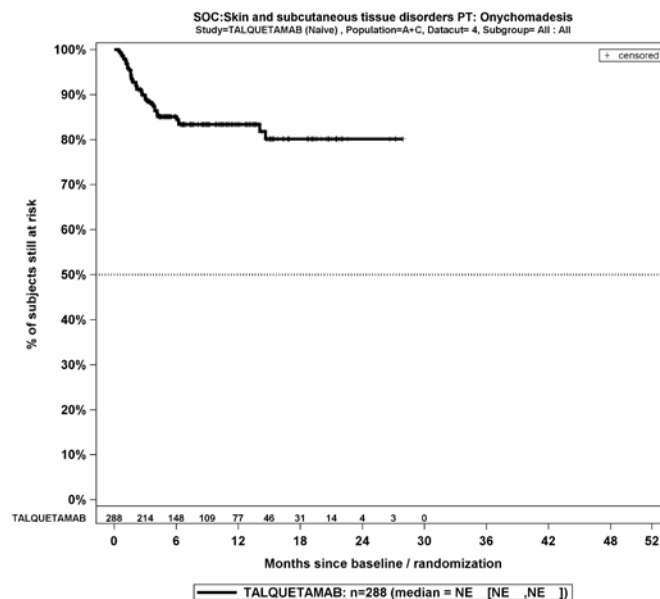
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-391 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Onychoklasie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



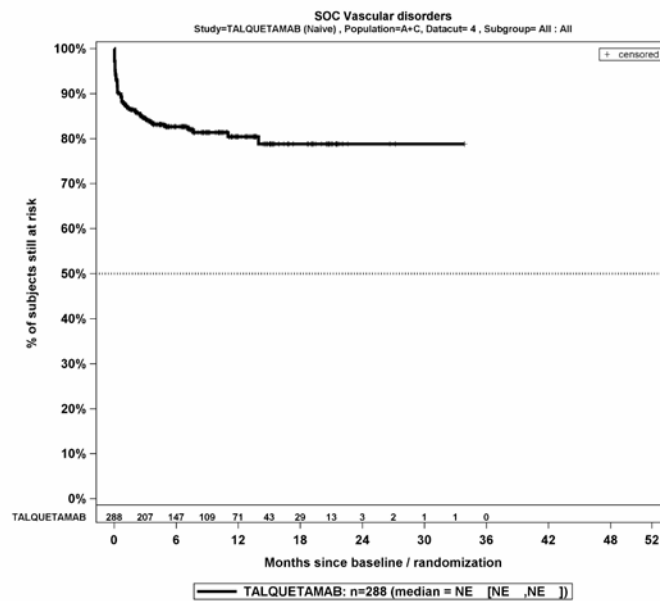
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-392 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Onycholyse – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



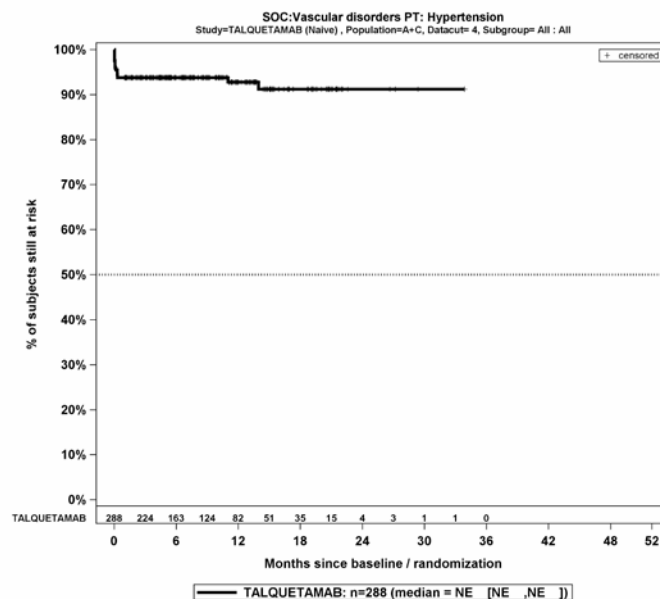
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-393 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Onychomadesis – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



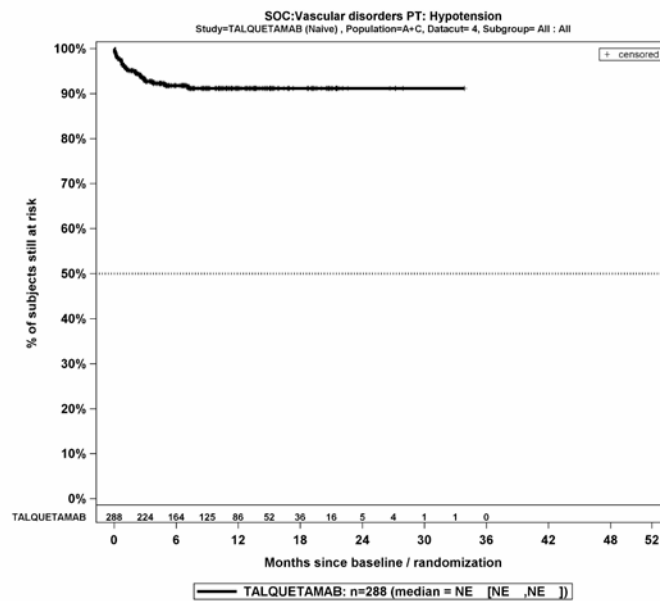
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-394 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Gefäßkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

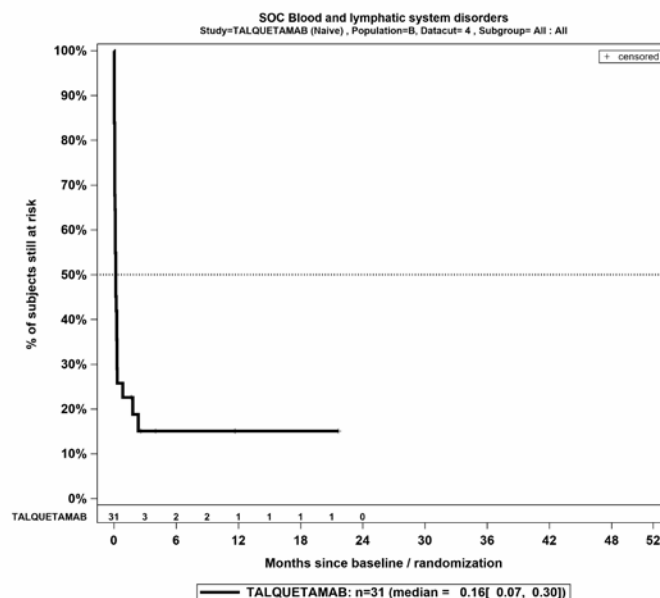
Abbildung 4-395 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Gefäßkrankungen – PT Hypertonie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

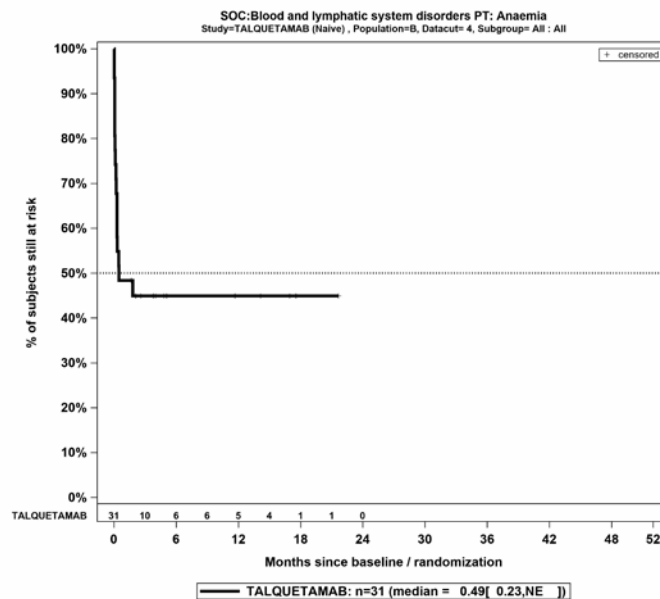
Abbildung 4-396 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Gefäßerkrankungen – PT Hypotonie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

RP2D TCRDT vorthherapiert



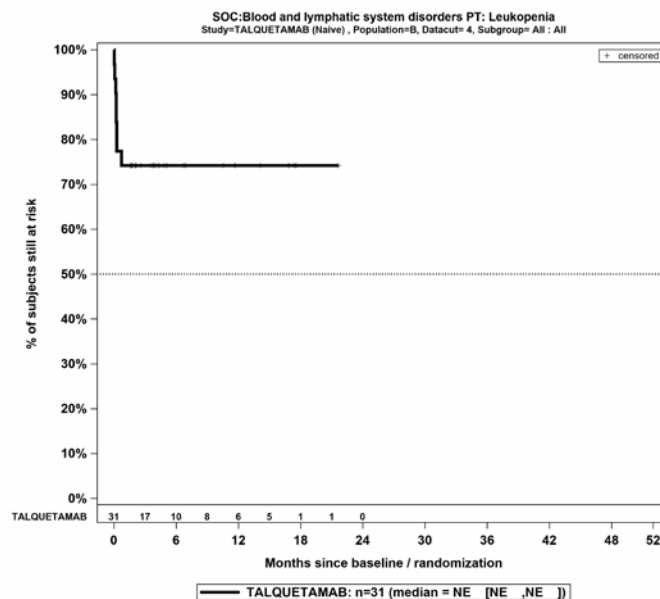
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-397 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



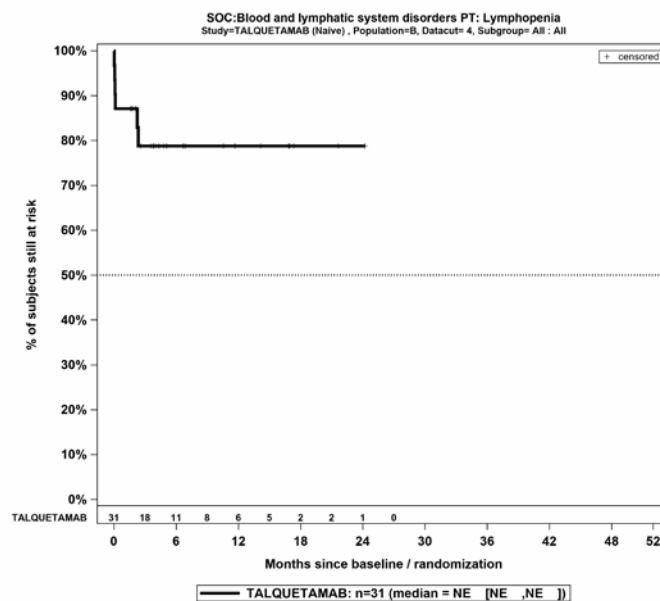
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-398 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Anämie – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



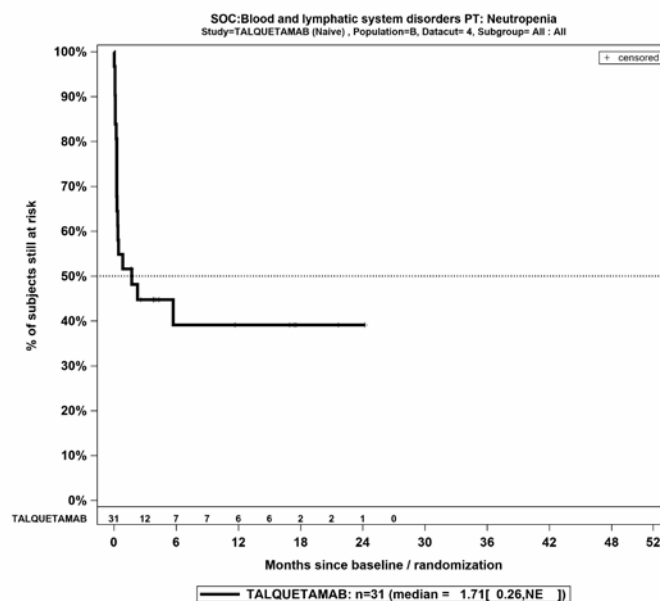
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-399 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



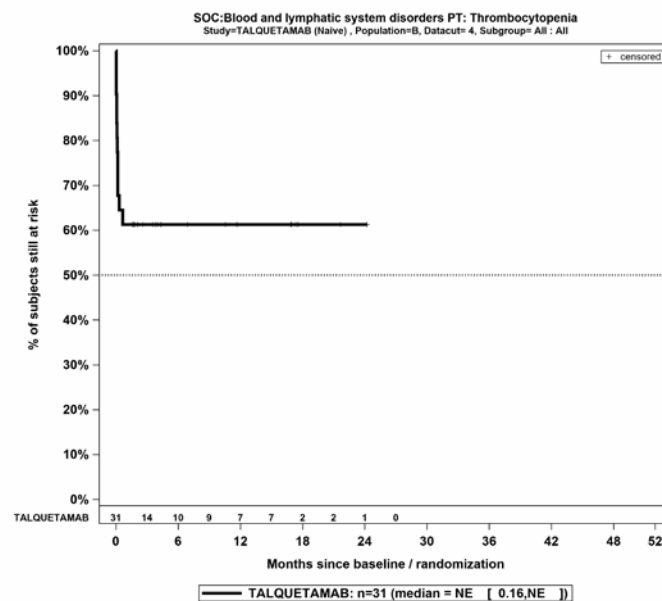
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-400 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



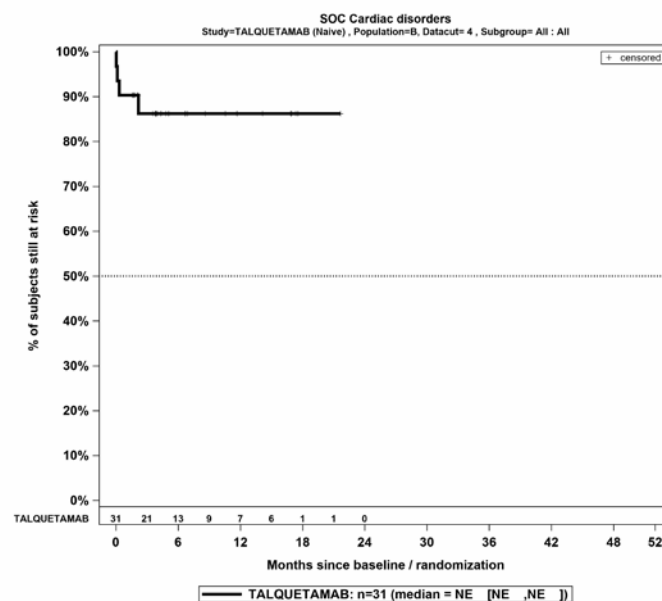
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-401 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



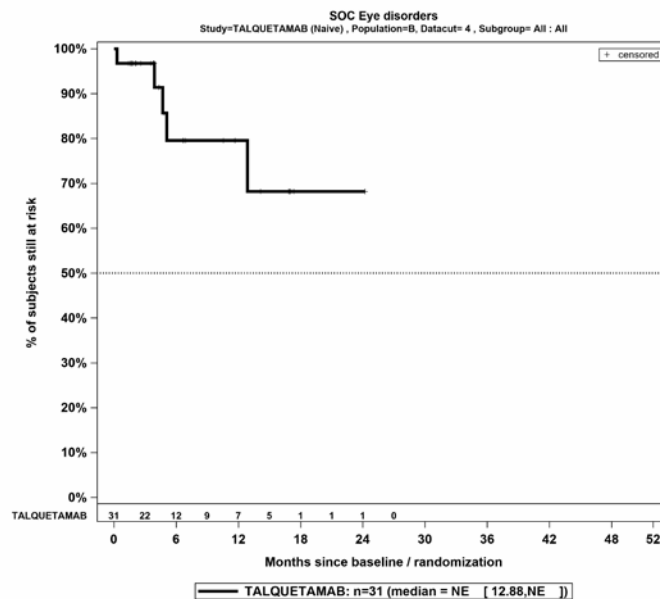
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-402 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



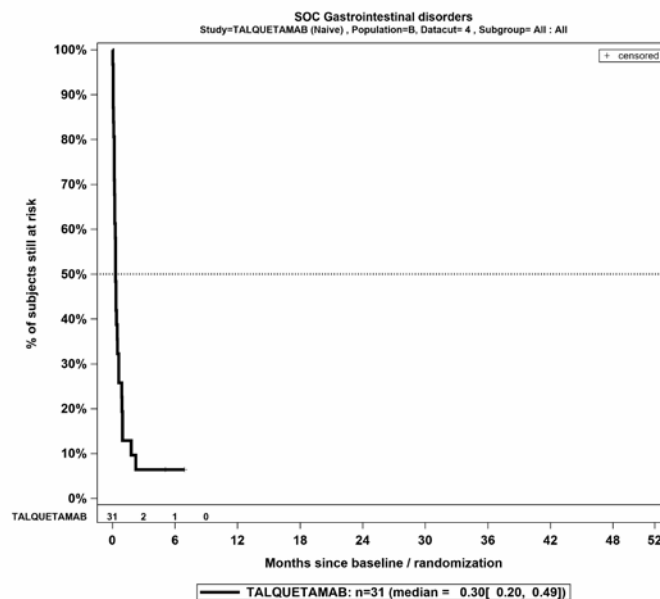
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-403 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Herzerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



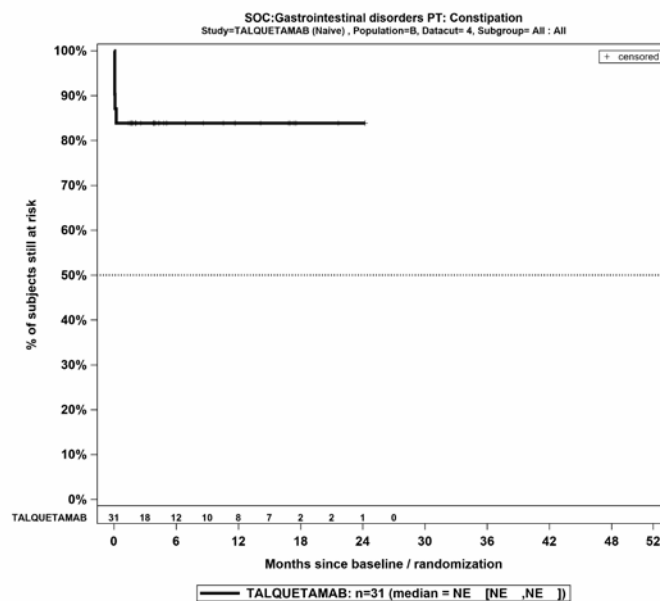
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-404 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Augenkrankheiten – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



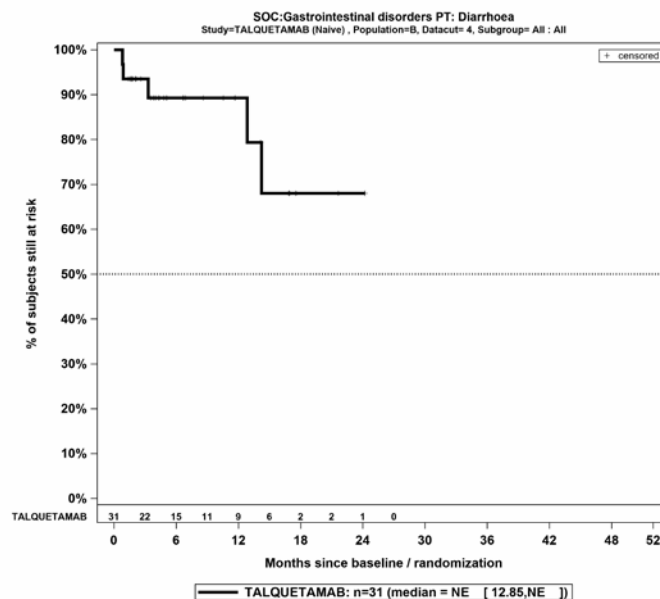
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-405 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



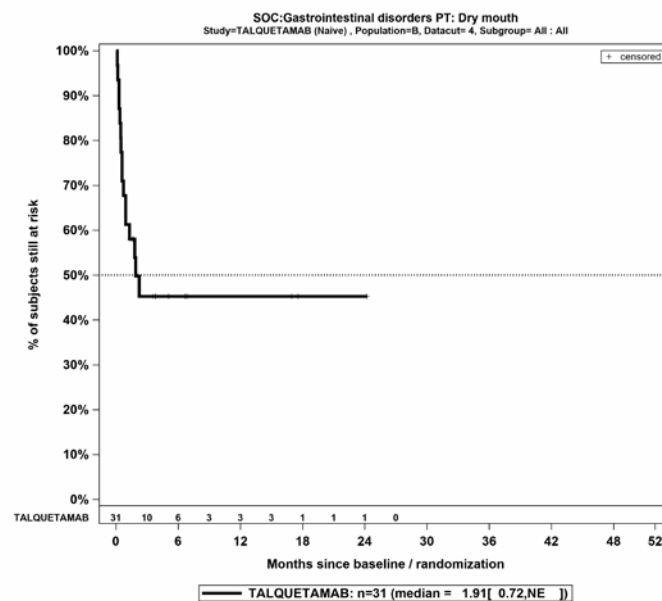
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-406 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



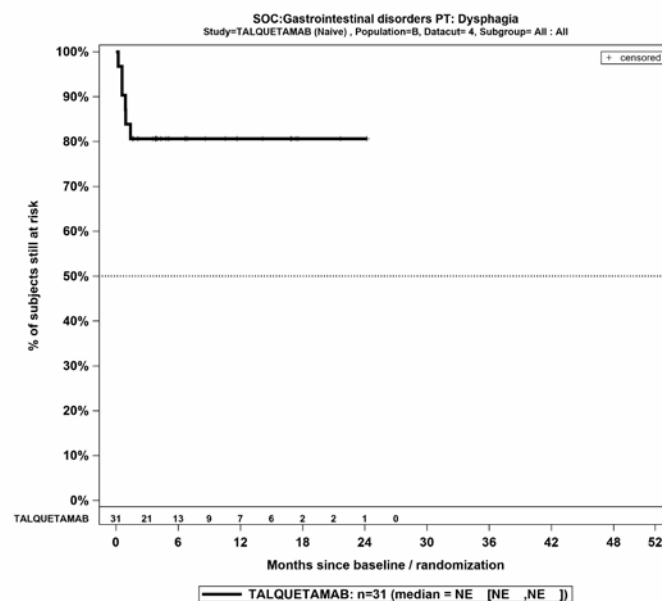
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-407 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Diarrhoea – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



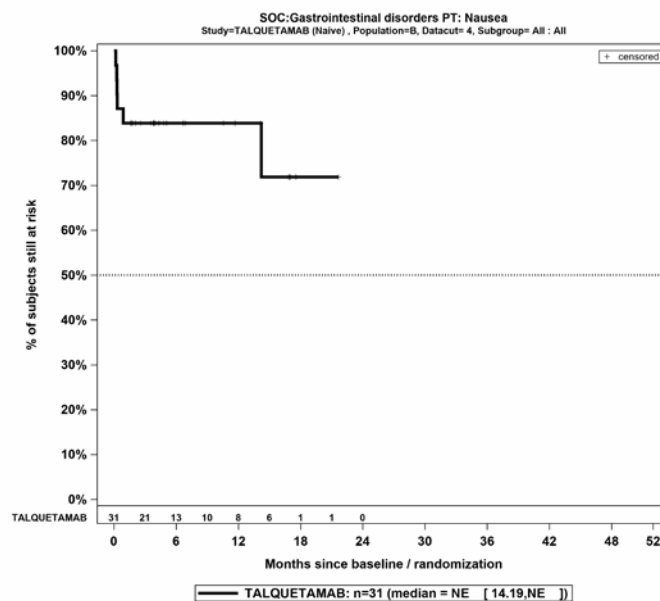
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-408 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



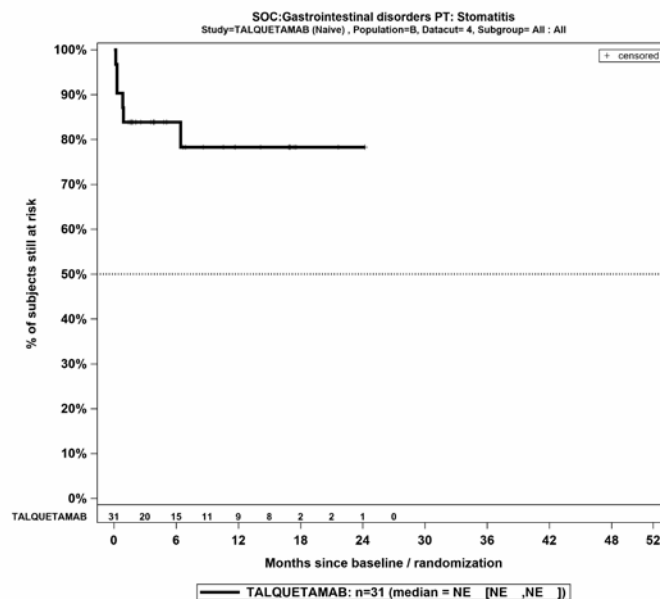
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-409 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Dysphagie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



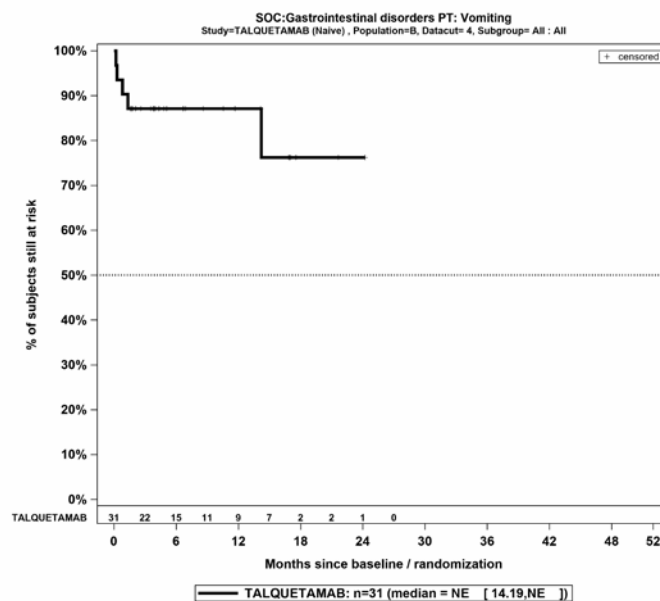
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-410 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Übelkeit – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



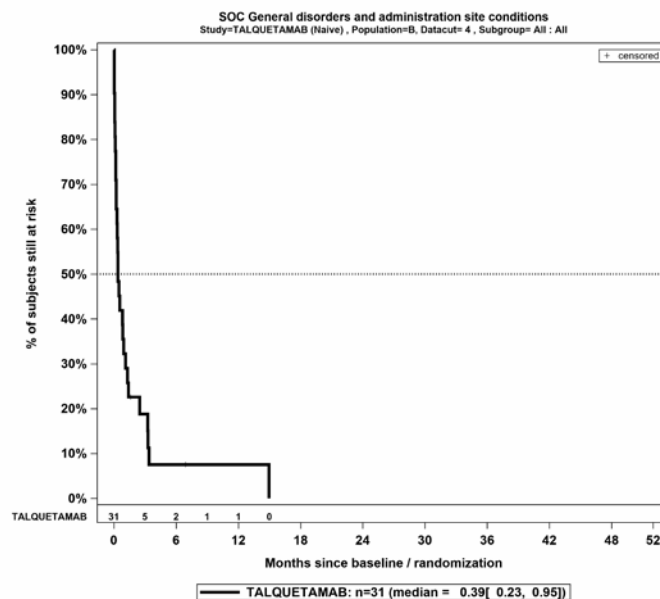
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-411 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Stomatitis – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



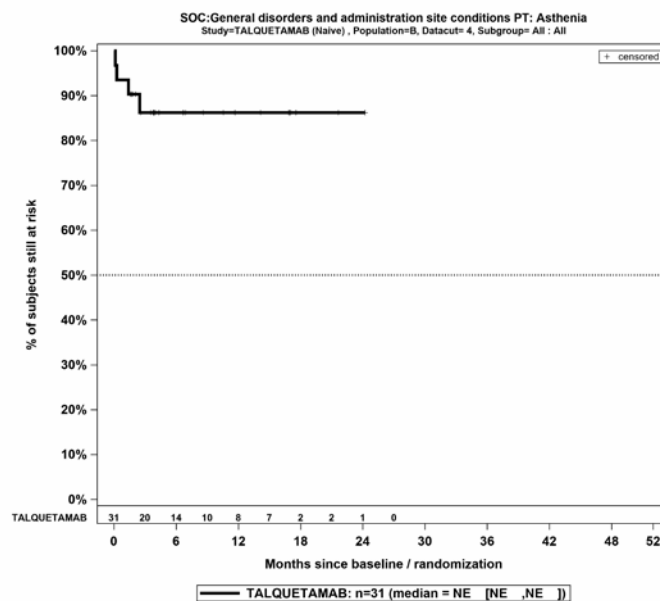
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-412 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Erbrechen – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



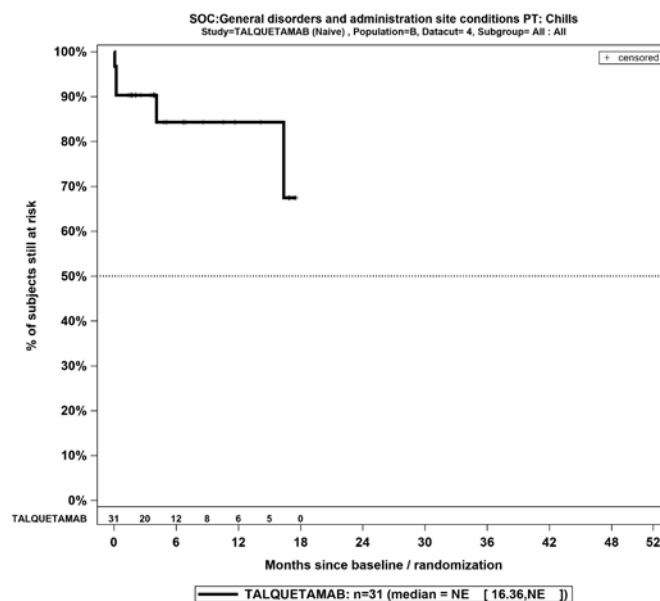
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-413 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



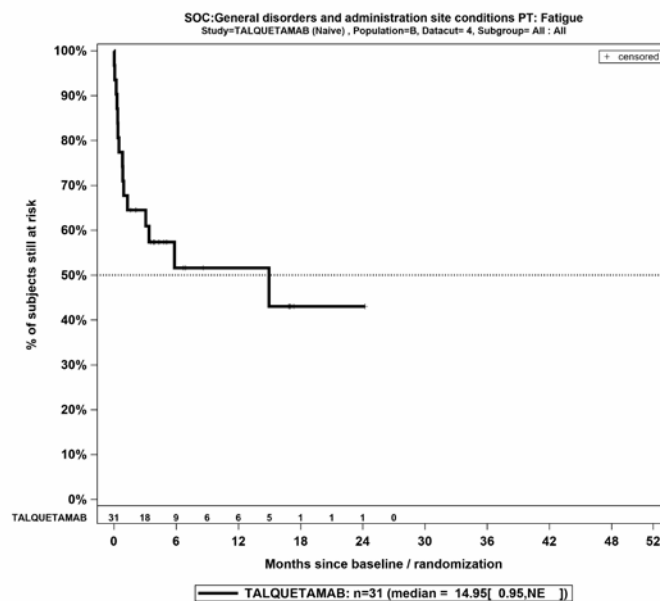
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-414 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



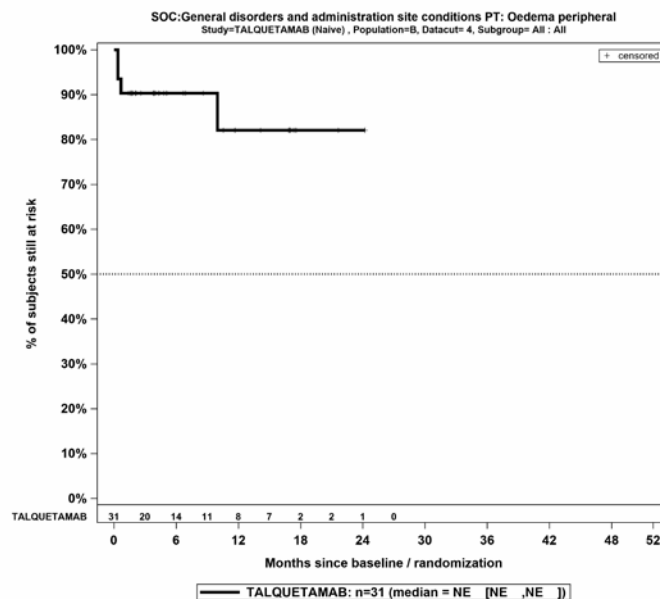
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-415 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



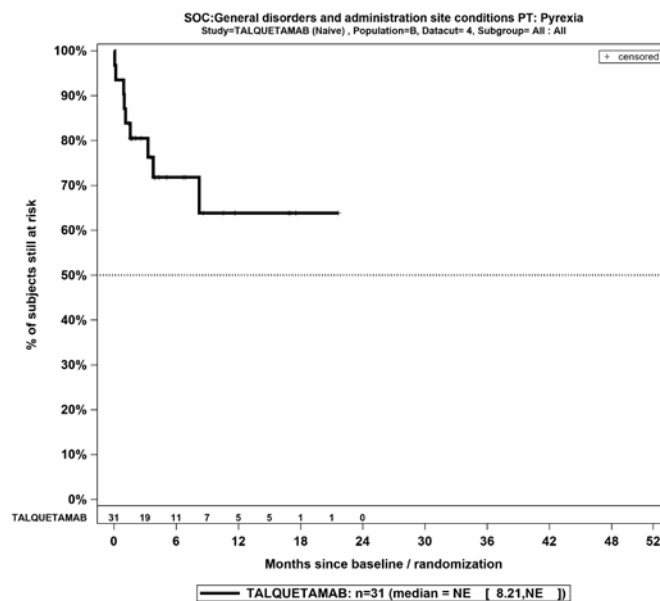
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-416 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



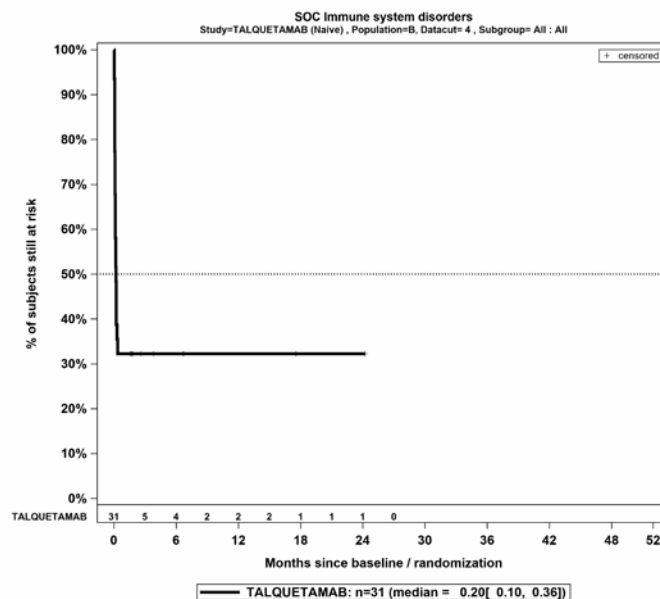
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-417 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



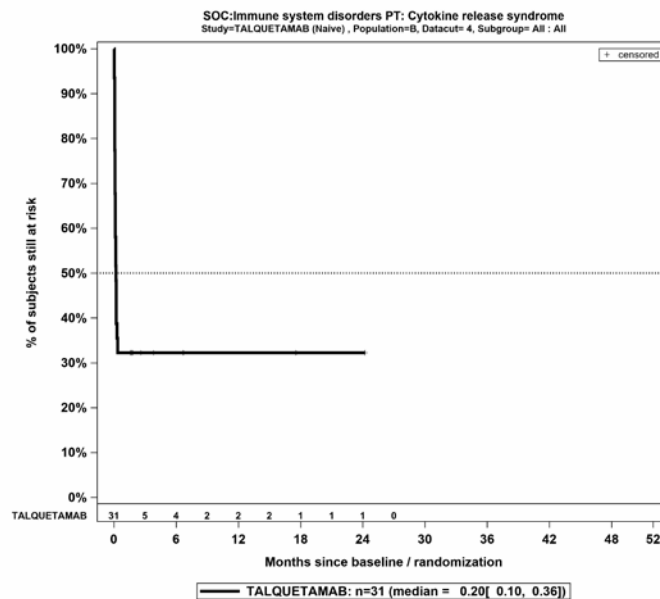
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-418 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Fieber – RP2D TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



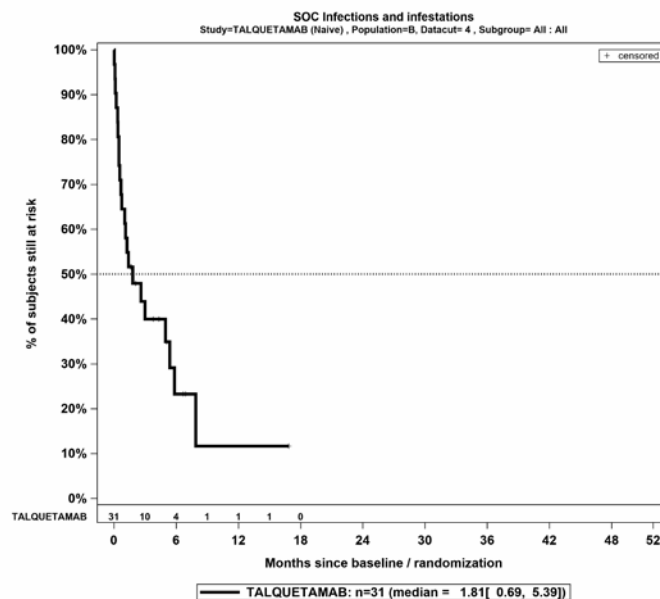
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-419 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



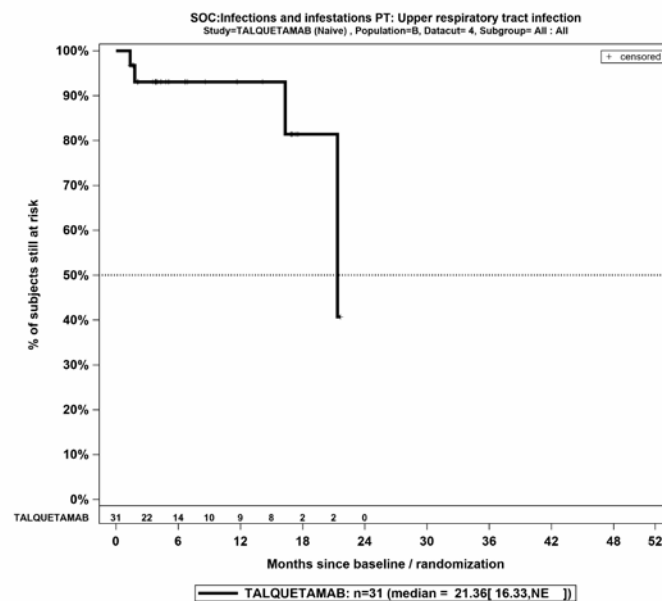
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-420 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



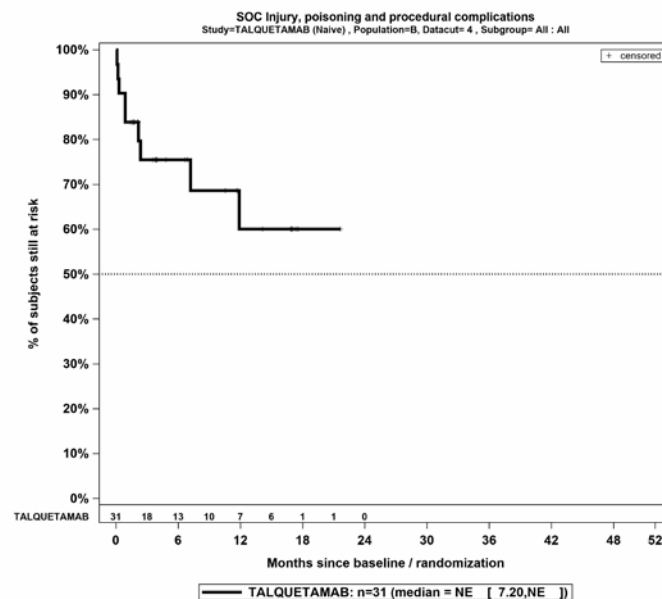
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-421 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



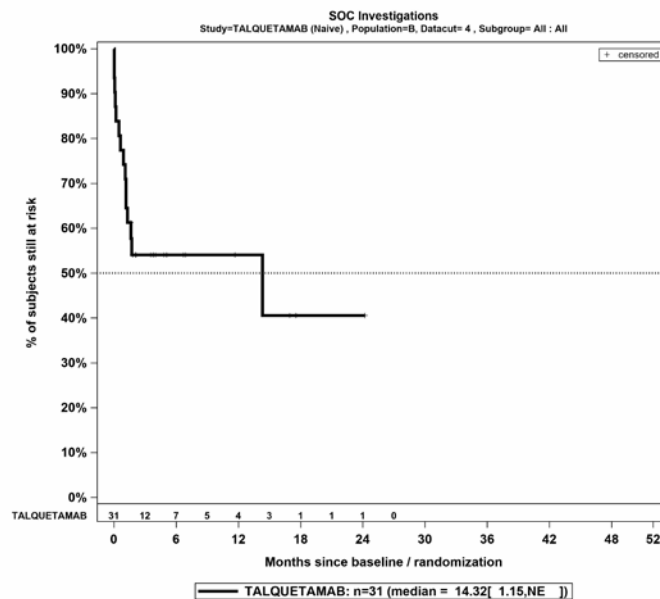
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-422 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Infektion der oberen Atemwege – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



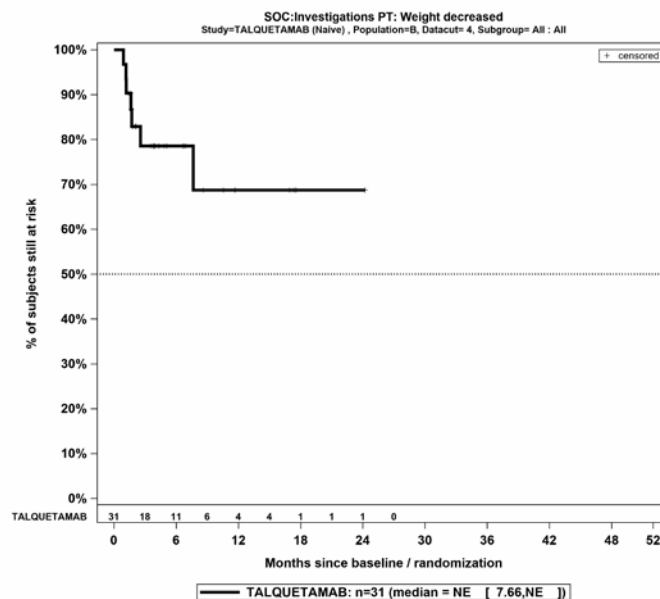
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-423 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



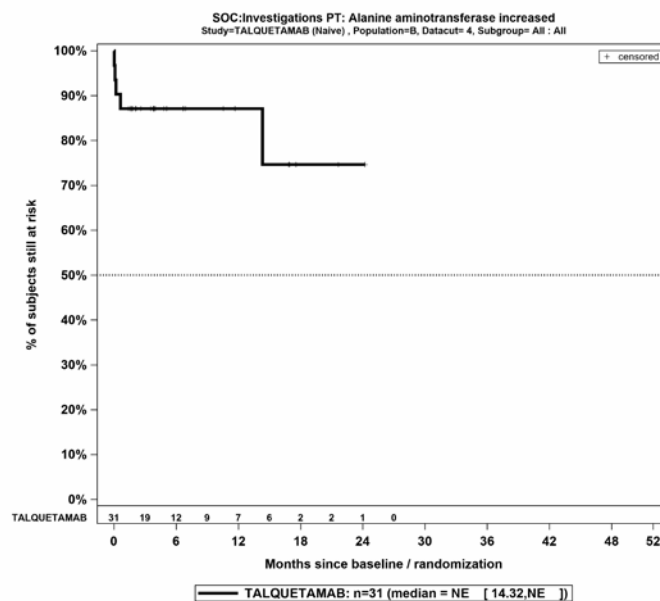
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-424 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Untersuchungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



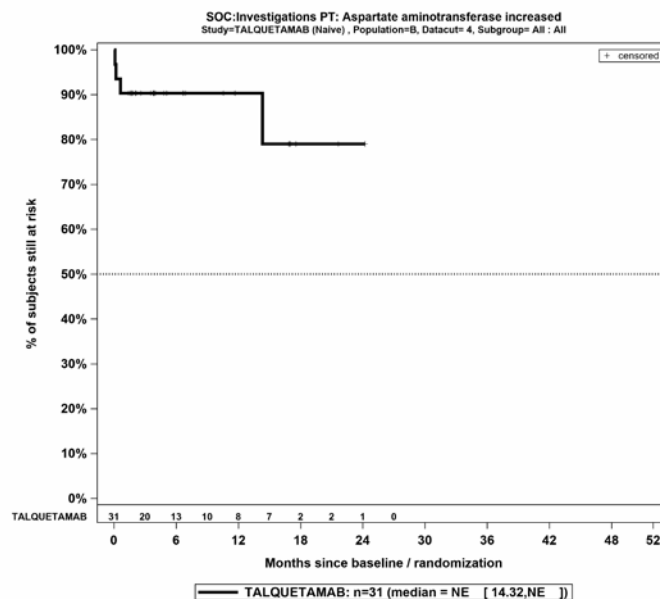
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-425 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Gewicht erniedrigt – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



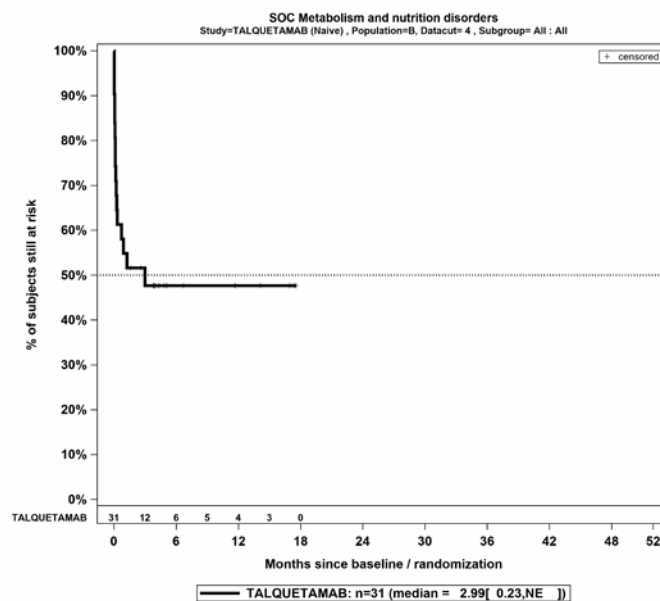
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-426 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



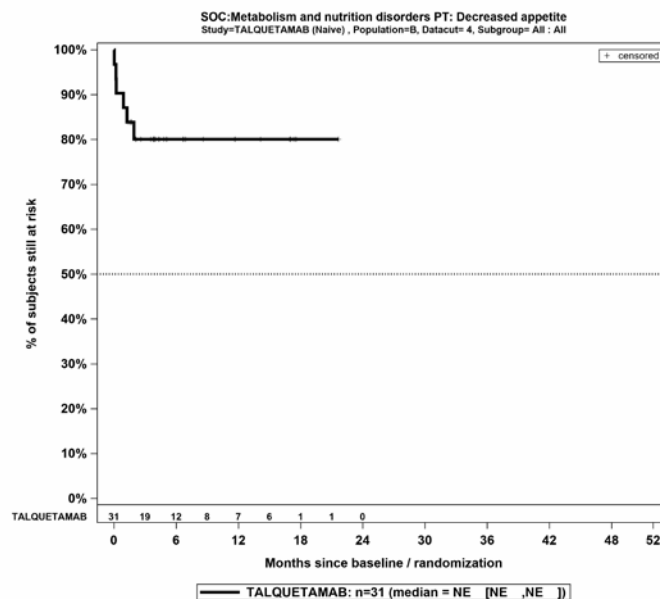
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-427 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Untersuchungen – PT Aspartataminotransferase erhöht – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



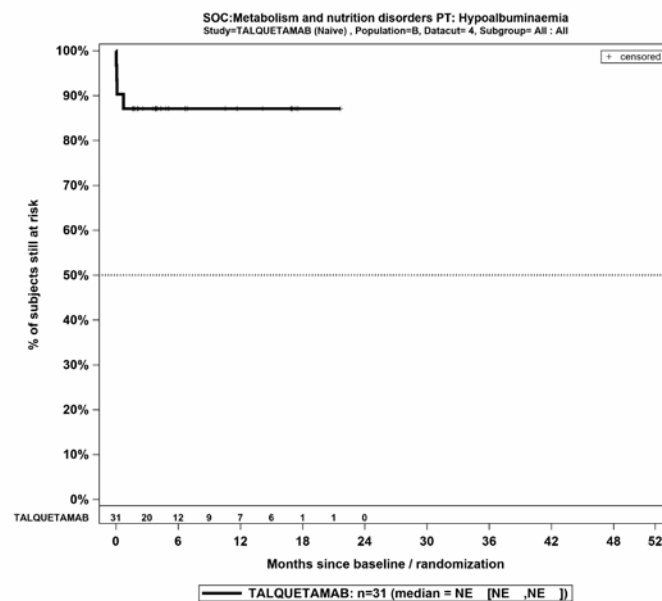
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-428 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



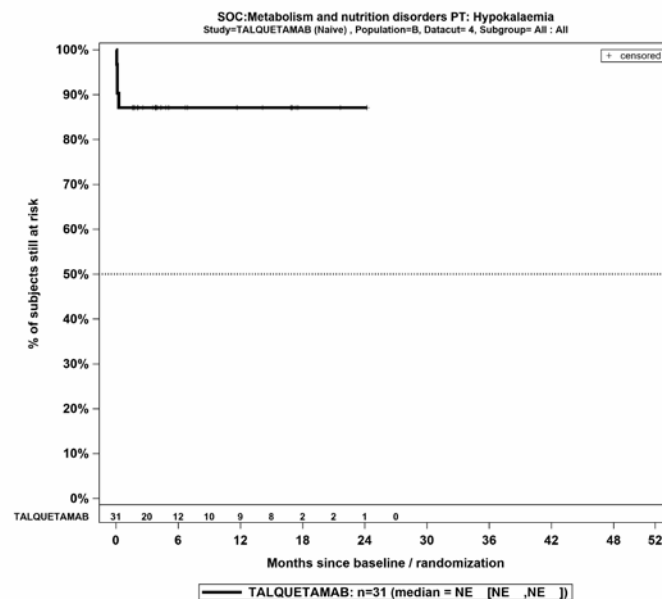
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-429 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert – RP2D TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



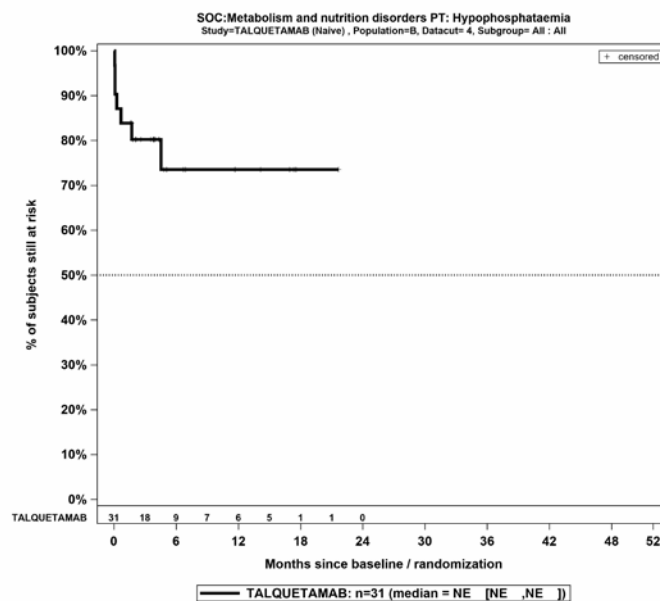
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-430 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypoalbuminämie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



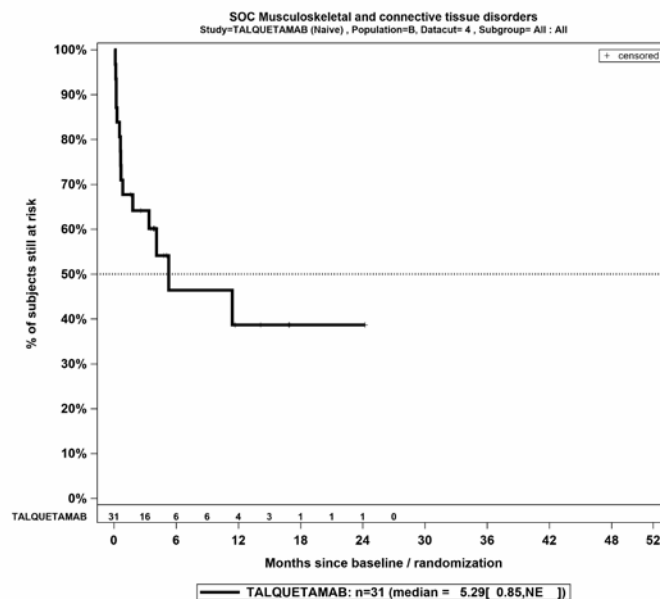
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-431 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



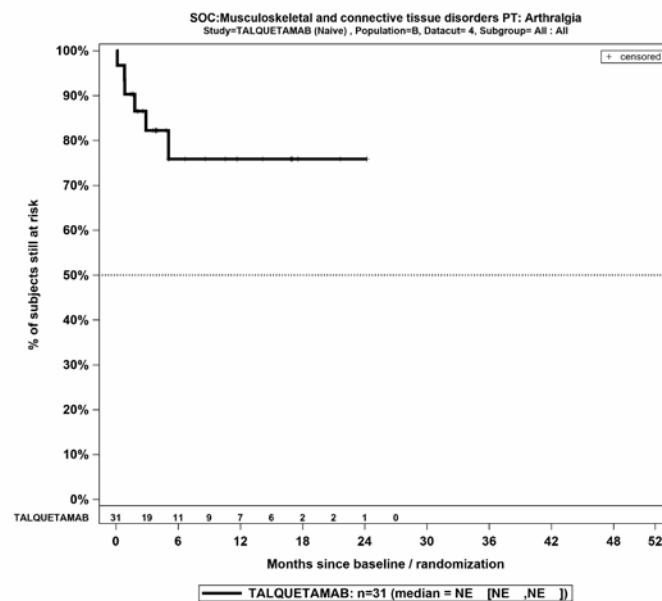
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-432 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypophosphatämie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



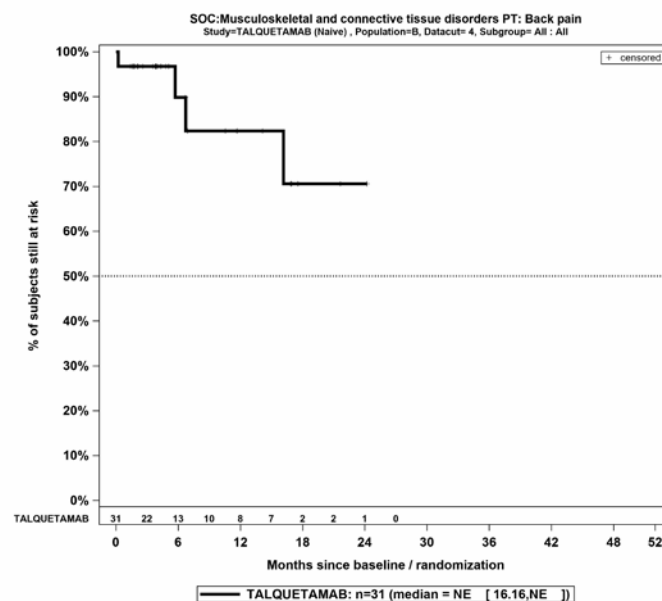
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-433 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



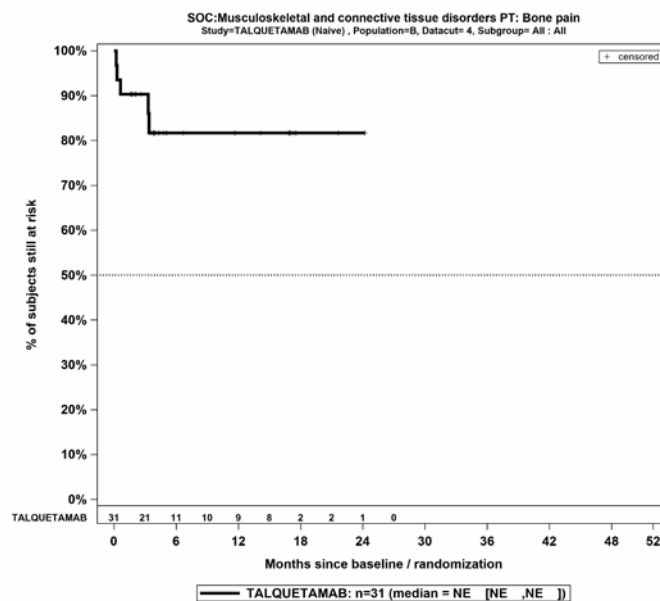
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-434 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – PT Arthralgie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



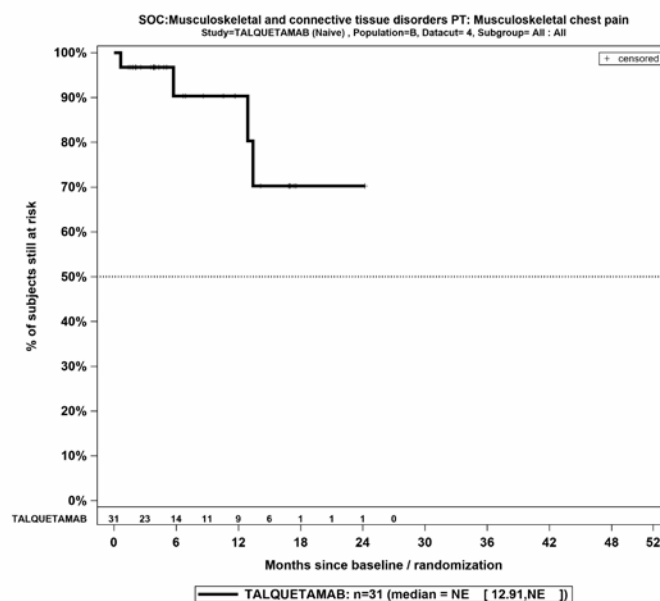
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-435 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – PT Rückenschmerzen – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



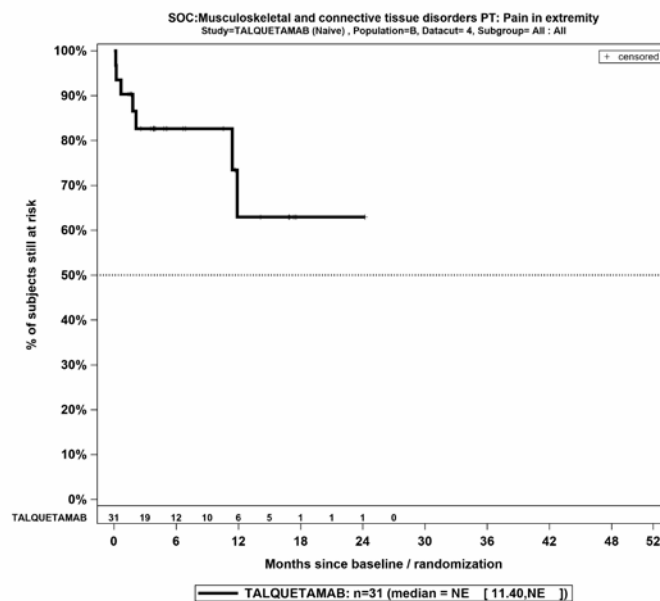
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-436 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – PT Knochenschmerzen – RP2D TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



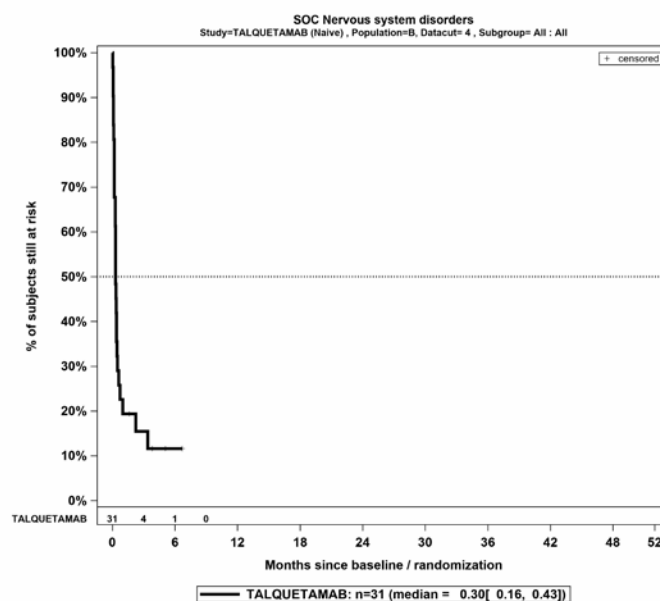
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-437 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend – RP2D TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



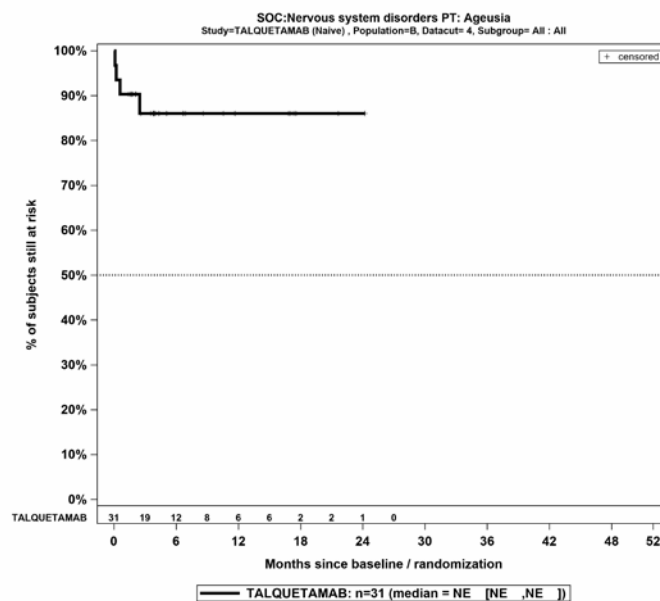
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-438 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – PT Schmerz in einer Extremität – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



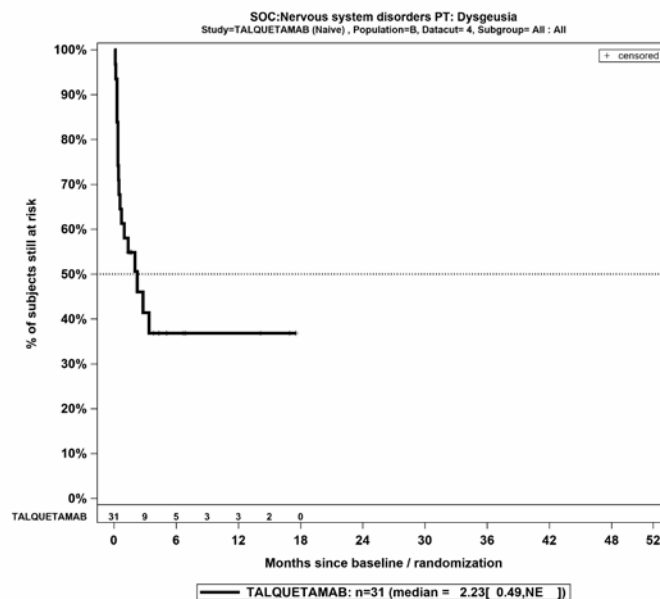
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-439 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



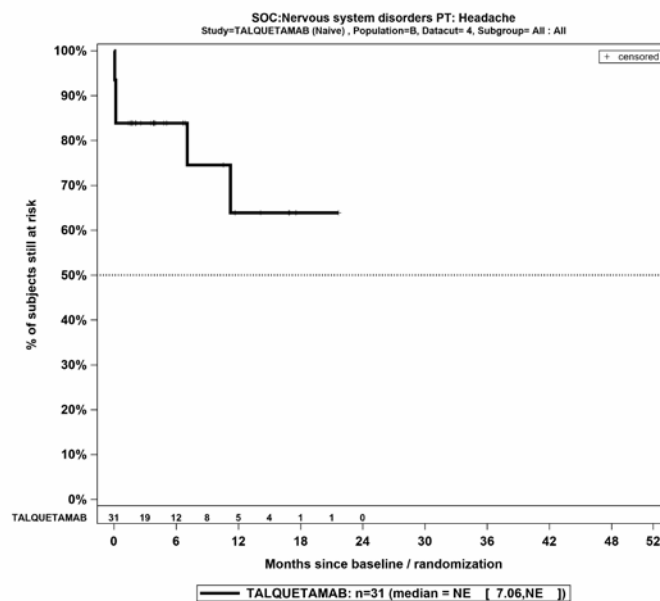
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-440 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Ageusia – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



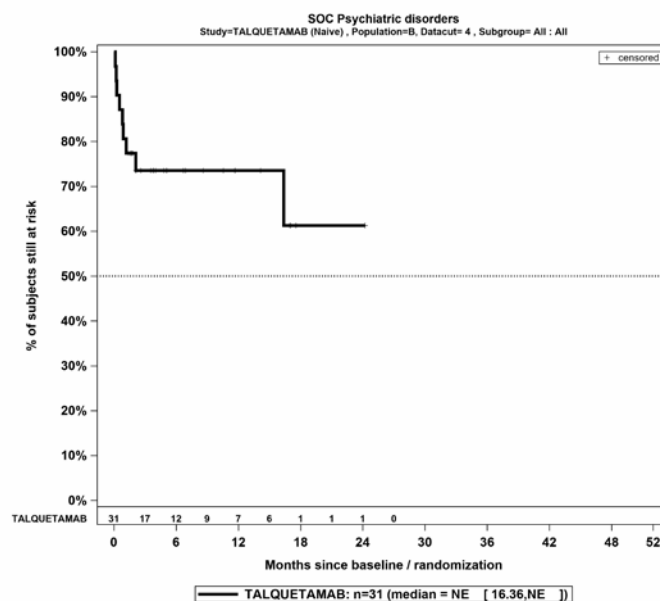
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-441 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Dysgeusia – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



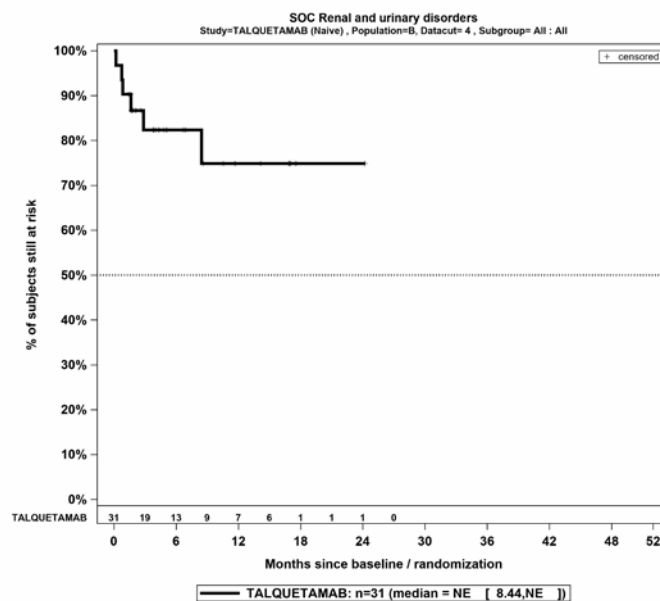
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-442 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Kopfschmerz – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



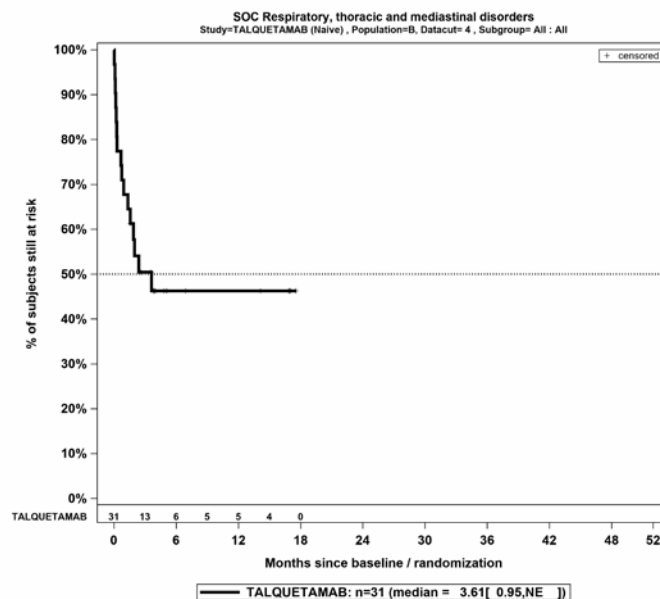
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-443 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



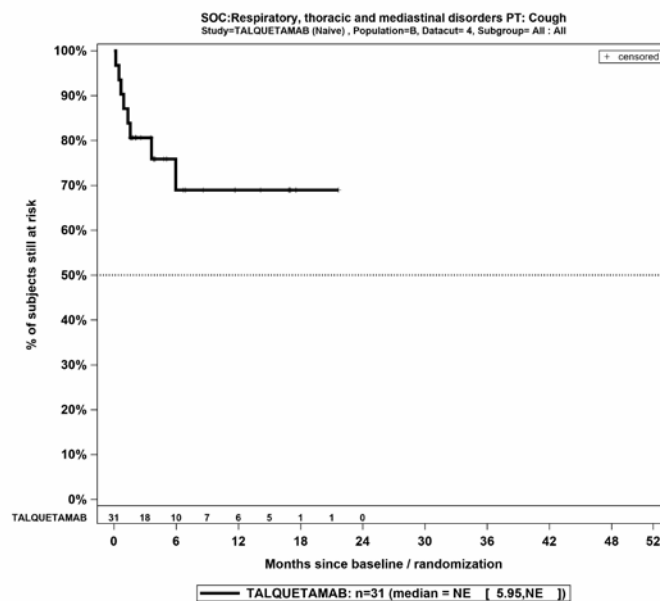
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-444 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



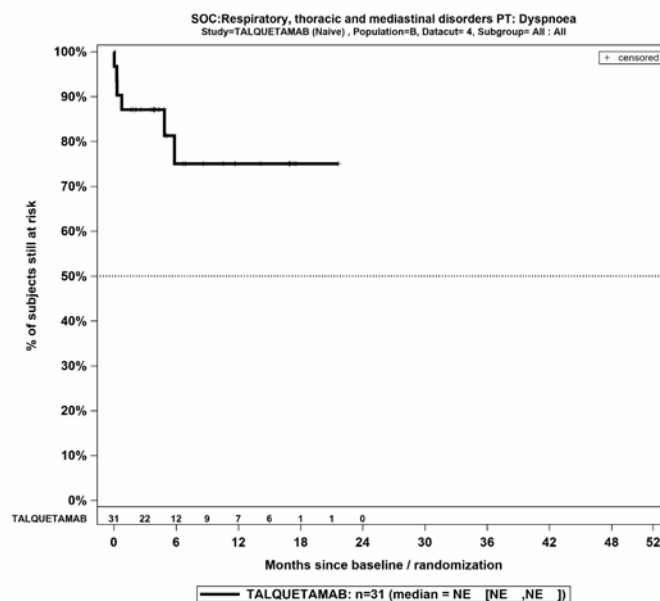
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-445 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



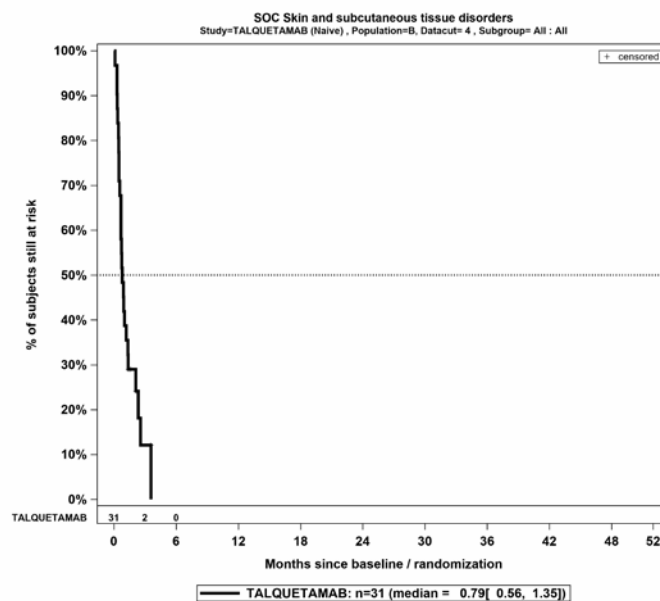
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-446 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten – RP2D TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



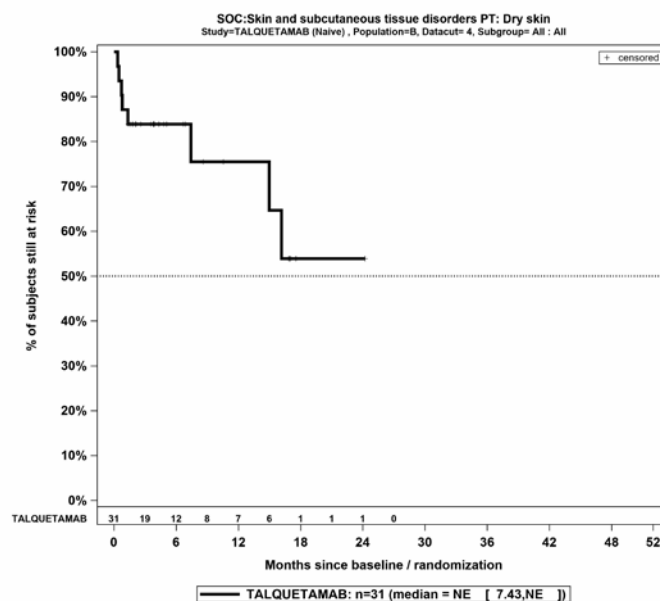
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-447 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Dyspnoe – RP2D TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



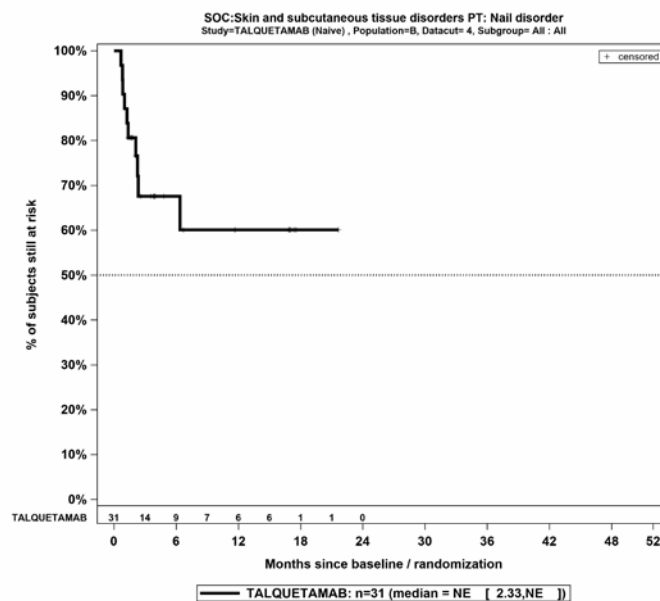
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-448 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



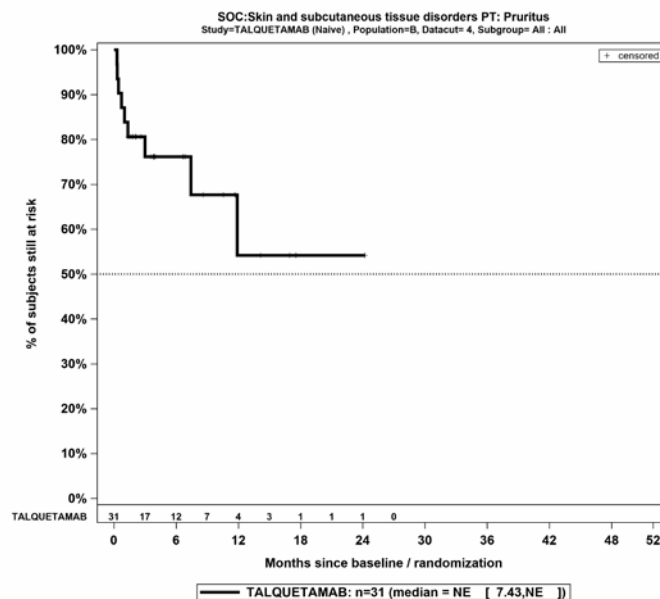
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-449 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Trockene Haut – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



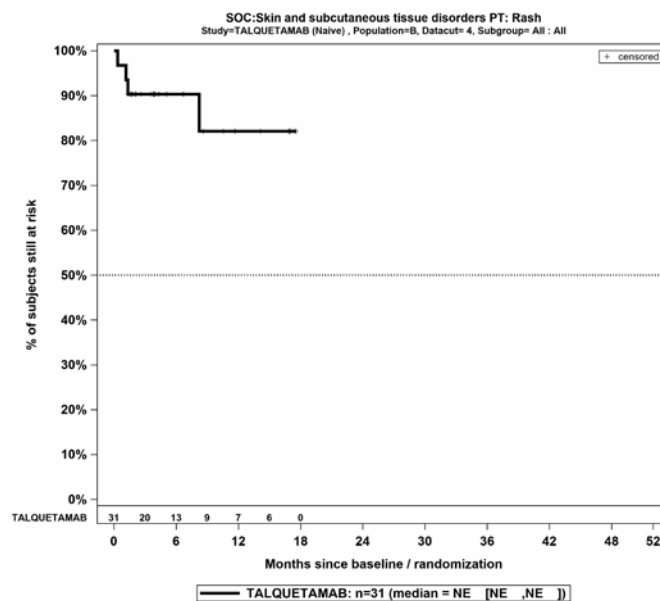
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-450 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Nagelerkrankung – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



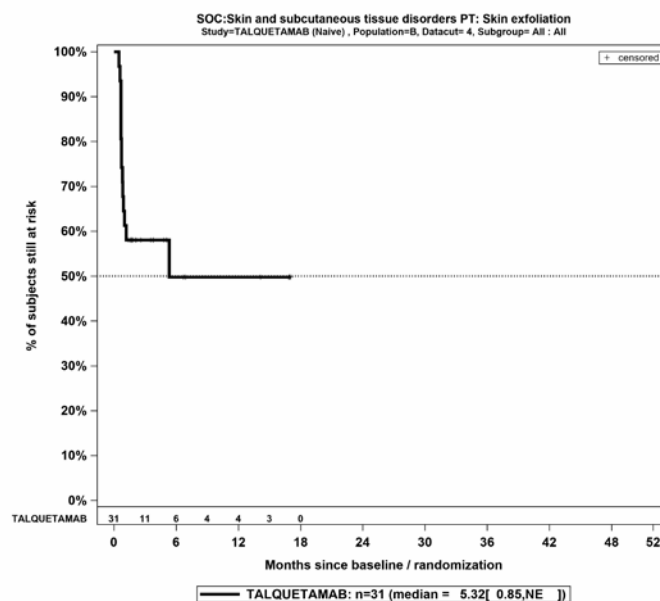
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-451 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Pruritus – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



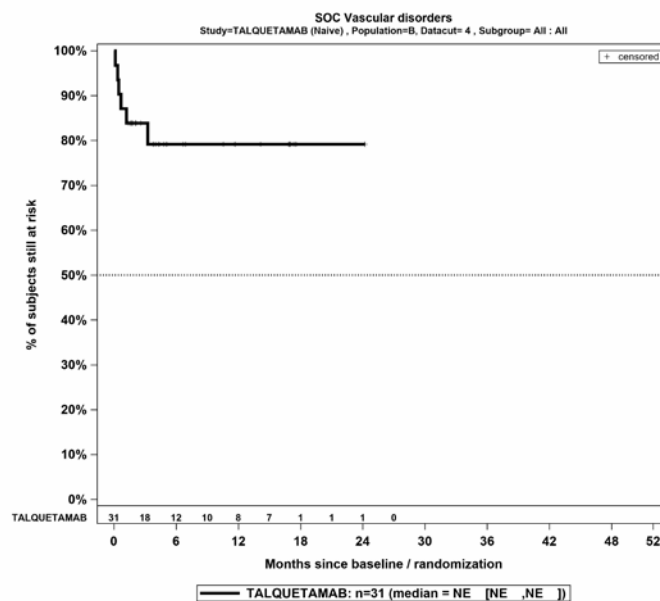
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-452 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Ausschlag – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



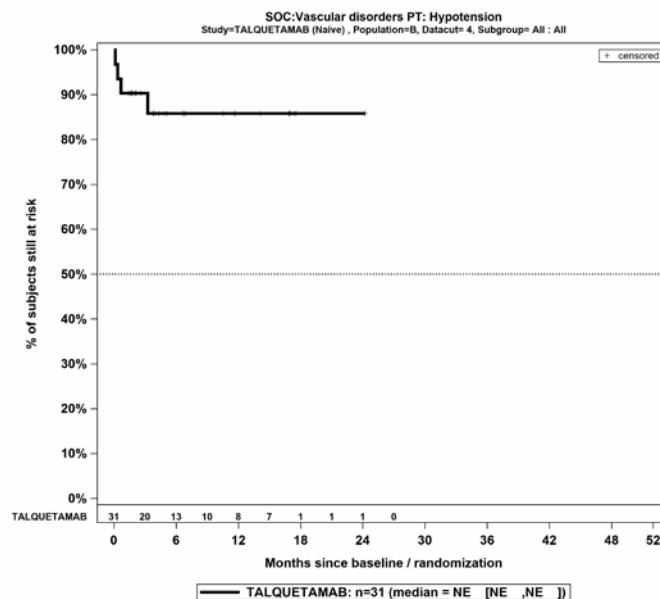
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-453 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Exfoliation der Haut – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-454 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Gefäßkrankungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

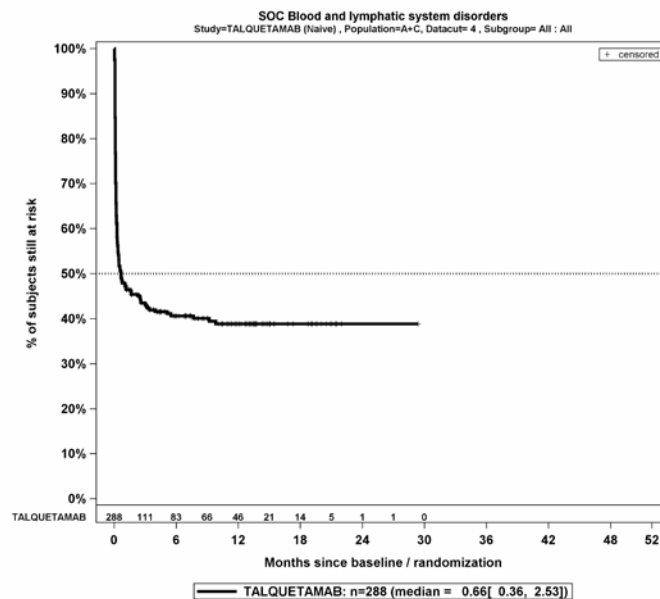


Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-455 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Gefäßkrankungen – PT Hypotonie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

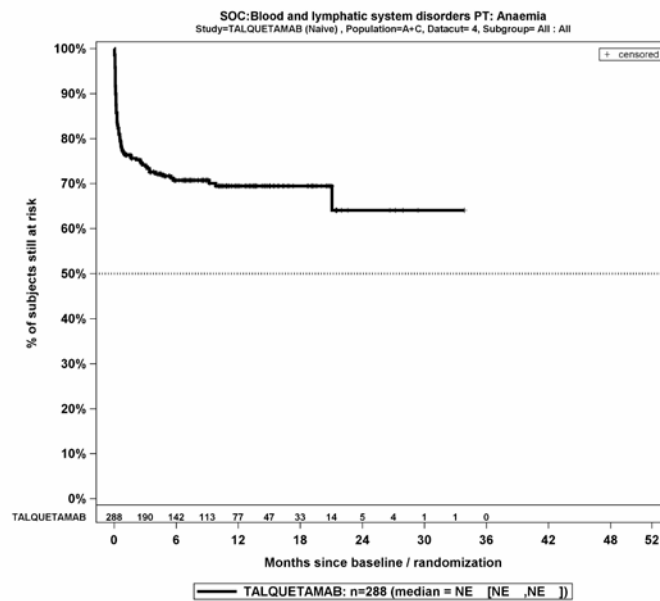
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert



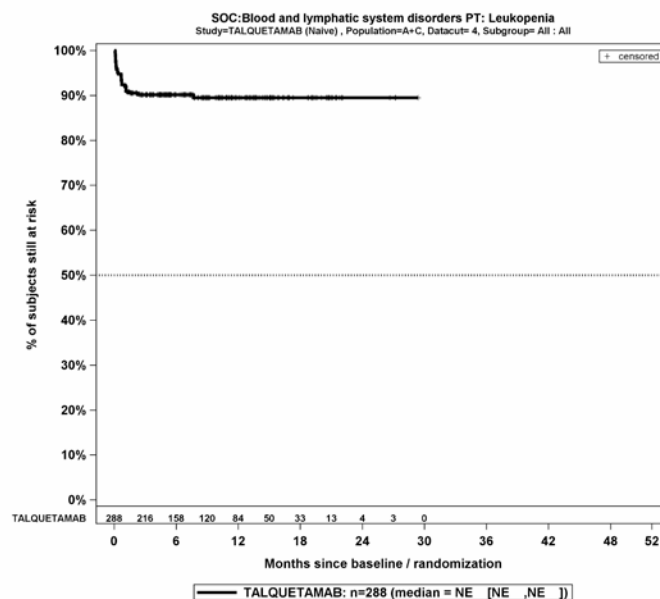
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-456 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* – *Gesamte SOC* – *RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



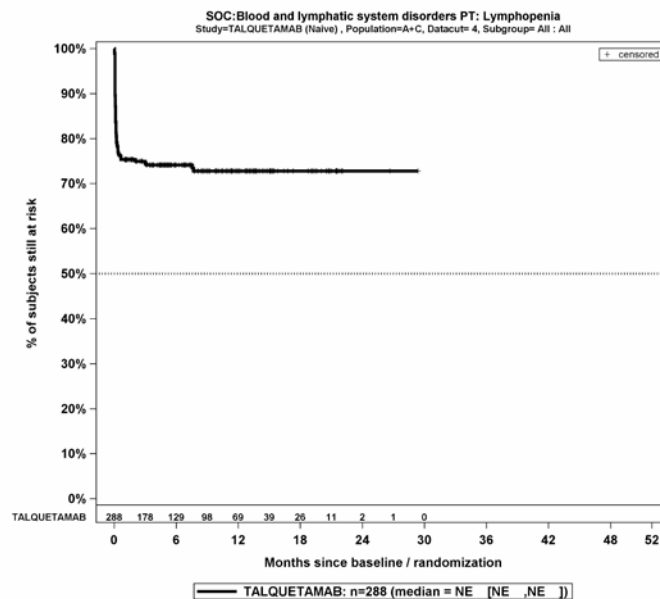
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-457 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Anämie – RP2D nicht-TCRDT vorhertherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



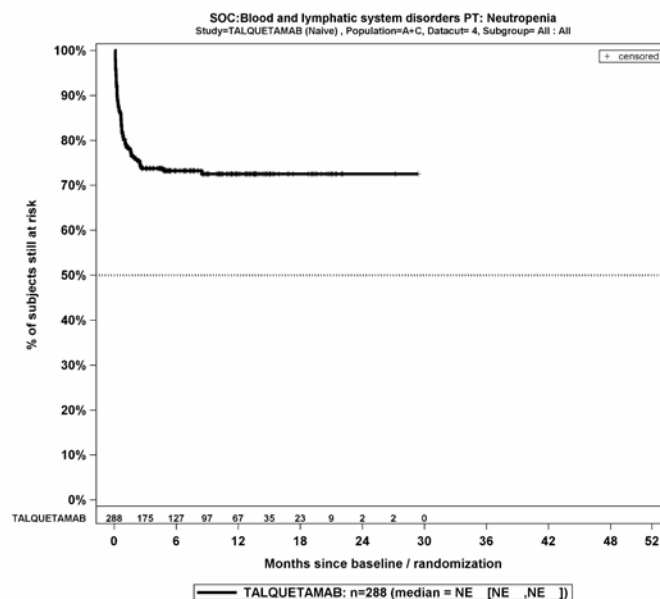
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-458 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie – RP2D nicht-TCRDT vorhertherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



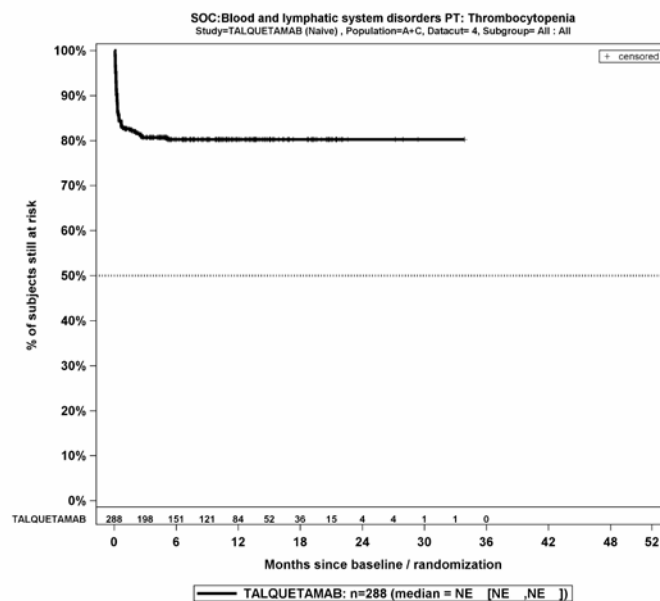
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-459 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie – RP2D nicht-TCRDT vorhertherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



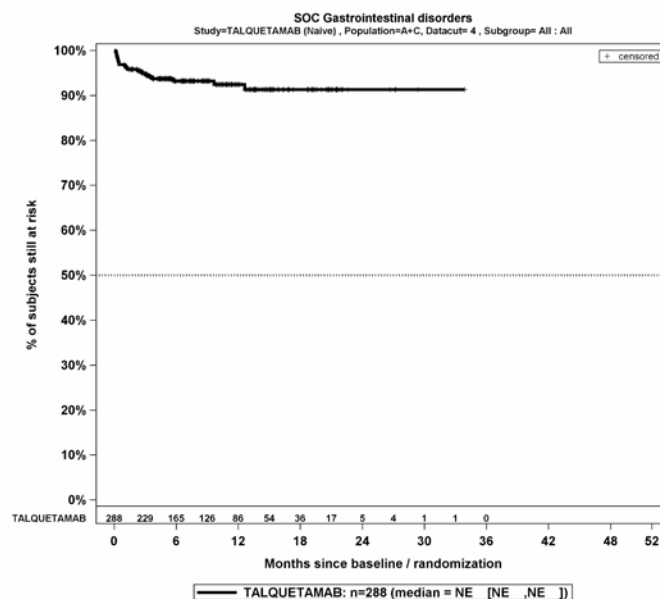
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-460 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie – RP2D nicht-TCRDT vorhertherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



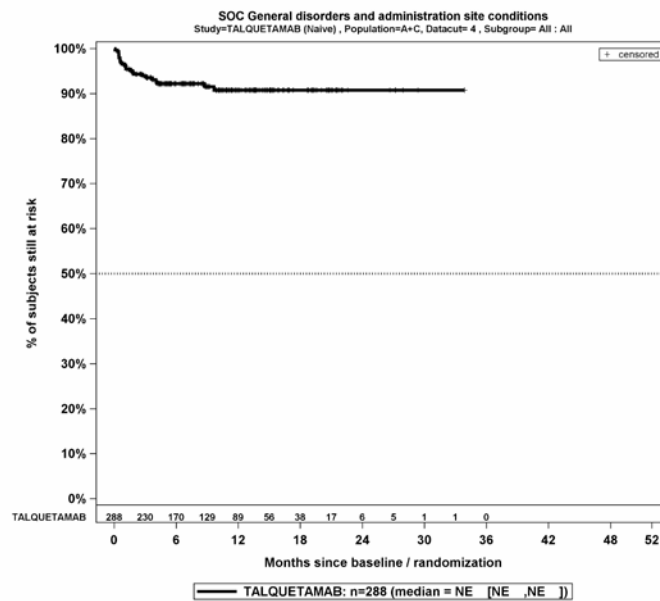
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-461 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



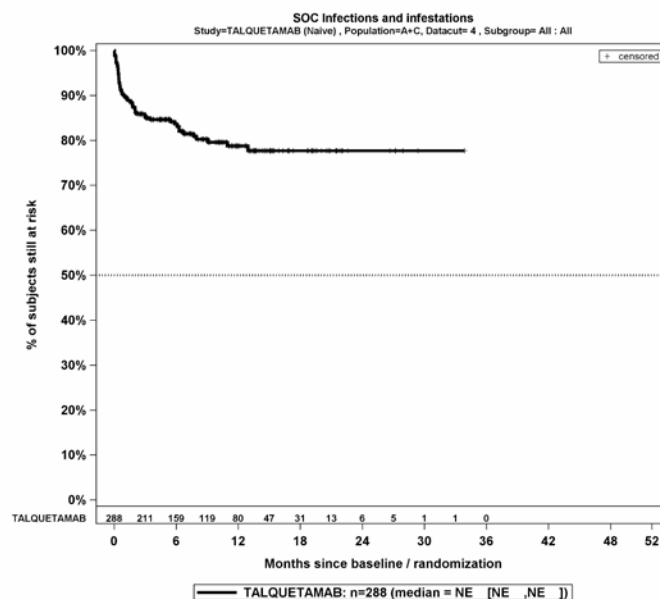
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-462 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



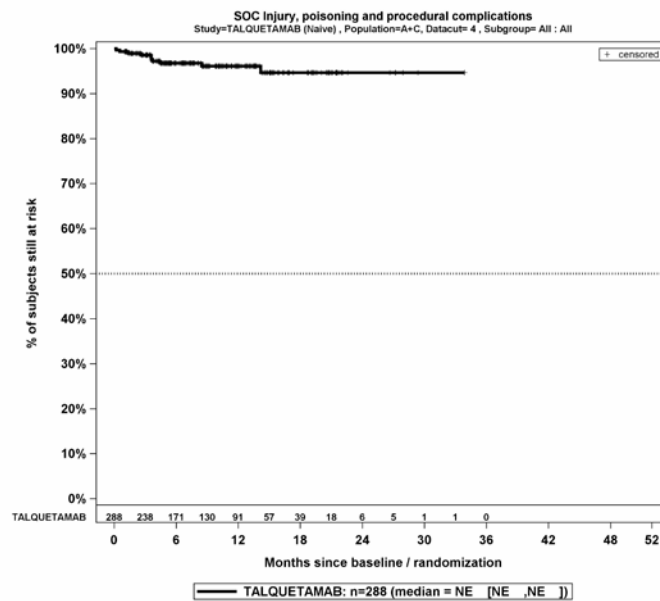
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-463 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



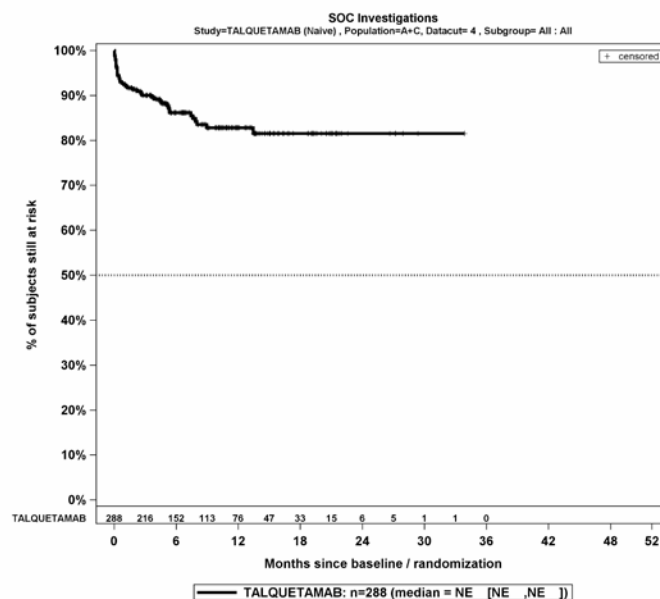
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-464 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



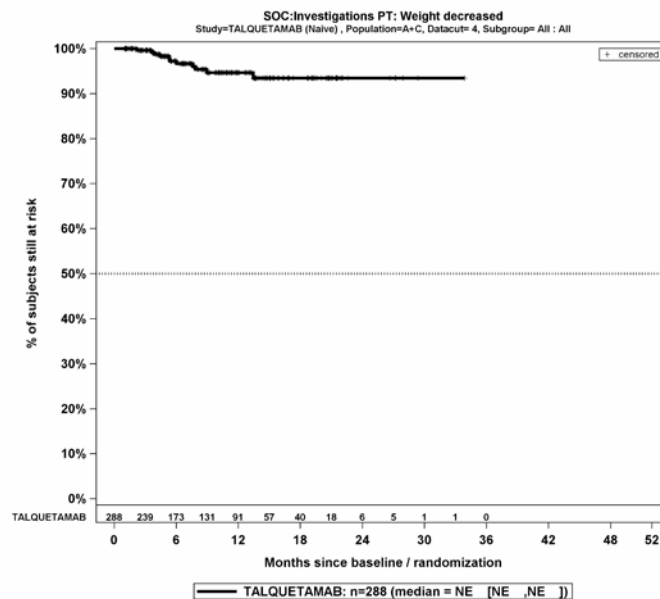
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-465 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



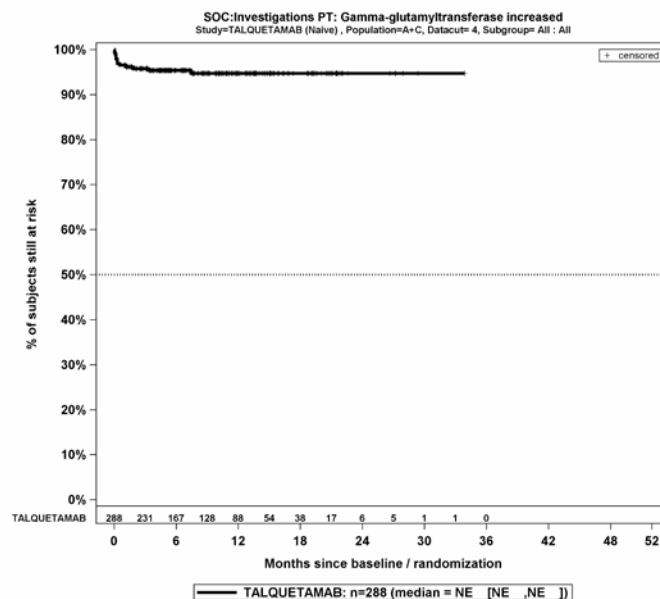
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-466 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Untersuchungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



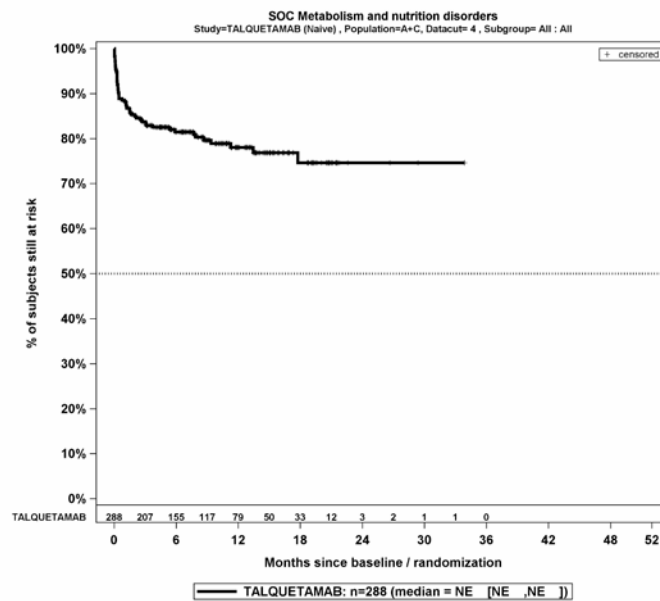
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-467 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Untersuchungen – PT Gewicht erniedrigt – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



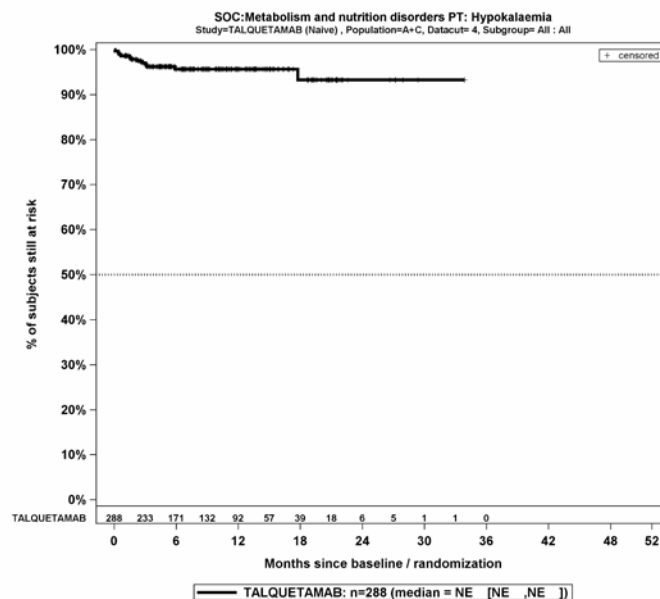
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-468 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Untersuchungen – PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



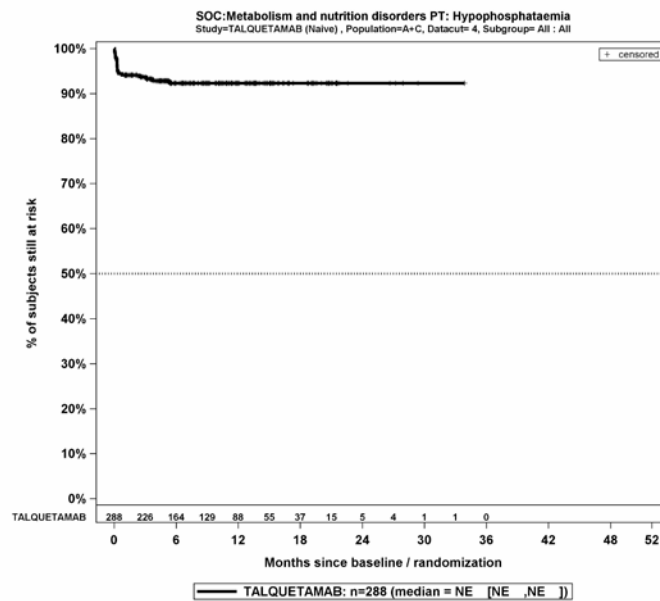
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-469 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



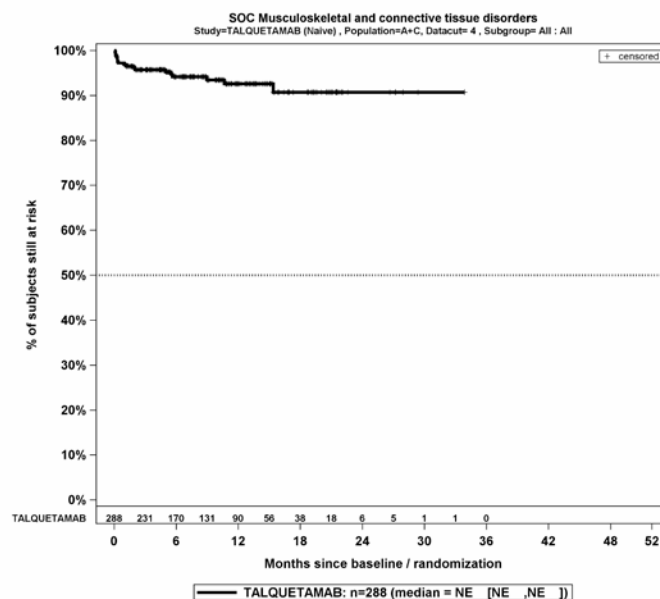
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-470 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



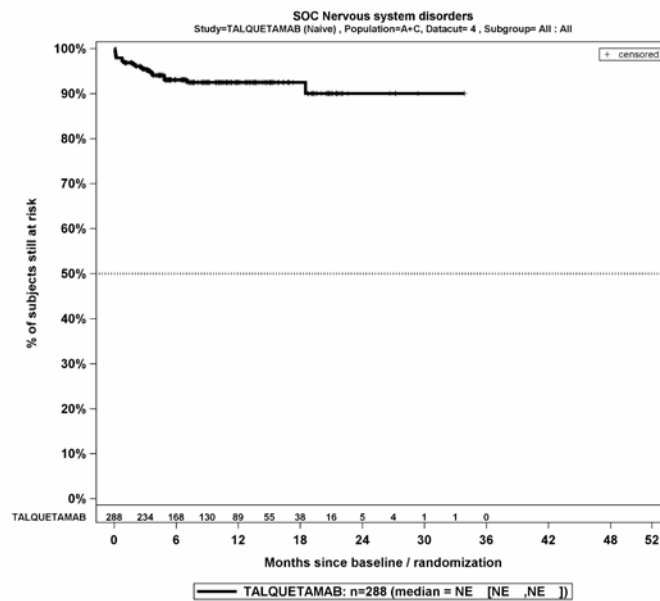
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-471 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* – PT *Hypophosphatämie* – RP2D *nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



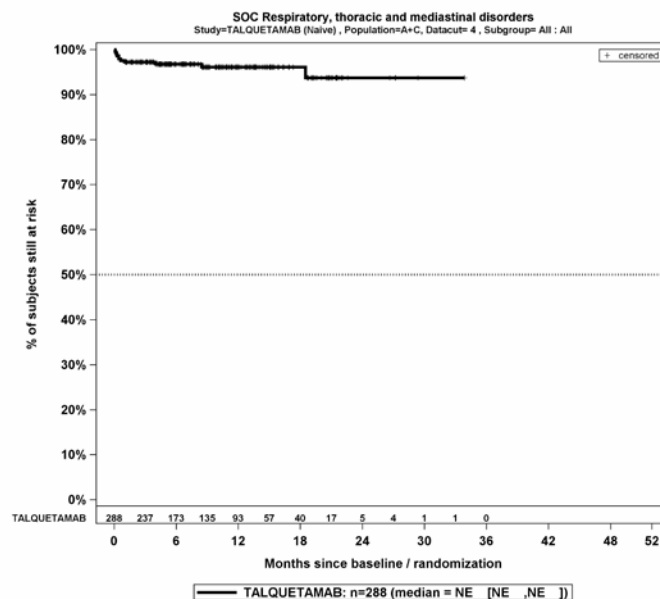
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-472 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* – *Gesamte SOC* – RP2D *nicht-TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



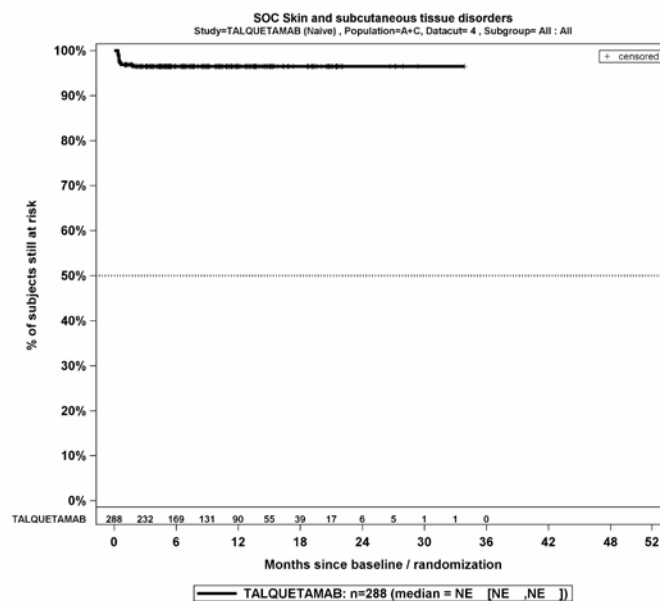
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-473 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Nervensystems – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



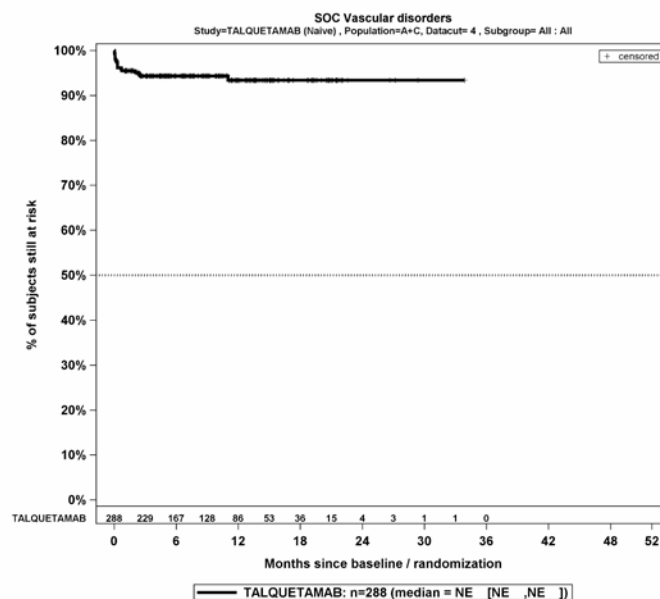
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-474 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



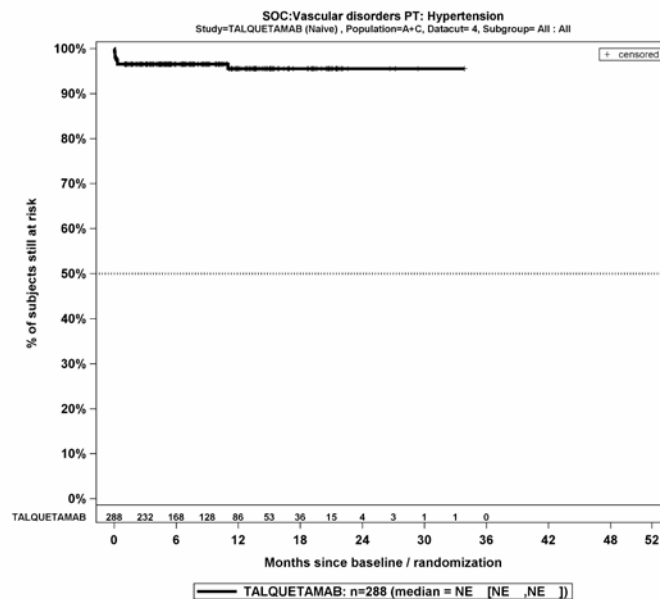
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-475 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

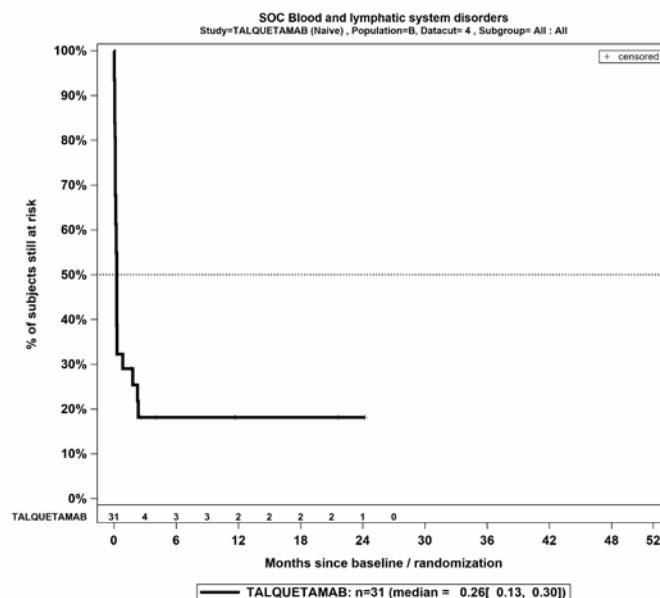
Abbildung 4-476 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Gefäßerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

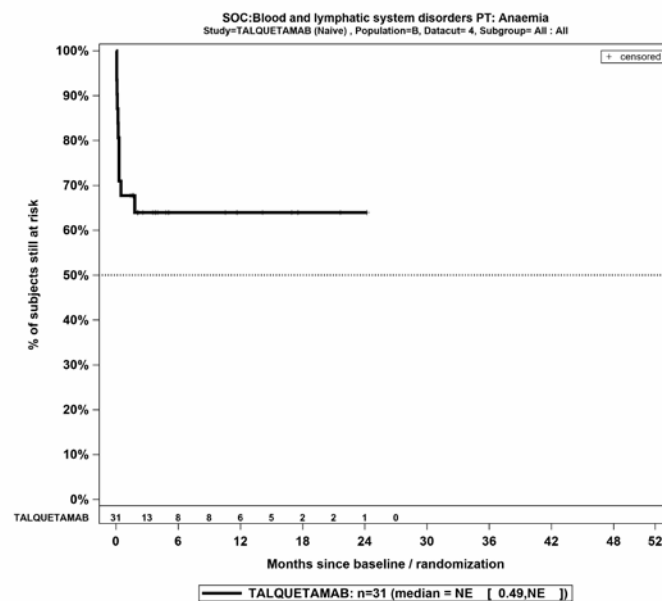
Abbildung 4-477 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – SOC *Gefäßerkrankungen* – PT *Hypertonie* – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

RP2D TCRDT vorththerapiert



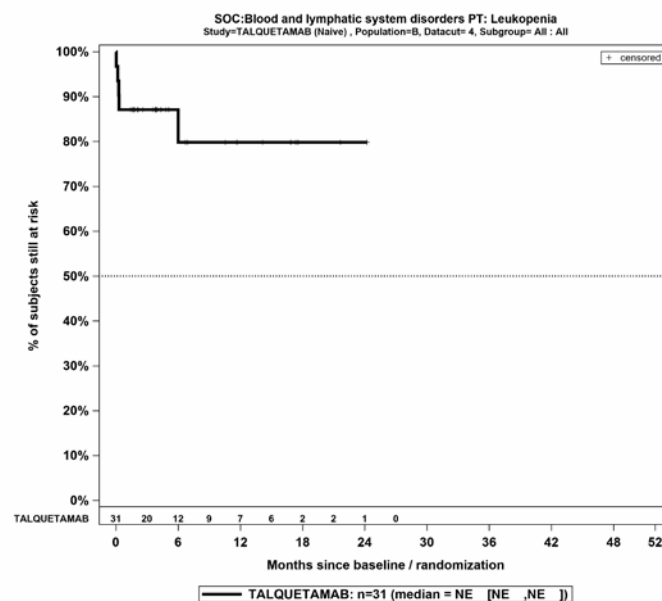
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-478 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* – *Gesamte SOC* – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



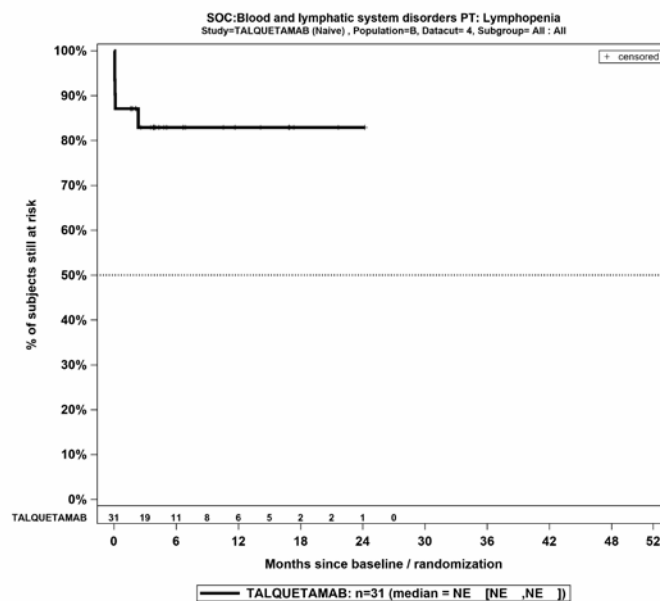
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-479 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Anämie – RP2D TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



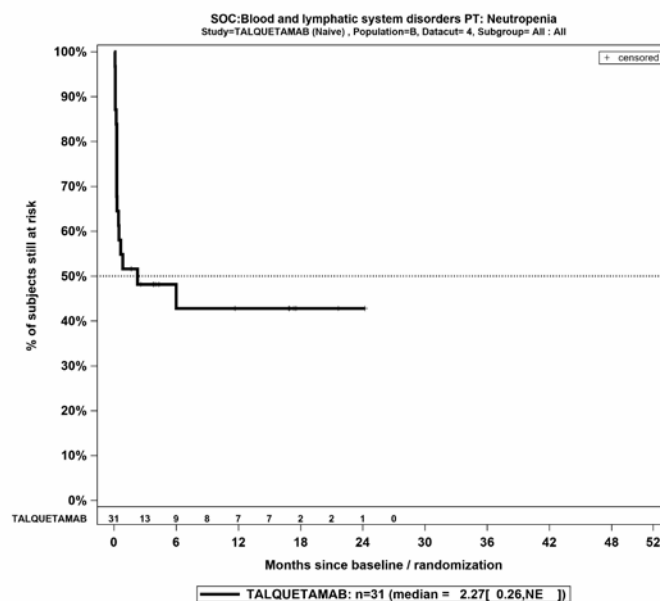
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-480 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie – RP2D TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



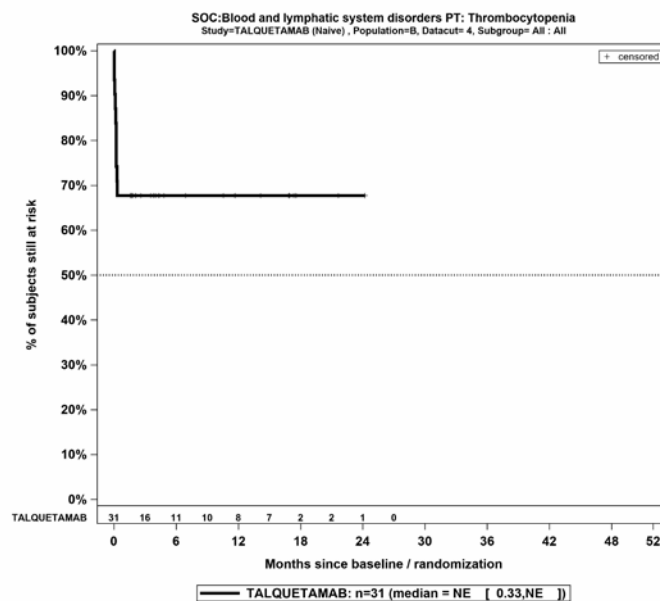
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-481 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



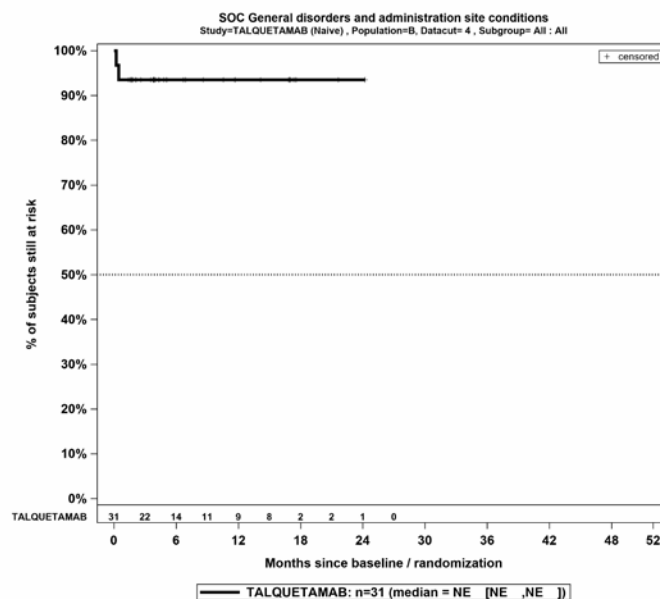
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-482 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



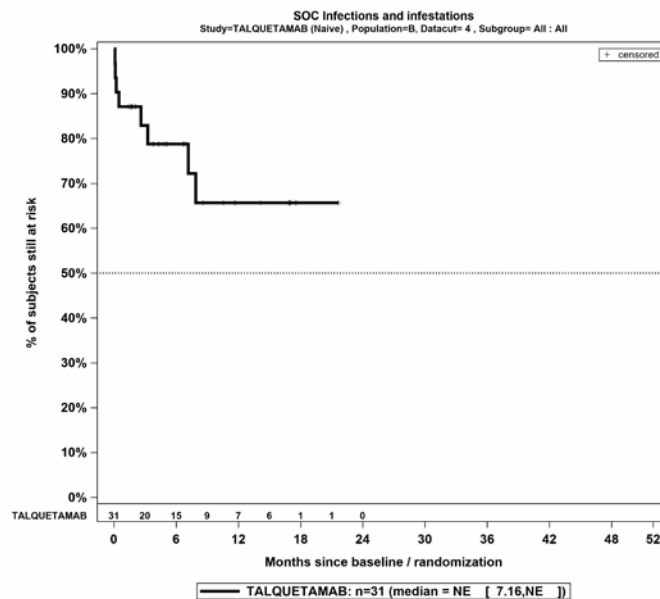
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-483 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie – RP2D TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



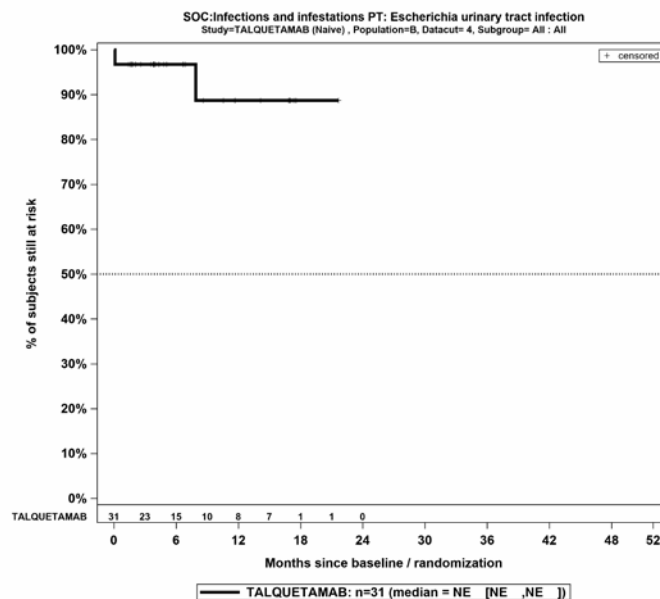
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-484 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



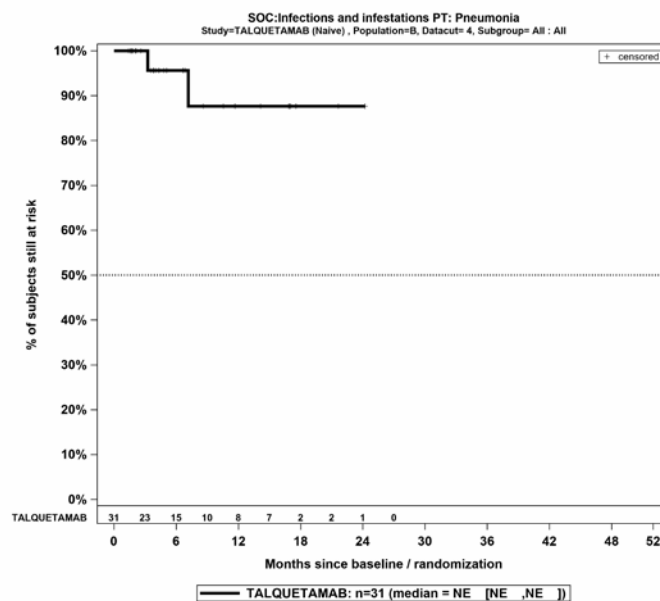
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-485 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



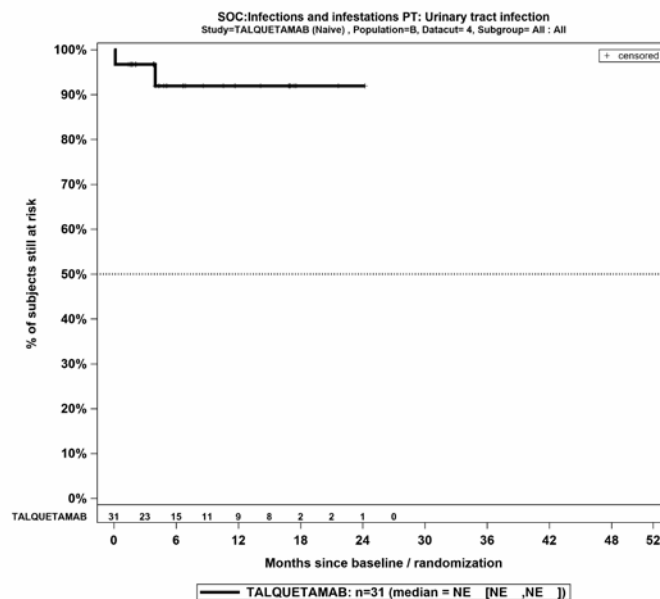
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-486 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Harnwegsinfektion durch Escherichia – RP2D TCRDT vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



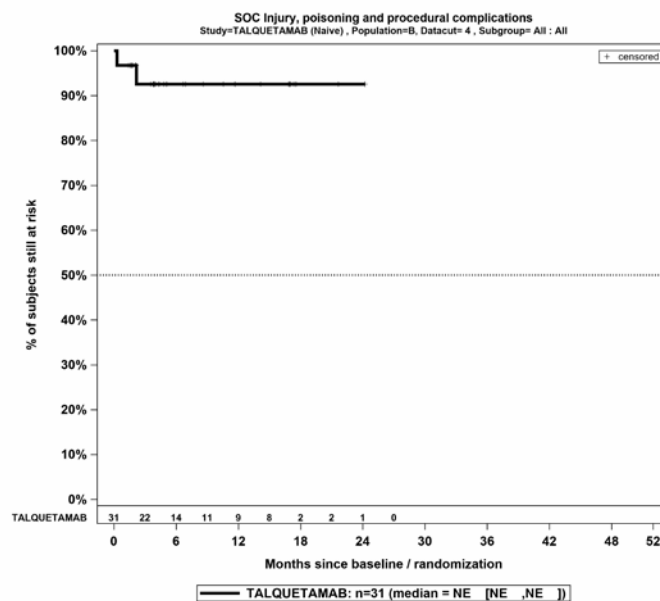
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-487 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



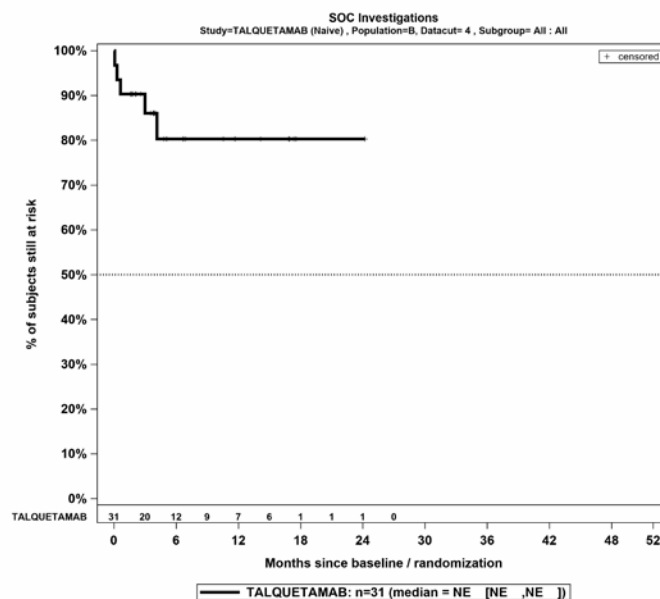
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-488 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Harnwegsinfektion – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



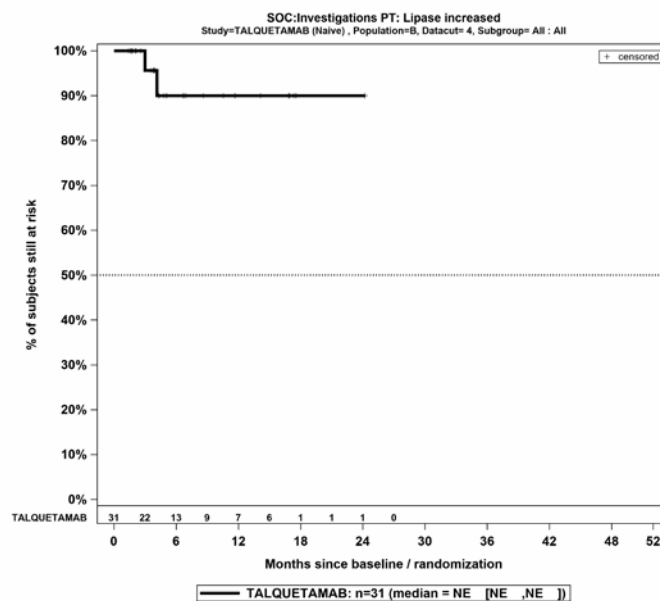
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-489 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



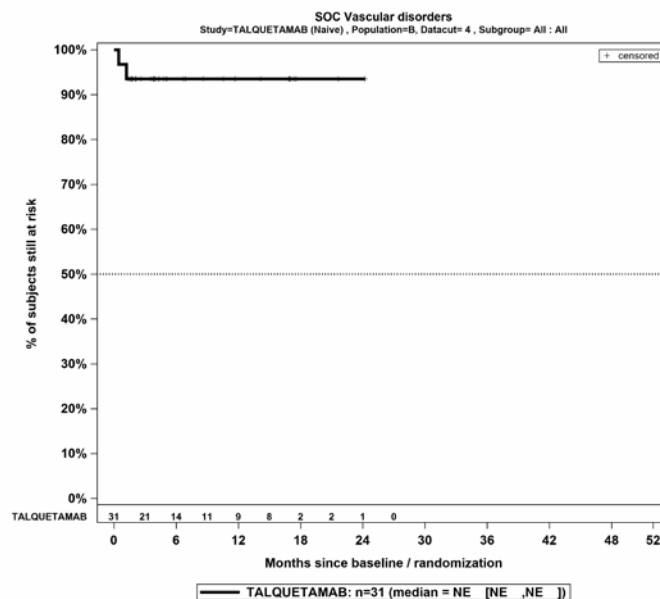
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-490 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Untersuchungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



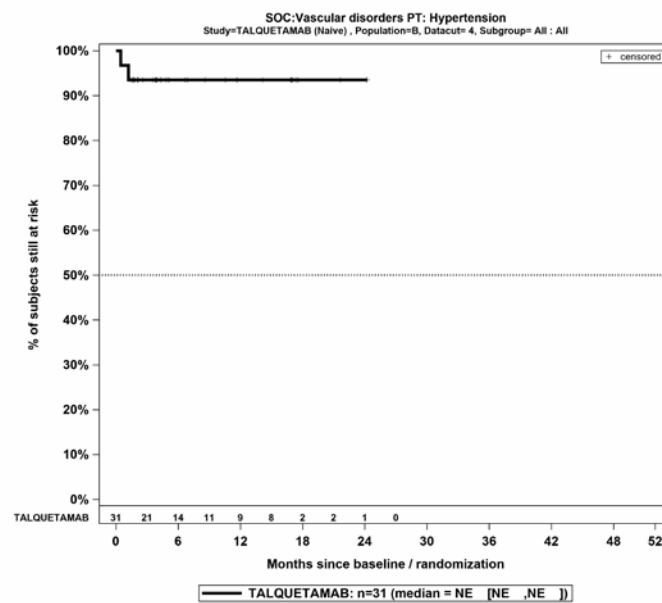
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-491 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Untersuchungen – PT Lipase erhöht – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-492 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Gefäßerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

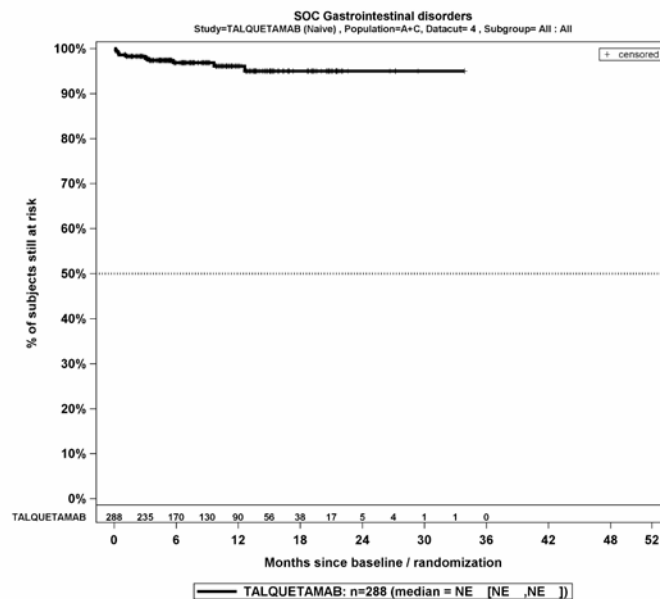


Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-493 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – SOC *Gefäßerkrankungen* – PT *Hypertonie* – RP2D *TCRDT vorthorapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

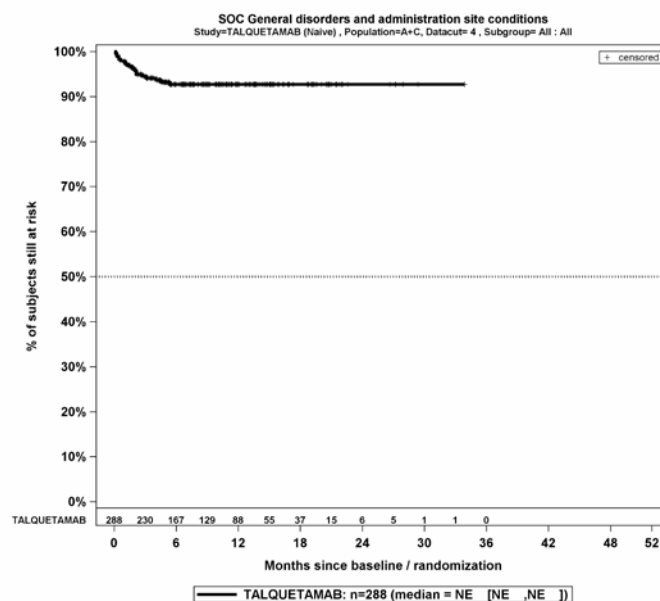
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE

RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

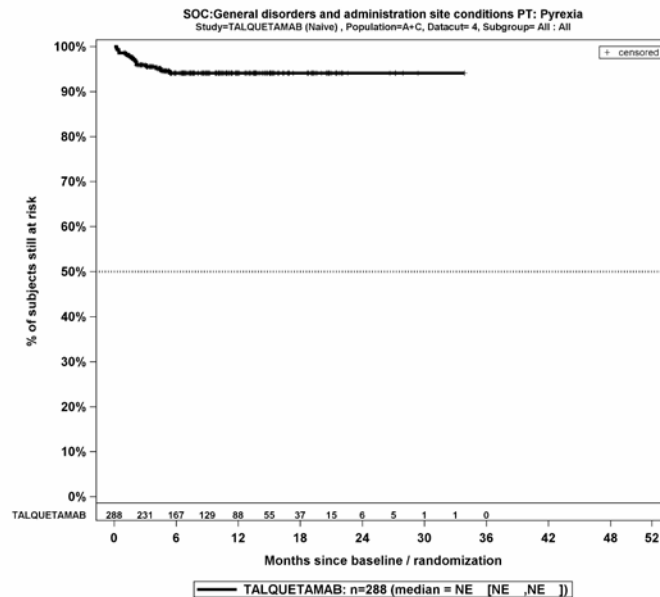
Abbildung 4-494 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

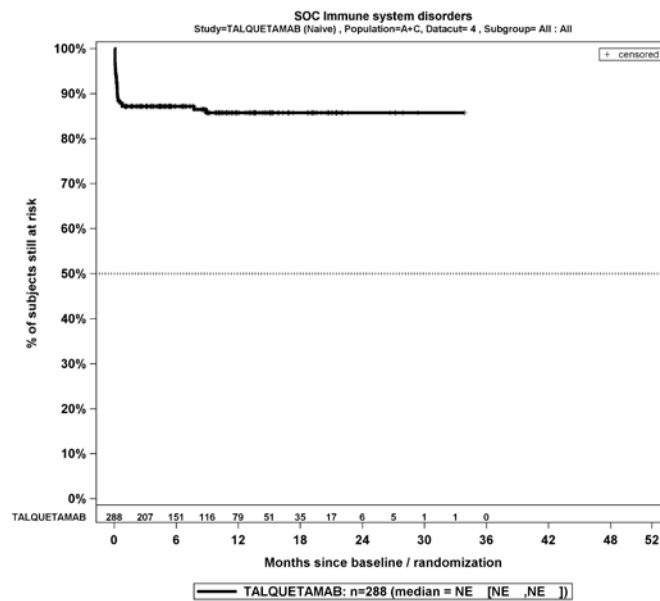
Abbildung 4-495 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Gesamte SOC –*

RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



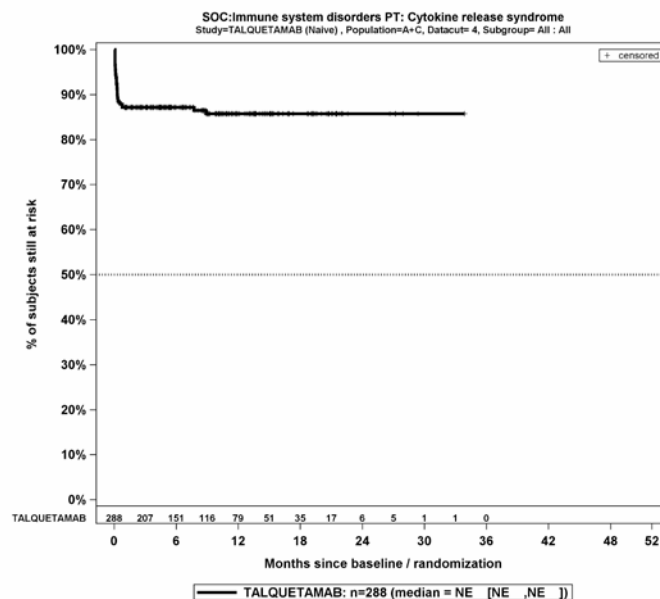
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-496 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Fieber – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



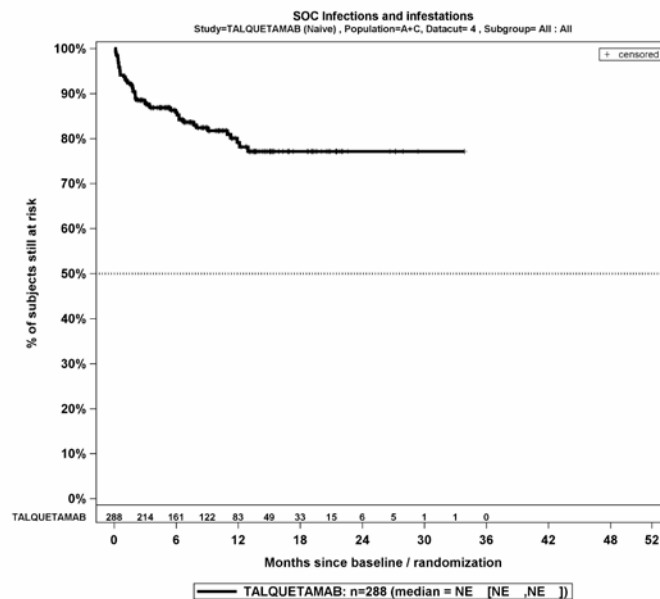
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-497 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



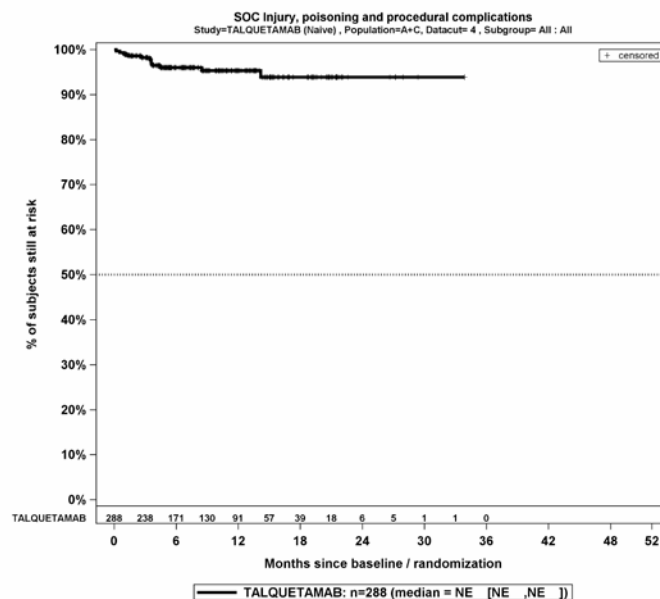
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-498 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



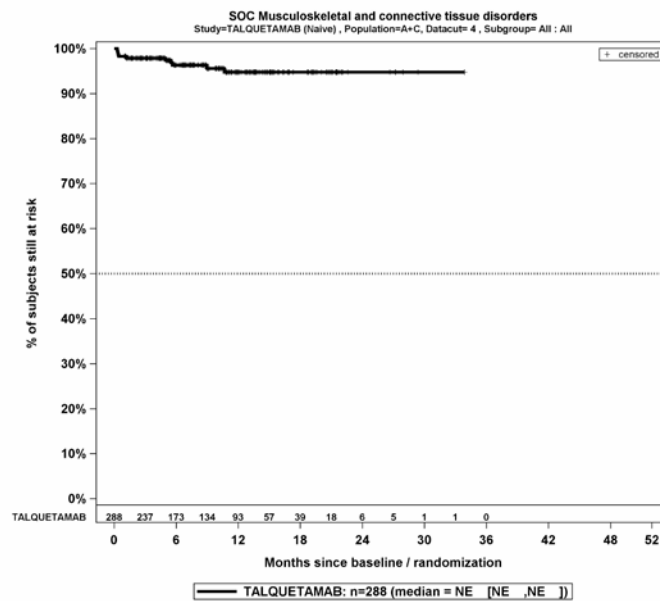
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-499 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



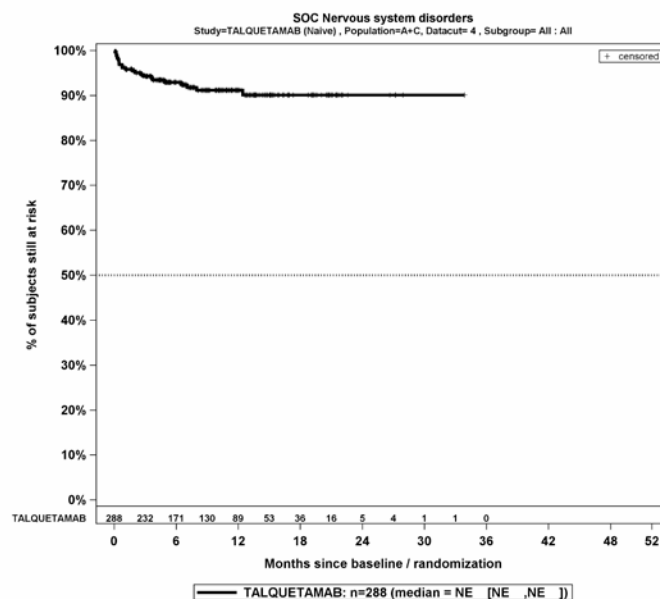
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-500 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



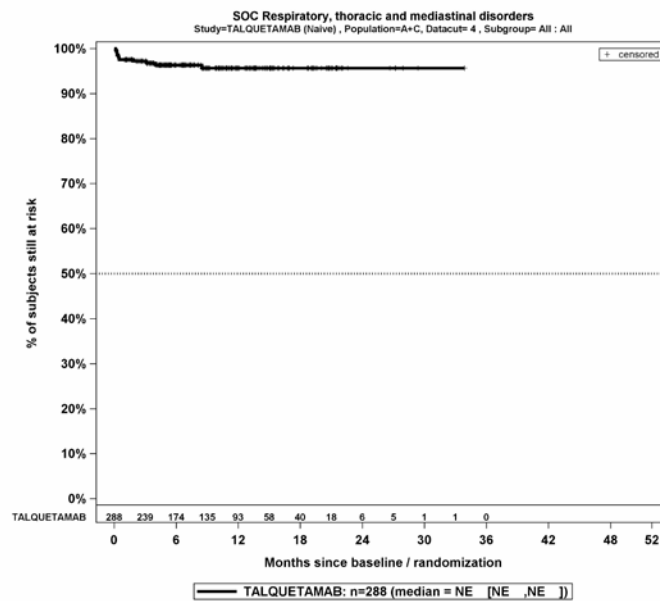
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-501 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

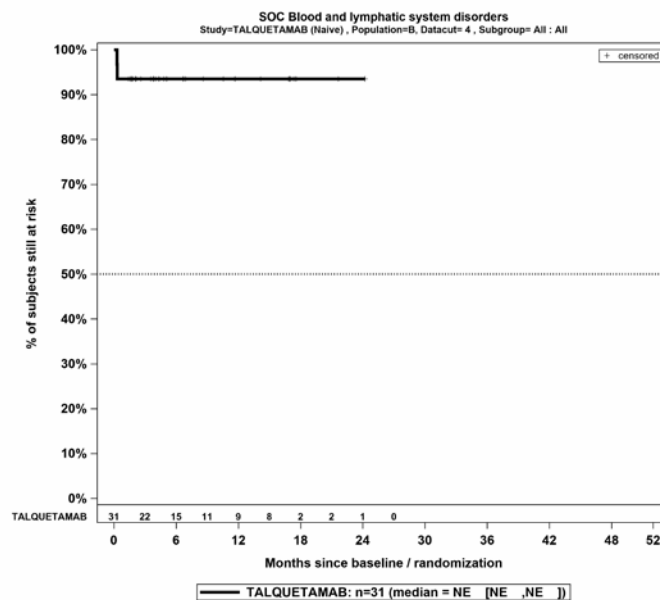
Abbildung 4-502 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

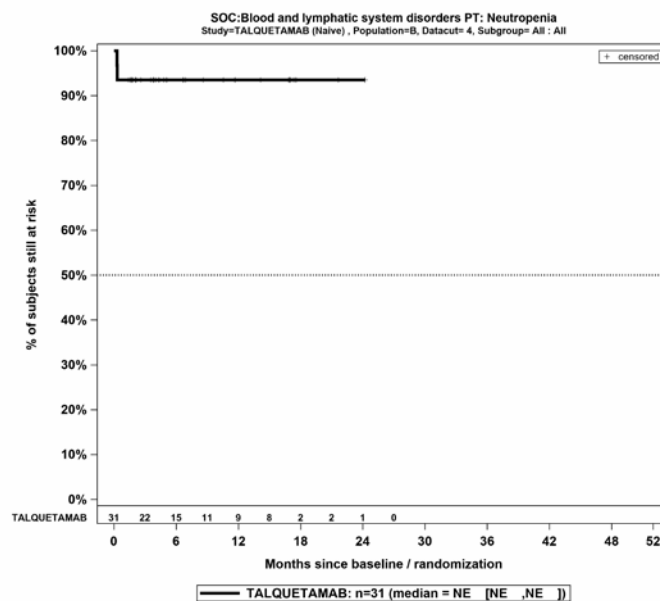
Abbildung 4-503 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

RP2D TCRDT vorththerapiert



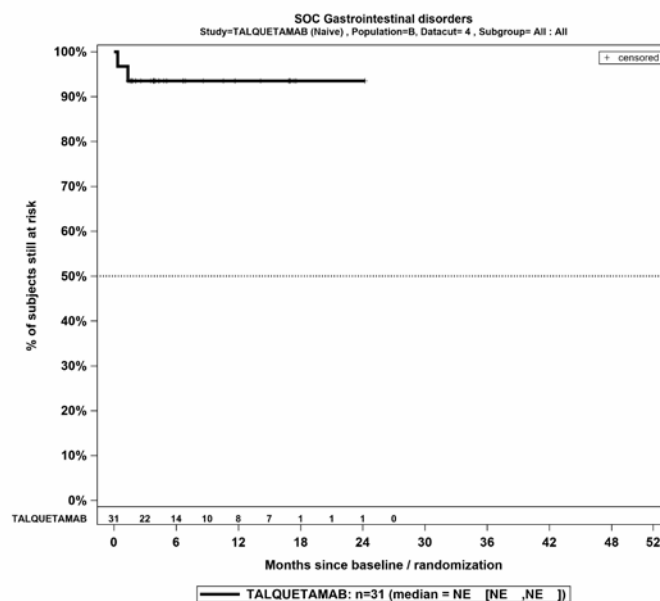
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-504 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



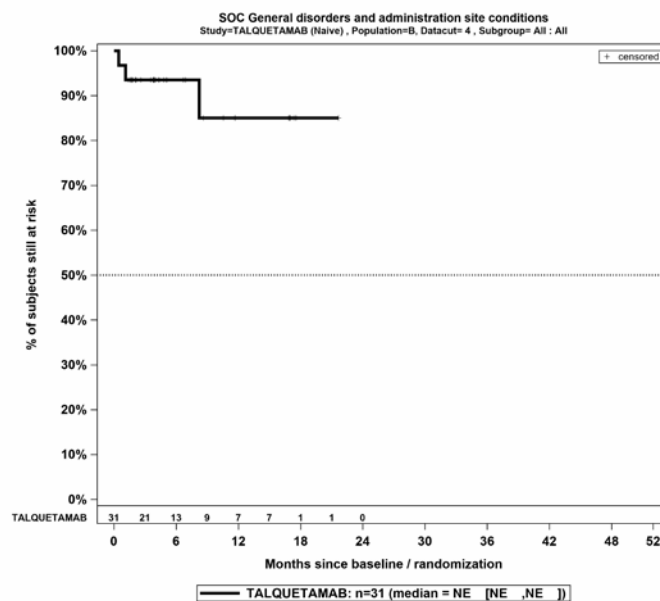
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-505 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



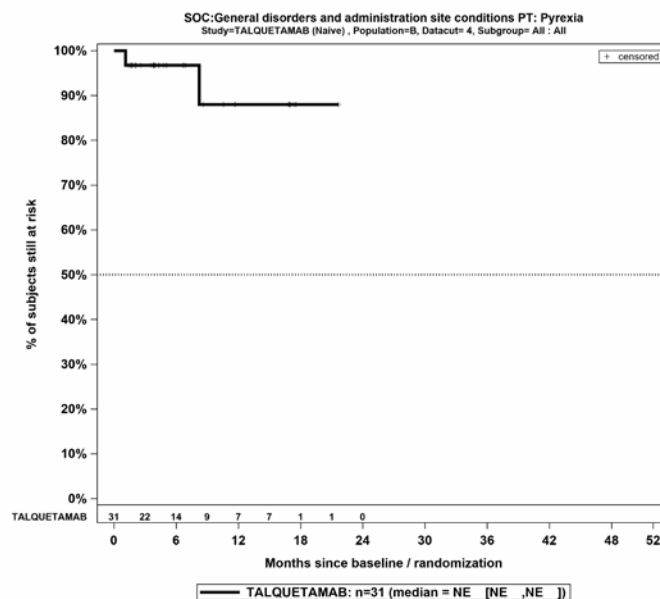
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-506 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



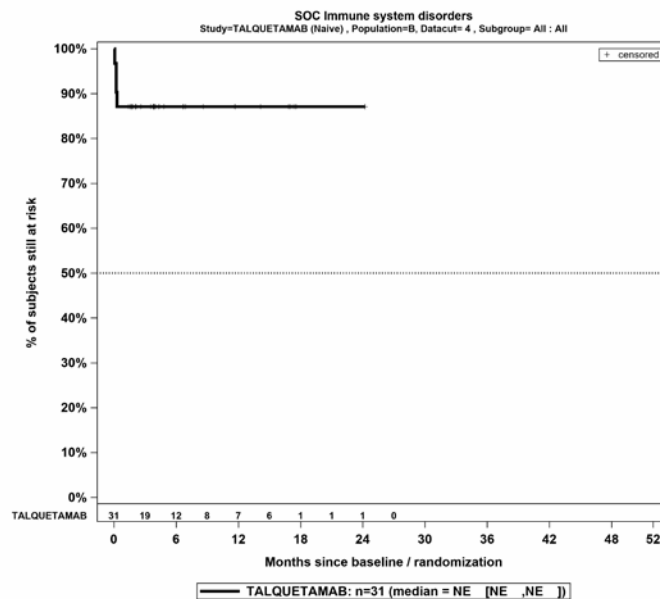
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-507 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



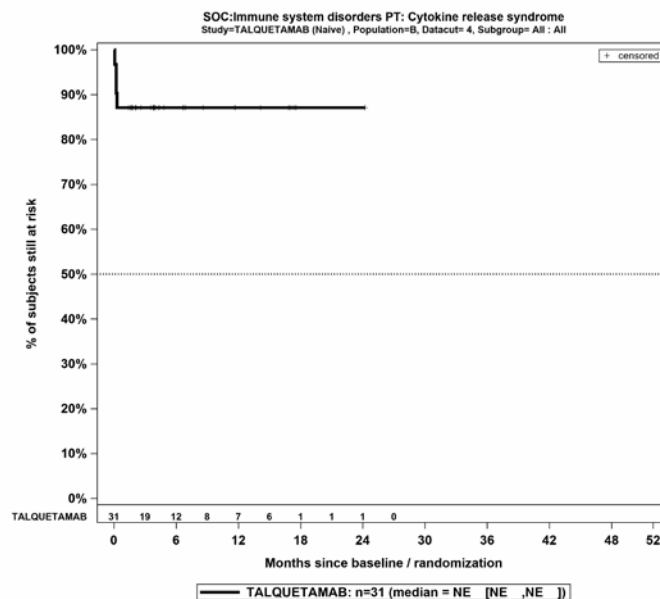
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-508 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Fieber – RP2D TCRDT vorthertapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



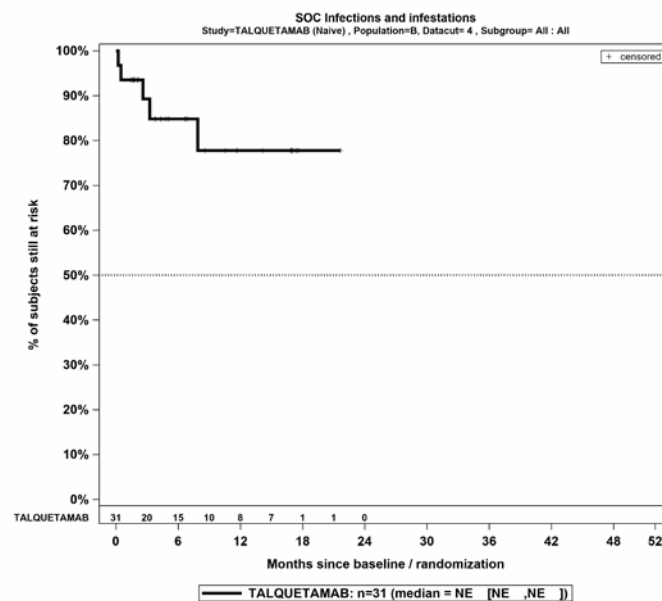
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-509 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



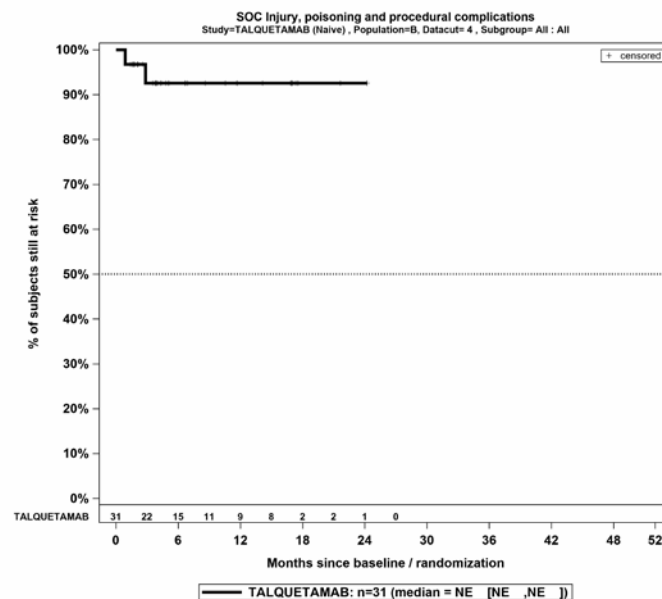
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-510 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



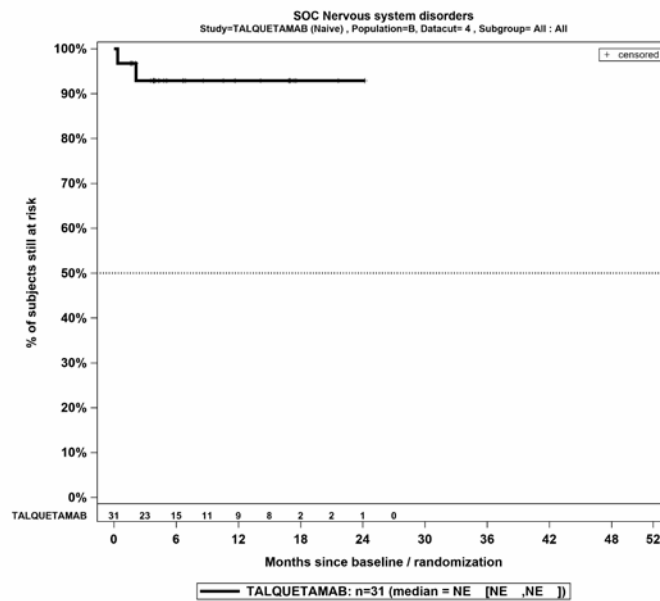
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-511 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-512 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

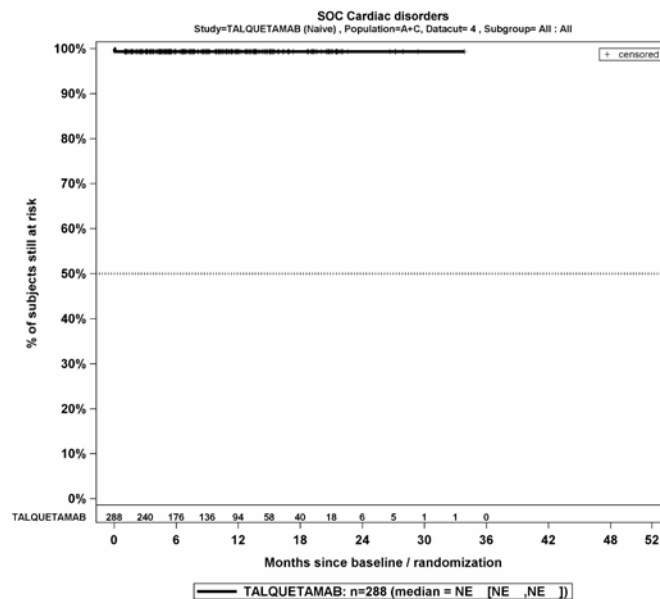


Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-513 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

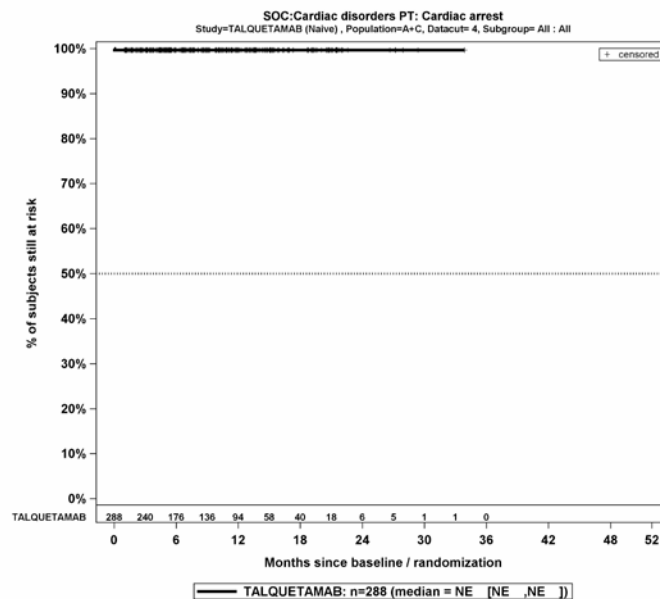
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen

RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert



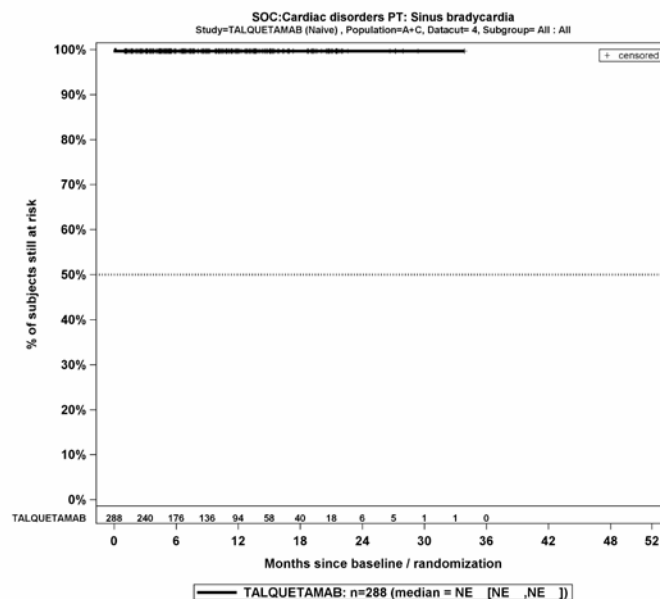
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-514 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* – SOC Herzerkrankungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



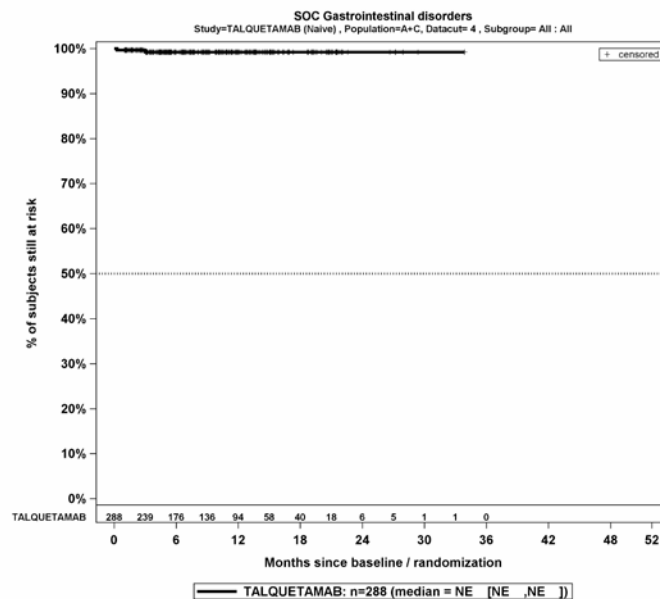
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-515 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Herzerkrankungen – PT Herzstillstand – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



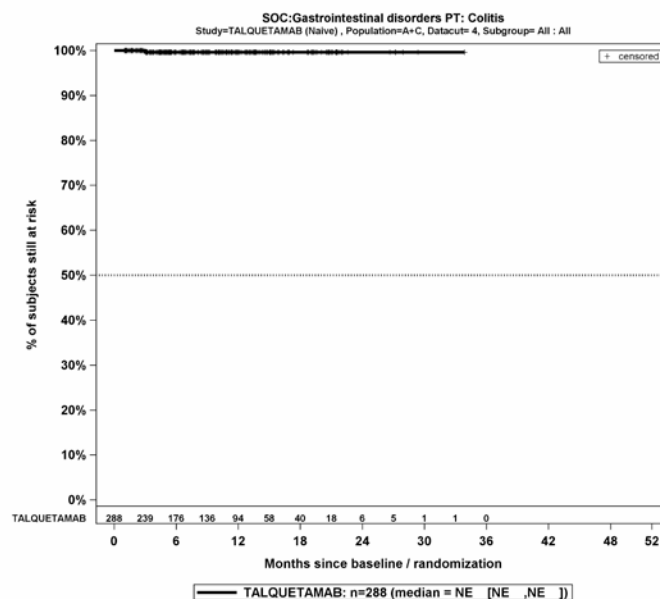
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-516 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Herzerkrankungen – PT Sinusbradykardie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



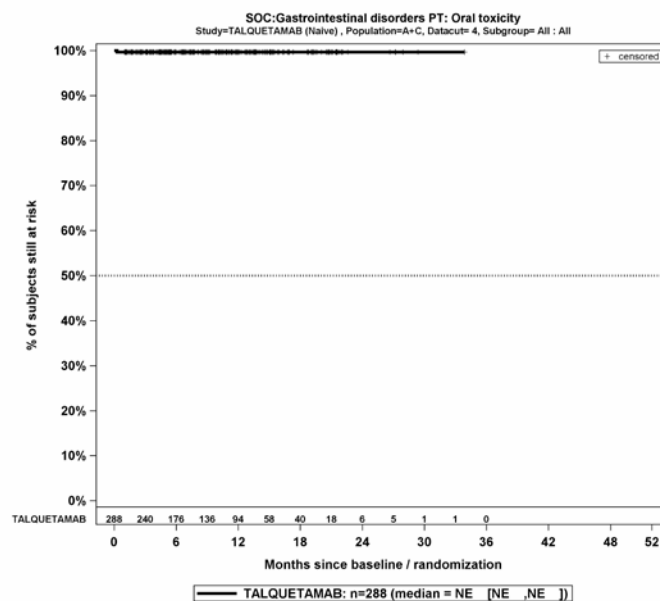
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-517 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumentTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



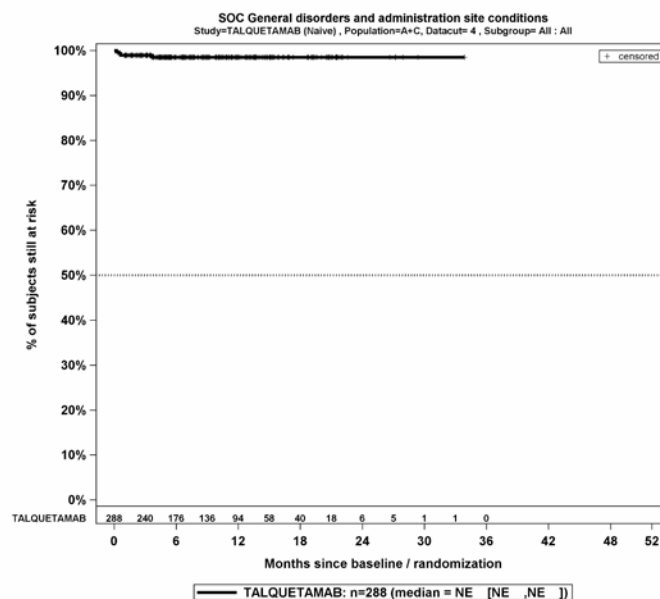
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-518 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Kolitis – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumentTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



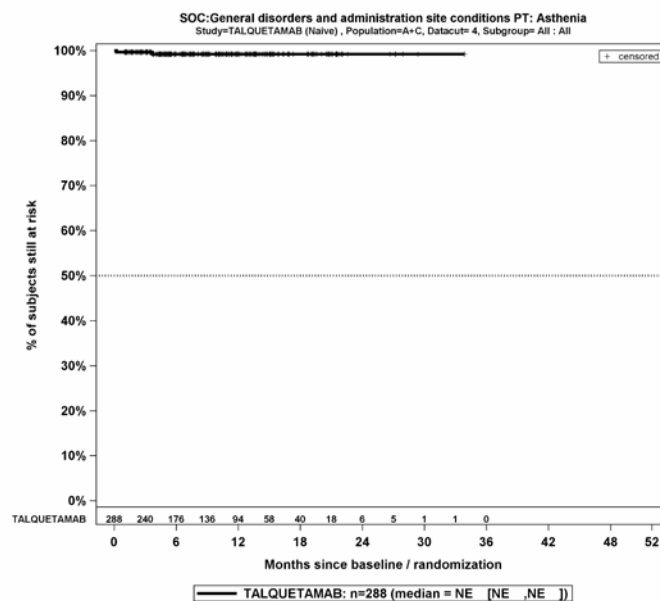
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-519 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Orale Toxizität – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



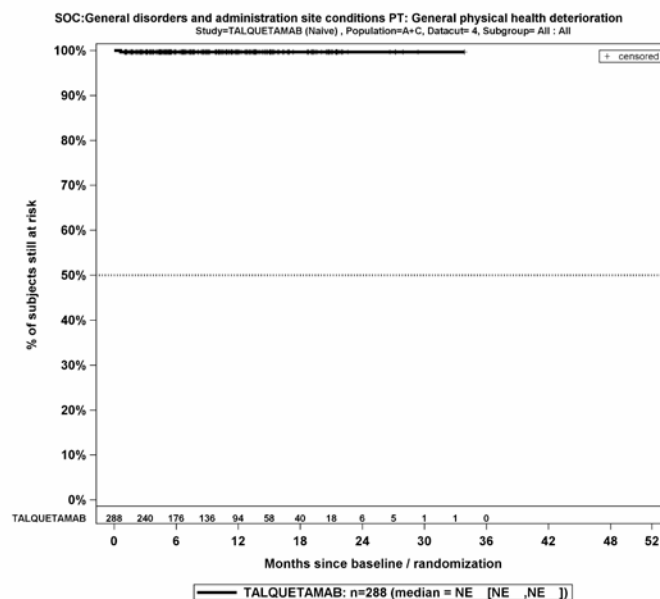
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-520 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

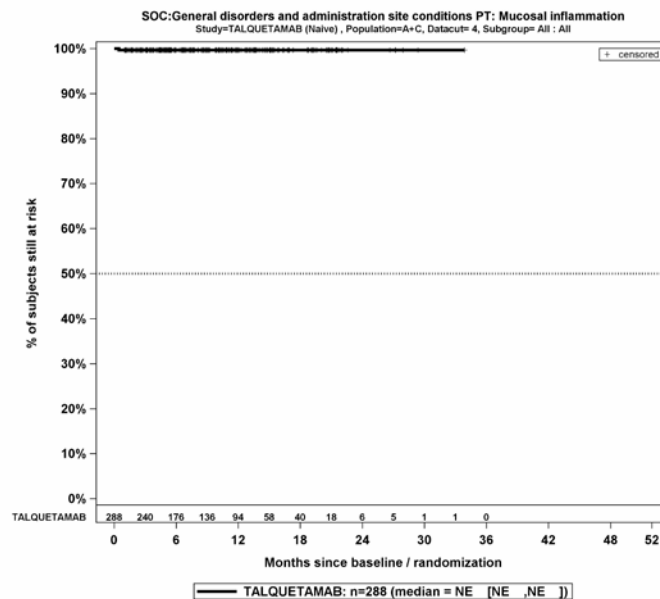
Abbildung 4-521 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* – SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* – PT *Asthenie* – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

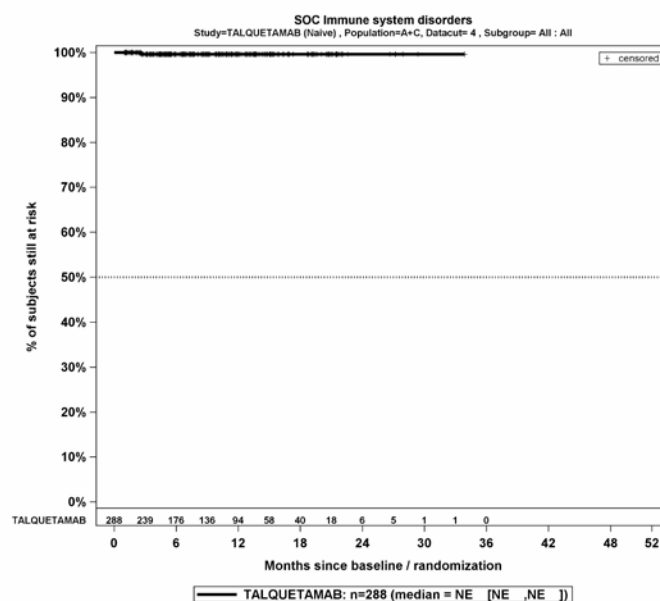
Abbildung 4-522 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* – SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* – PT *Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes* –

RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

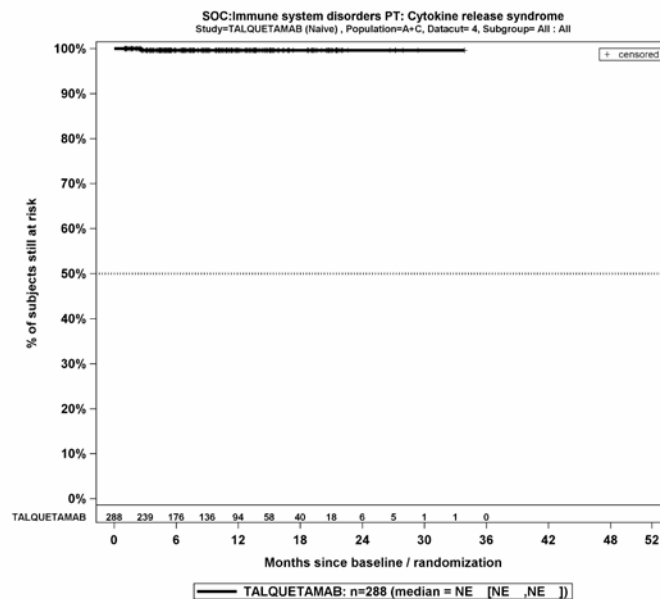
Abbildung 4-523 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schleimhautentzündung – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

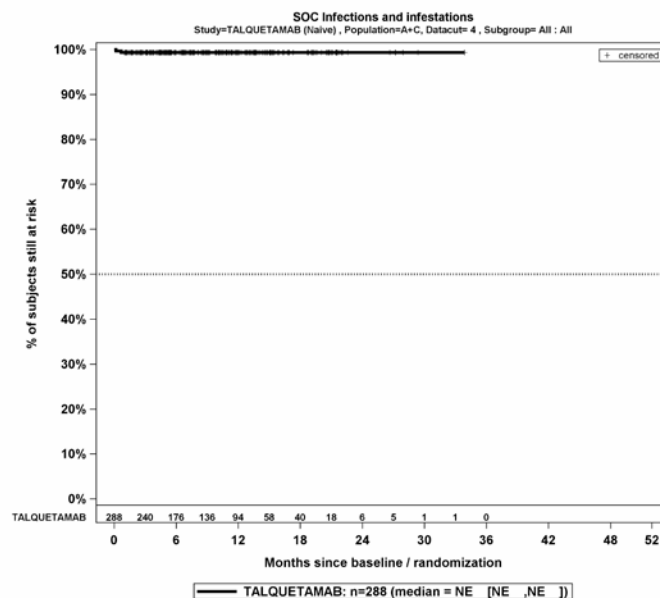
Abbildung 4-524 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Immunsystems – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

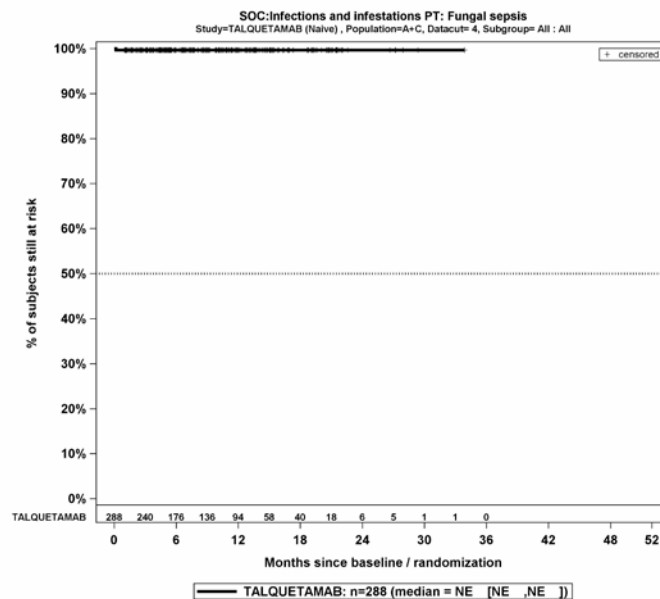
Abbildung 4-525 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt*



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

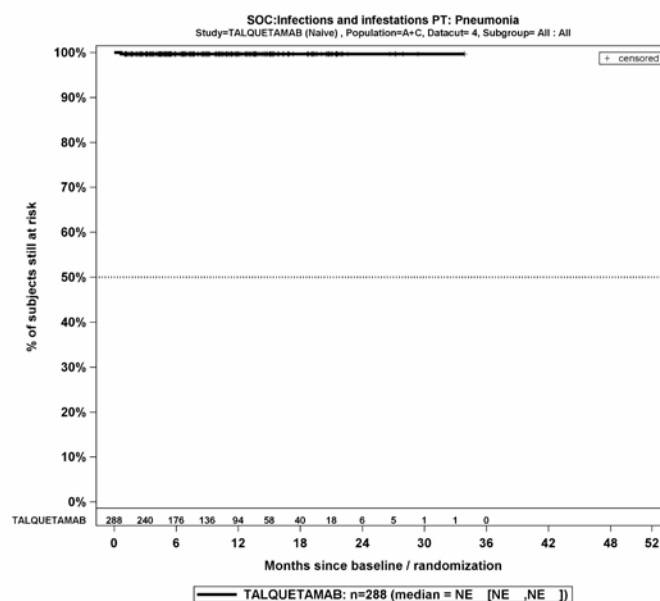
Abbildung 4-526 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamte SOC –*

RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

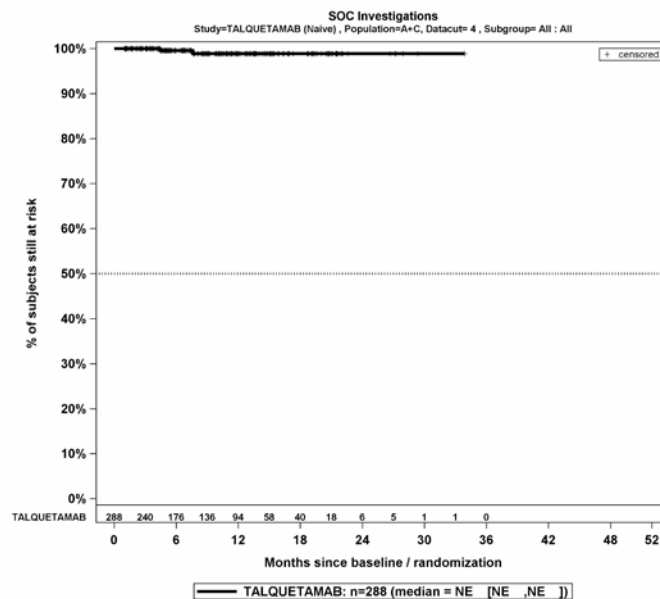
Abbildung 4-527 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pilzsepsis – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

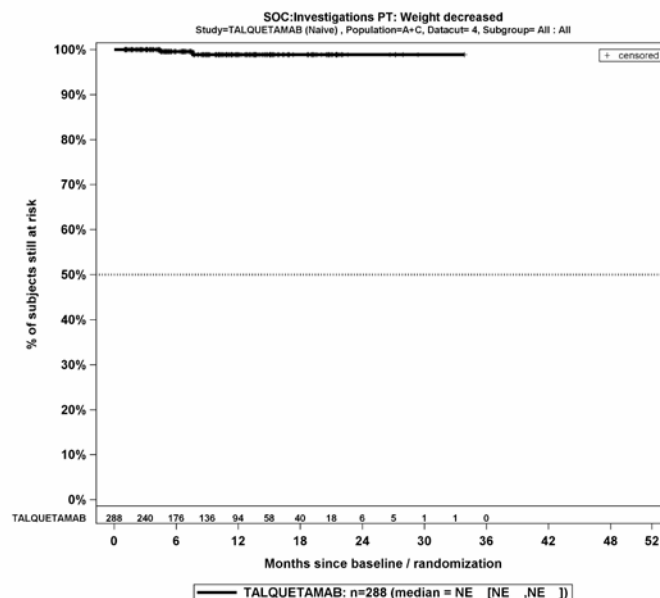
Abbildung 4-528 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie –

RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



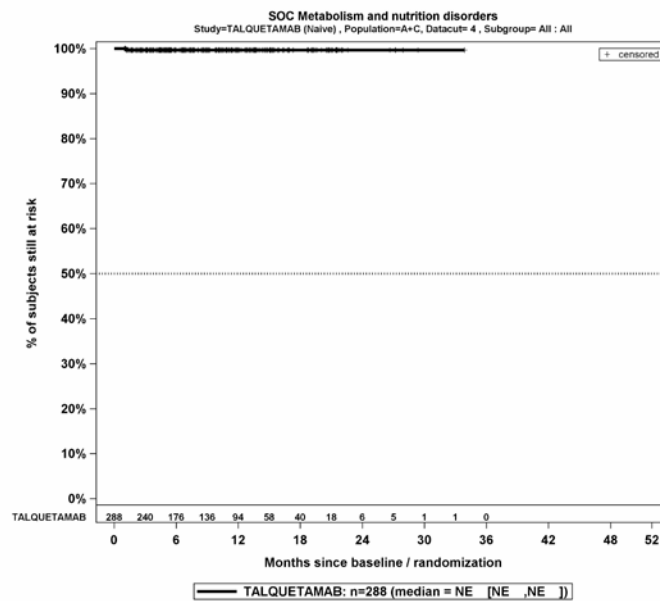
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-529 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* – SOC Untersuchungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



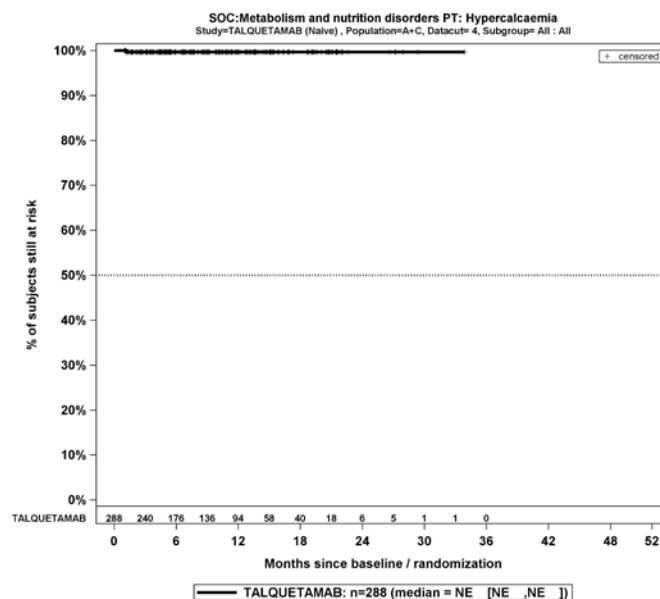
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-530 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* – SOC Untersuchungen – PT Gewicht erniedrigt – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



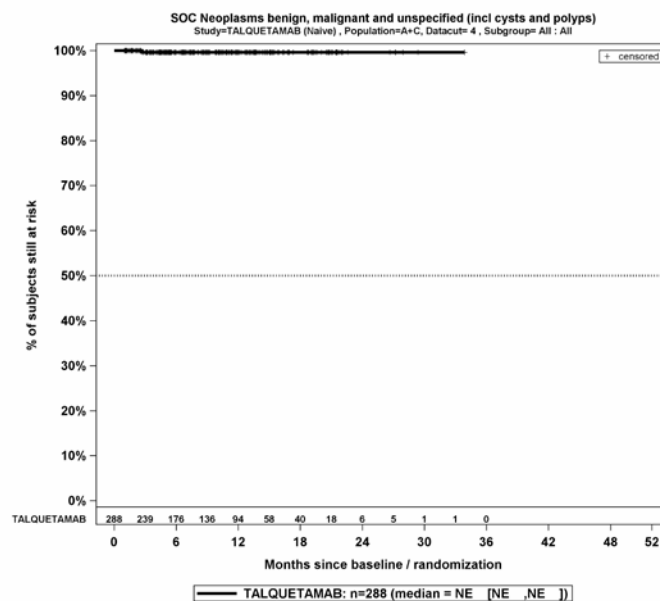
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-531 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



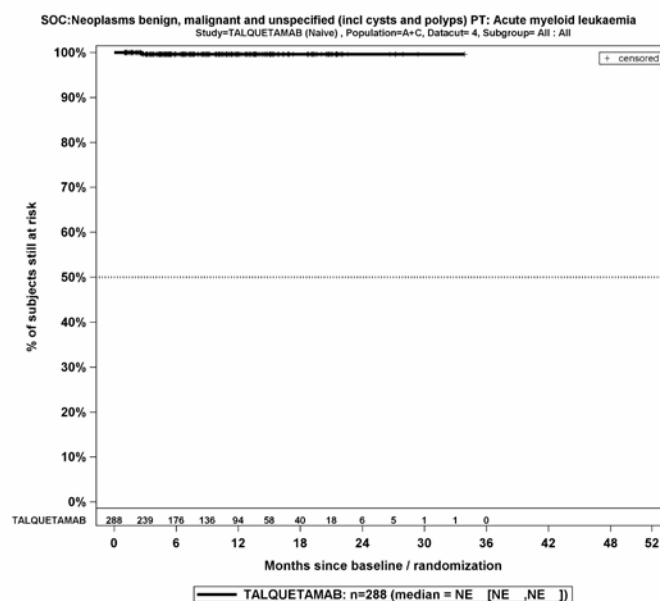
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-532 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hyperkalzämie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



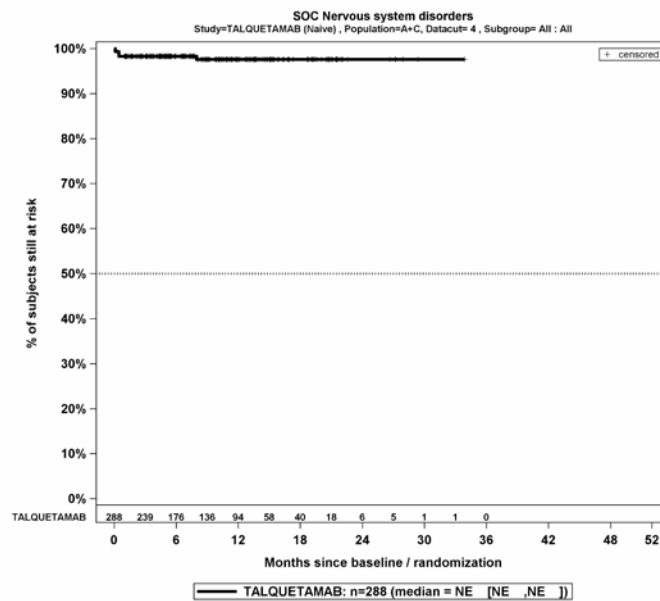
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-533 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen – SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



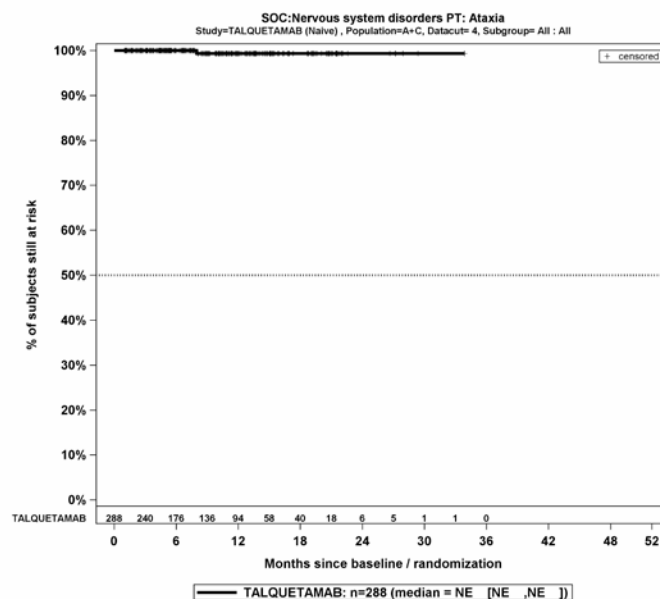
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-534 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen – SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) – PT Akute myeloische Leukämie – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



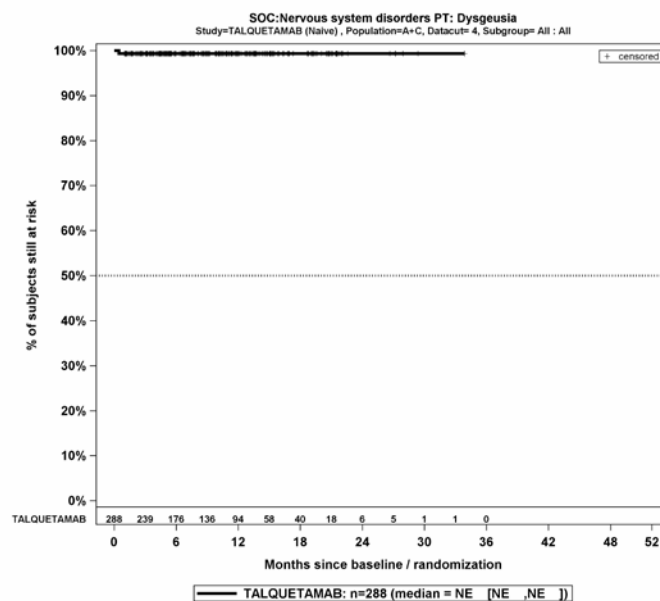
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-535 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Nervensystems – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



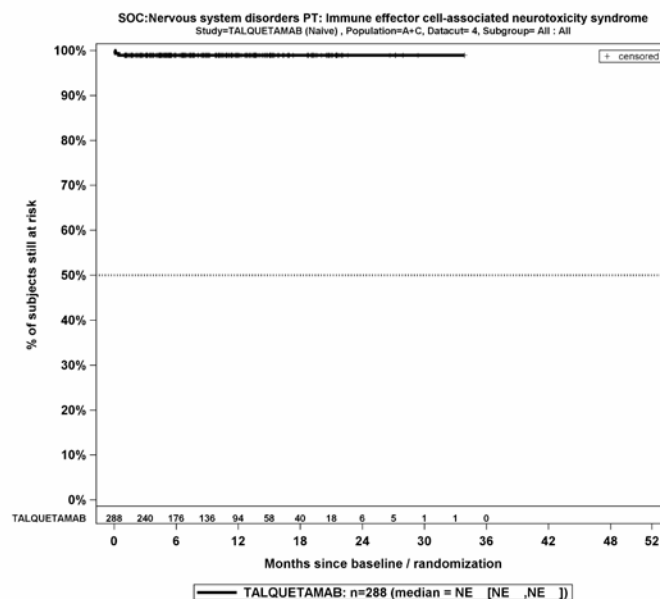
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-536 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Ataxie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



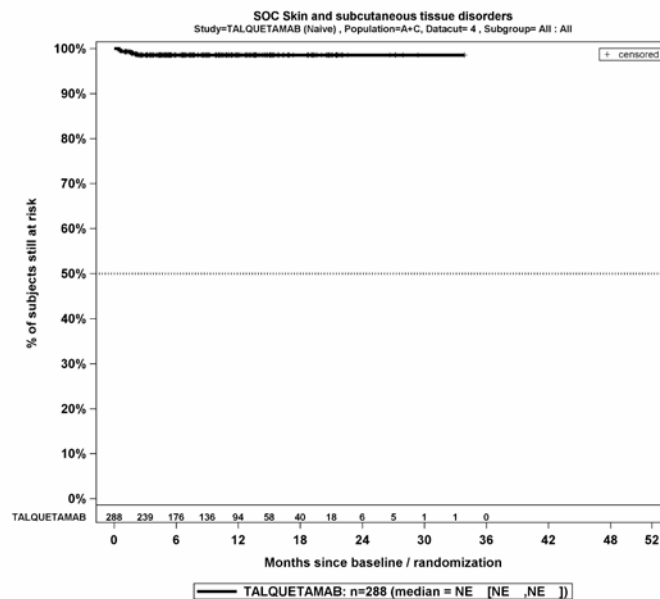
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-537 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Dysgeusie – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



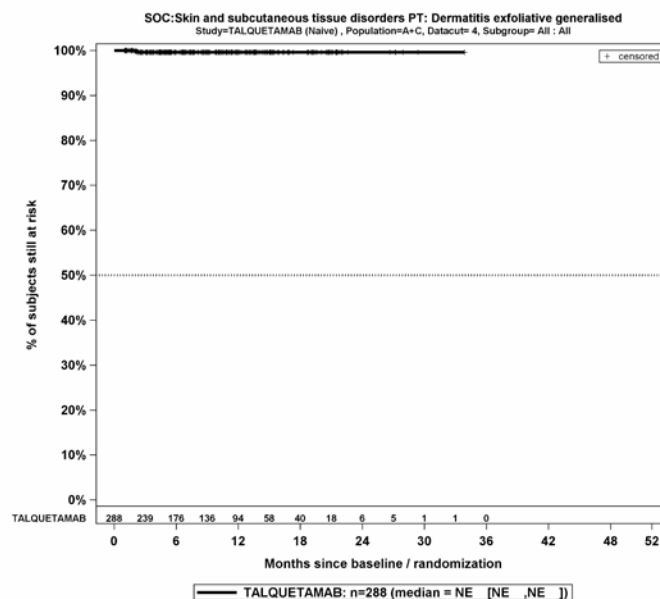
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-538 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



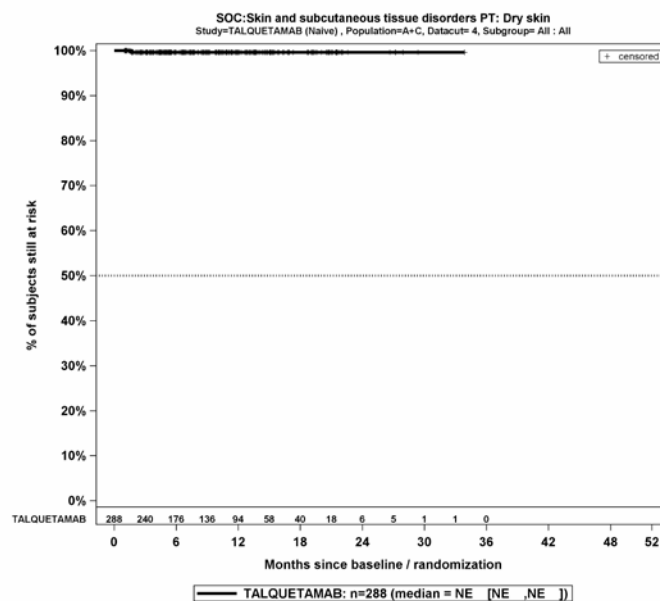
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-539 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Gesamte SOC – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



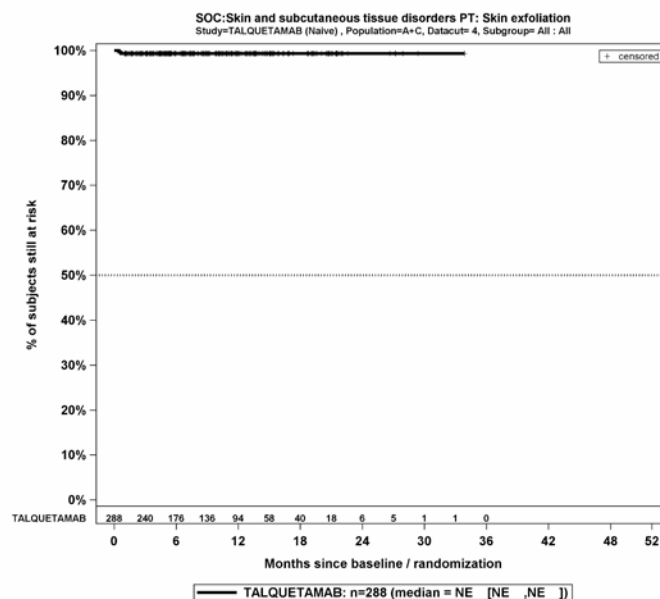
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-540 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Dermatitis exfoliativa generalisiert – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



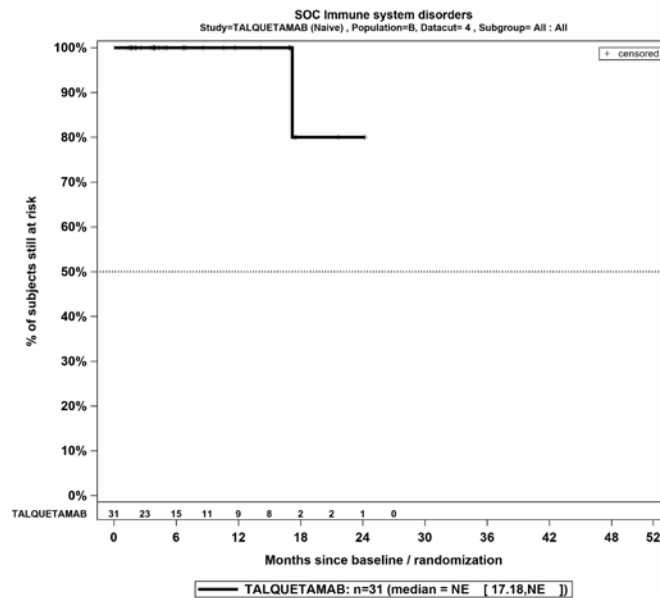
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-541 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* – SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* – PT *Trockene Haut* – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



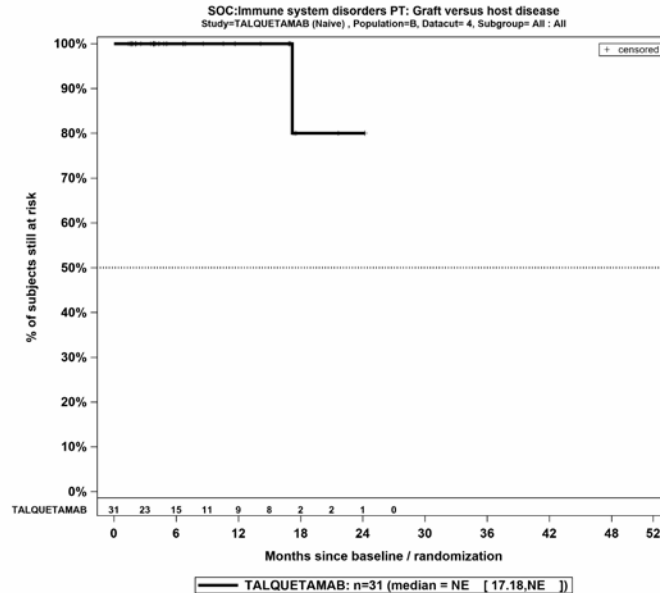
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-542 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* – SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* – PT *Exfoliation der Haut* – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

RP2D TCRDT vorththerapiert

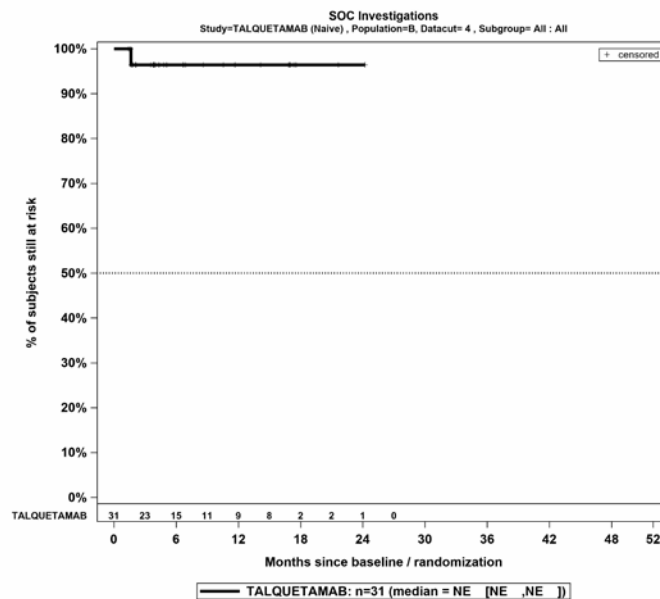
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-543 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* – SOC Erkrankungen des Immunsystems – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



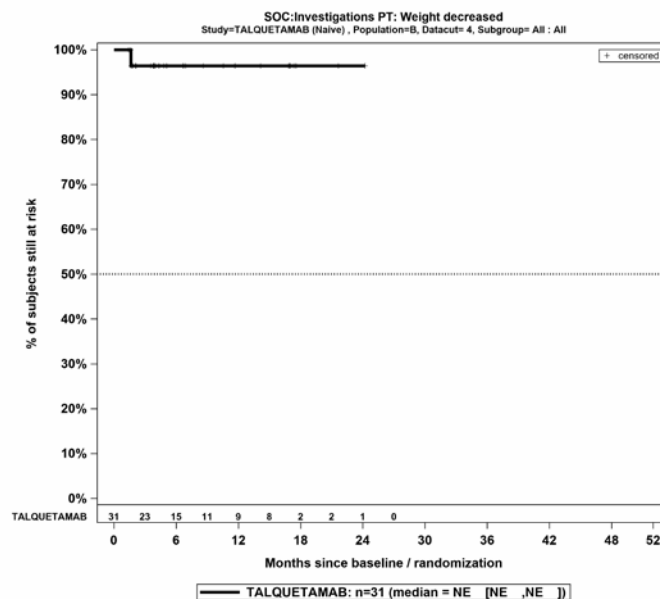
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-544 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Graft-versus-Host-Syndrom – RP2D TCRDT vorththerapiert, Studie MonumentAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-545 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Untersuchungen – Gesamte SOC – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Abbildung 4-546 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Untersuchungen – PT Gewicht erniedrigt – RP2D TCRDT vorththerapiert*, Studie MonumenTAL-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Anhang 4-H: Spezifizierung der nicht über SOC, PT, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

Studie MonumenTAL-1

Aggregation Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen (gemäß dem Appendix 8 des klinischen Studienprotokolls) (77)

- Immunvermittelte unerwünschte Reaktionen
- Immunvermittelte Hyperthyreose
- Immunvermittelte Arthritis
- Immunvermittelte Hypothyreose
- Immunvermittelte Cholangitis
- Immunvermittelte Lungenkrankheit
- Immunvermittelte Cholestase
- Immunvermittelte Myokarditis
- Immunvermittelte Zytopenien
- Immunvermittelte Myositis
- Immunvermittelte Enzephalitis
- Immunvermittelte Nephritis
- Immunvermittelte Enzephalopathie
- Immunvermittelte Neuropathie
- Immunvermittelte Endokrinopathie
- Immunvermittelte Pancreatitis
- Immunvermittelte Enterokolitis
- Immunvermittelte Pneumonitis
- Immunvermittelte Gastritis
- Immunvermittelte Erkrankungen der Niere
- Immunvermittelte Erkrankungen der Leber
- Immunvermittelte Thyroiditis
- Immunvermittelte Hepatitis
- Immunvermittelte Uveitis

Anhang 4-I: Subgruppen der Studie MonumenTAL-1 – Tabellarische Darstellung

In diesem Anhang 4-I werden tabellarisch alle Subgruppenanalysen für die Studie MonumenTAL-1 für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppenkategorien jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppenkategorie mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Es werden Subgruppenanalysen der im Dossier präsentierten Endpunkte der Endpunktkategorie Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Bezogen auf die Endpunktkategorie Verträglichkeit werden die Subgruppenanalysen der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse dargestellt.

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Mortalität – Gesamtüberleben**RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert**

Tabelle 4-204 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt Gesamtüberleben – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamtüberleben		
Gesamtüberleben; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	81/288 (28,1%)	NA [25,56; NA]
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	39/161 (24,2%)	NA [25,63; NA]
weiblich	42/127 (33,1%)	25,56 [25,56; NA]
Gesamtüberleben; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	31/128 (24,2%)	NA [25,63; NA]
65 bis <75 Jahre	36/107 (33,6%)	NA [16,69; NA]
≥75 Jahre	14/53 (26,4%)	25,56 [14,29; NA]
Gesamtüberleben; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	21/58 (36,2%)	25,63 [17,05; NA]
≥4	60/230 (26,1%)	NA [25,56; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Gesamtüberleben; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	28/70 (40,0%)	25,63 [12,06; NA]
nein	53/218 (24,3%)	NA [25,56; NA]
Gesamtüberleben; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	59/226 (26,1%)	NA [25,63; NA]
nein	22/62 (35,5%)	25,56 [18,17; NA]
Gesamtüberleben; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	35/85 (41,2%)	20,11 [14,49; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	46/203 (22,7%)	NA [25,56; NA]
Gesamtüberleben; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	18/100 (18,0%)	NA [NA; NA]
≥1	63/188 (33,5%)	25,56 [25,56; NA]
Gesamtüberleben; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	43/153 (28,1%)	NA [25,56; NA]
nicht-IgG	38/135 (28,1%)	NA [25,63; NA]
Gesamtüberleben; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	20/126 (15,9%)	NA [25,63; NA]
Stadium II	34/98 (34,7%)	25,56 [18,17; NA]
Stadium III	27/63 (42,9%)	20,11 [12,29; NA]
Gesamtüberleben; Subgruppe: R-ISS Stadium zu Baseline		
Stadium I	5/60 (8,3%)	NA [NA; NA]
Stadium II	53/183 (29,0%)	25,56 [20,11; NA]
Stadium III	21/33 (63,6%)	10,55 [4,40; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Gesamtüberleben; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	40/182 (22,0%)	NA [25,56; NA]
Hochrisiko	30/78 (38,5%)	NA [16,69; NA]
Gesamtüberleben; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	48/189 (25,4%)	NA [25,63; NA]
>30 bis <60	16/41 (39,0%)	NA [10,91; NA]
≥60	13/49 (26,5%)	20,11 [14,49; NA]
Gesamtüberleben; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	12/38 (31,6%)	NA [13,01; NA]
nein	69/250 (27,6%)	NA [25,56; NA]
Gesamtüberleben; Subgruppe: Region		
Andere	62/191 (32,5%)	25,63 [20,11; NA]
USA	19/92 (20,7%)	NA [25,56; NA]
Gesamtüberleben; Subgruppe: Abstammung		
weiß	77/253 (30,4%)	25,63 [25,56; NA]
afroamerikanisch	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]
andere	2/14 (14,3%)	NA [NA; NA]
Gesamtüberleben; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	48/143 (33,6%)	NA [25,56; NA]
0,8 mg/kg	33/145 (22,8%)	NA [20,11; NA]
Gesamtüberleben; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	37/127 (29,1%)	NA [25,56; NA]
≥Medianwert	34/130 (26,2%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Gesamtüberleben, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	50/171 (29,2%)	25,56 [25,56; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).		

RP2D TCRDT vorthherapiert

Tabelle 4-205 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt
Gesamtüberleben – RP2D TCRDT vorthherapiert

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamtüberleben		
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	14/31 (45,2%)	NA [8,15; NA]
Gesamtüberleben; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	4/11 (36,4%)	NA [4,86; NA]
≥1	10/20 (50,0%)	12,45 [5,58; NA]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	11/24 (45,8%)	NA [6,11; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy).		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Progressionsfreies Überleben

RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert

Tabelle 4-206 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Progressionsfreies Überleben		
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	162/288 (56,3%)	9,56 [7,46; 12,09]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	88/161 (54,7%)	9,56 [6,70; 12,85]
weiblich	74/127 (58,3%)	9,89 [6,64; 14,46]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	79/128 (61,7%)	9,23 [5,72; 11,86]
65 bis <75 Jahre	63/107 (58,9%)	7,82 [5,78; 11,60]
≥75 Jahre	20/53 (37,7%)	20,60 [9,43; NA]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	35/58 (60,3%)	7,66 [5,29; 13,14]
≥4	127/230 (55,2%)	9,89 [7,59; 13,57]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	55/70 (78,6%)	3,94 [2,83; 5,32]
nein	107/218 (49,1%)	12,85 [10,32; 21,06]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	123/226 (54,4%)	10,32 [6,80; 13,14]
nein	39/62 (62,9%)	8,48 [5,13; 15,28]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	54/85 (63,5%)	7,62 [4,96; 9,82]
>60 ml/min/1,73 m ²	108/203 (53,2%)	11,17 [8,08; 14,16]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	54/100 (54,0%)	11,86 [7,62; 21,06]
≥1	108/188 (57,4%)	8,48 [6,64; 11,60]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	79/153 (51,6%)	11,60 [8,15; 20,60]
nicht-IgG	83/135 (61,5%)	7,82 [5,72; 11,17]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	64/126 (50,8%)	12,09 [8,51; NA]
Stadium II	52/98 (53,1%)	9,10 [5,72; NA]
Stadium III	46/63 (73,0%)	5,29 [2,96; 8,41]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: R-ISS Stadium zu Baseline		
Stadium I	28/60 (46,7%)	15,28 [8,51; NA]
Stadium II	101/183 (55,2%)	10,32 [7,46; 13,57]
Stadium III	28/33 (84,8%)	3,06 [1,28; 5,29]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	100/182 (54,9%)	10,32 [8,08; 14,16]
Hochrisiko	44/78 (56,4%)	9,10 [5,78; 14,46]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	106/189 (56,1%)	9,10 [6,74; 12,09]
>30 bis <60	26/41 (63,4%)	8,51 [2,76; 14,46]
≥60	25/49 (51,0%)	13,57 [6,34; 21,06]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	23/38 (60,5%)	5,36 [3,88; NA]
nein	139/250 (55,6%)	10,32 [7,66; 12,85]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Region		
Andere	110/191 (57,6%)	9,43 [6,80; 12,12]
USA	49/92 (53,3%)	10,91 [5,98; 21,06]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Abstammung		
weiß	145/253 (57,3%)	8,48 [6,64; 11,30]
afroamerikanisch	9/21 (42,9%)	21,06 [5,95; NA]
andere	8/14 (57,1%)	11,86 [2,96; NA]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	98/143 (68,5%)	7,46 [5,72; 9,43]
0,8 mg/kg	64/145 (44,1%)	14,16 [9,56; NA]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	80/127 (63,0%)	6,96 [5,68; 11,76]
≥Medianwert	64/130 (49,2%)	12,12 [8,51; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	98/171 (57,3%)	9,10 [6,44; 11,60]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).		

RP2D TCRDT vorthherapiert

Tabelle 4-207 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt
Progressionsfreies Überleben – RP2D TCRDT vorthherapiert

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Progressionsfreies Überleben		
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	21/31 (67,7%)	5,03 [2,86; 13,01]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	11/15 (73,3%)	4,14 [1,41; 9,00]
weiblich	10/16 (62,5%)	6,82 [2,00; NA]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	8/10 (80,0%)	3,61 [0,85; 5,72]
nein	13/21 (61,9%)	7,66 [2,86; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	6/11 (54,5%)	11,01 [1,41; NA]
≥1	15/20 (75,0%)	3,58 [1,22; 5,98]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	9/11 (81,8%)	2,86 [0,66; 13,01]
nicht-IgG	12/20 (60,0%)	5,72 [3,42; NA]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	8/11 (72,7%)	3,06 [0,66; NA]
Hochrisiko	10/15 (66,7%)	5,98 [2,00; NA]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Region		
Andere	13/15 (86,7%)	3,48 [1,41; 5,72]
USA	8/16 (50,0%)	13,01 [2,00; NA]
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	9/11 (81,8%)	2,86 [0,85; 5,03]
≥Medianwert	11/17 (64,7%)	5,98 [2,86; NA]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	16/24 (66,7%)	3,75 [2,86; 9,00]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D; IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Ansprechen**RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert**

Tabelle 4-208 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt
Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Datenschnitt: 17.01.2023	
Gesamtansprechrates	
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	210/288 (72,9%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Geschlecht	
männlich	111/161 (68,9%)
weiblich	99/127 (78,0%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Alter	
<65 Jahre	93/128 (72,7%)
65 bis <75 Jahre	78/107 (72,9%)
≥75 Jahre	39/53 (73,6%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	
<4	48/58 (82,8%)
≥4	162/230 (70,4%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
ja	32/70 (45,7%)
nein	178/218 (81,7%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Vorherige ASCT	
ja	165/226 (73,0%)
nein	45/62 (72,6%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline	
≤60 ml/min/1,73 m ²	56/85 (65,9%)
>60 ml/min/1,73 m ²	154/203 (75,9%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	80/100 (80,0%)
≥1	130/188 (69,1%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	107/153 (69,9%)
nicht-IgG	103/135 (76,3%)

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Gesamtansprechrates, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	102/126 (81,0%)
Stadium II	68/98 (69,4%)
Stadium III	39/63 (61,9%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: R-ISS Stadium zu Baseline	
Stadium I	52/60 (86,7%)
Stadium II	133/183 (72,7%)
Stadium III	15/33 (45,5%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	137/182 (75,3%)
Hochrisiko	57/78 (73,1%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark	
≤30	141/189 (74,6%)
>30 bis <60	26/41 (63,4%)
≥60	36/49 (73,5%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie	
ja	25/38 (65,8%)
nein	185/250 (74,0%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Region	
Andere	142/191 (74,3%)
USA	64/92 (69,6%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Abstammung	
weiß	182/253 (71,9%)
afroamerikanisch	18/21 (85,7%)
andere	10/14 (71,4%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Dosierungsschema	
0,4 mg/kg	106/143 (74,1%)
0,8 mg/kg	104/145 (71,7%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline	
<Medianwert	88/127 (69,3%)
≥Medianwert	101/130 (77,7%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität	
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	119/171 (69,6%)

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Komplettes Ansprechen oder besser	
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	104/288 (36,1%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Geschlecht	
männlich	56/161 (34,8%)
weiblich	48/127 (37,8%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter	
<65 Jahre	43/128 (33,6%)
65 bis <75 Jahre	36/107 (33,6%)
≥75 Jahre	25/53 (47,2%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	
<4	22/58 (37,9%)
≥4	82/230 (35,7%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
ja	8/70 (11,4%)
nein	96/218 (44,0%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Vorherige ASCT	
ja	82/226 (36,3%)
nein	22/62 (35,5%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline	
≤60 ml/min/1,73 m ²	30/85 (35,3%)
>60 ml/min/1,73 m ²	74/203 (36,5%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	44/100 (44,0%)
≥1	60/188 (31,9%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	51/153 (33,3%)
nicht-IgG	53/135 (39,3%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	52/126 (41,3%)
Stadium II	37/98 (37,8%)
Stadium III	14/63 (22,2%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: R-ISS Stadium zu Baseline	
Stadium I	30/60 (50,0%)

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Stadium II	66/183 (36,1%)
Stadium III	2/33 (6,1%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	68/182 (37,4%)
Hochrisiko	29/78 (37,2%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark	
≤30	70/189 (37,0%)
>30 bis <60	12/41 (29,3%)
≥60	19/49 (38,8%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie	
ja	11/38 (28,9%)
nein	93/250 (37,2%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Region	
Andere	70/191 (36,6%)
USA	32/92 (34,8%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Abstammung	
weiß	89/253 (35,2%)
afroamerikanisch	10/21 (47,6%)
andere	5/14 (35,7%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Dosierungsschema	
0,4 mg/kg	48/143 (33,6%)
0,8 mg/kg	56/145 (38,6%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline	
<Medianwert	40/127 (31,5%)
≥Medianwert	55/130 (42,3%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität	
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	62/171 (36,3%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser	
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	173/288 (60,1%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Geschlecht	
männlich	90/161 (55,9%)
weiblich	83/127 (65,4%)

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter	
<65 Jahre	75/128 (58,6%)
65 bis <75 Jahre	65/107 (60,7%)
≥75 Jahre	33/53 (62,3%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	
<4	38/58 (65,5%)
≥4	135/230 (58,7%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
ja	17/70 (24,3%)
nein	156/218 (71,6%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Vorherige ASCT	
ja	136/226 (60,2%)
nein	37/62 (59,7%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline	
≤60 ml/min/1,73 m ²	47/85 (55,3%)
>60 ml/min/1,73 m ²	126/203 (62,1%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	65/100 (65,0%)
≥1	108/188 (57,4%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	85/153 (55,6%)
nicht-IgG	88/135 (65,2%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	84/126 (66,7%)
Stadium II	61/98 (62,2%)
Stadium III	27/63 (42,9%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: R-ISS Stadium zu Baseline	
Stadium I	44/60 (73,3%)
Stadium II	112/183 (61,2%)
Stadium III	9/33 (27,3%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	112/182 (61,5%)
Hochrisiko	50/78 (64,1%)

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark	
≤30	114/189 (60,3%)
>30 bis <60	22/41 (53,7%)
≥60	31/49 (63,3%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie	
ja	18/38 (47,4%)
nein	155/250 (62,0%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Region	
Andere	116/191 (60,7%)
USA	53/92 (57,6%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Abstammung	
weiß	150/253 (59,3%)
afroamerikanisch	14/21 (66,7%)
andere	9/14 (64,3%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Dosierungsschema	
0,4 mg/kg	85/143 (59,4%)
0,8 mg/kg	88/145 (60,7%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline	
<Medianwert	73/127 (57,5%)
≥Medianwert	83/130 (63,8%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität	
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	98/171 (57,3%)
Stringentes komplettes Ansprechen	
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	77/288 (26,7%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Geschlecht	
männlich	42/161 (26,1%)
weiblich	35/127 (27,6%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Alter	
<65 Jahre	29/128 (22,7%)
65 bis <75 Jahre	30/107 (28,0%)
≥75 Jahre	18/53 (34,0%)

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	
<4	14/58 (24,1%)
≥4	63/230 (27,4%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
ja	7/70 (10,0%)
nein	70/218 (32,1%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Vorherige ASCT	
ja	61/226 (27,0%)
nein	16/62 (25,8%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline	
≤60 ml/min/1,73 m ²	23/85 (27,1%)
>60 ml/min/1,73 m ²	54/203 (26,6%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	35/100 (35,0%)
≥1	42/188 (22,3%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	40/153 (26,1%)
nicht-IgG	37/135 (27,4%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	40/126 (31,7%)
Stadium II	26/98 (26,5%)
Stadium III	10/63 (15,9%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: R-ISS Stadium zu Baseline	
Stadium I	21/60 (35,0%)
Stadium II	50/183 (27,3%)
Stadium III	2/33 (6,1%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	53/182 (29,1%)
Hochrisiko	20/78 (25,6%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark	
≤30	51/189 (27,0%)
>30 bis <60	9/41 (22,0%)
≥60	14/49 (28,6%)

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie	
ja	10/38 (26,3%)
nein	67/250 (26,8%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Region	
Andere	52/191 (27,2%)
USA	24/92 (26,1%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Abstammung	
weiß	67/253 (26,5%)
afroamerikanisch	7/21 (33,3%)
andere	3/14 (21,4%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Dosierungsschema	
0,4 mg/kg	34/143 (23,8%)
0,8 mg/kg	43/145 (29,7%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline	
<Medianwert	29/127 (22,8%)
≥Medianwert	43/130 (33,1%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität	
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	48/171 (28,1%)
Komplettes Ansprechen	
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	27/288 (9,4%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Geschlecht	
männlich	14/161 (8,7%)
weiblich	13/127 (10,2%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Alter	
<65 Jahre	14/128 (10,9%)
65 bis <75 Jahre	6/107 (5,6%)
≥75 Jahre	7/53 (13,2%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	
<4	8/58 (13,8%)
≥4	19/230 (8,3%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
ja	1/70 (1,4%)

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
nein	26/218 (11,9%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Vorherige ASCT	
ja	21/226 (9,3%)
nein	6/62 (9,7%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline	
≤60 ml/min/1,73 m ²	7/85 (8,2%)
>60 ml/min/1,73 m ²	20/203 (9,9%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	9/100 (9,0%)
≥1	18/188 (9,6%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	11/153 (7,2%)
nicht-IgG	16/135 (11,9%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	12/126 (9,5%)
Stadium II	11/98 (11,2%)
Stadium III	4/63 (6,3%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: R-ISS Stadium zu Baseline	
Stadium I	9/60 (15,0%)
Stadium II	16/183 (8,7%)
Stadium III	0/33 (0,0%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	15/182 (8,2%)
Hochrisiko	9/78 (11,5%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark	
≤30	19/189 (10,1%)
>30 bis <60	3/41 (7,3%)
≥60	5/49 (10,2%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie	
ja	1/38 (2,6%)
nein	26/250 (10,4%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Region	
Andere	18/191 (9,4%)
USA	8/92 (8,7%)

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Abstammung	
weiß	22/253 (8,7%)
afroamerikanisch	3/21 (14,3%)
andere	2/14 (14,3%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Dosierungsschema	
0,4 mg/kg	14/143 (9,8%)
0,8 mg/kg	13/145 (9,0%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline	
<Medianwert	11/127 (8,7%)
≥Medianwert	12/130 (9,2%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität	
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	14/171 (8,2%)
Sehr gutes partielles Ansprechen	
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	69/288 (24,0%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Geschlecht	
männlich	34/161 (21,1%)
weiblich	35/127 (27,6%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Alter	
<65 Jahre	32/128 (25,0%)
65 bis <75 Jahre	29/107 (27,1%)
≥75 Jahre	8/53 (15,1%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	
<4	16/58 (27,6%)
≥4	53/230 (23,0%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
ja	9/70 (12,9%)
nein	60/218 (27,5%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Vorherige ASCT	
ja	54/226 (23,9%)
nein	15/62 (24,2%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline	
≤60 ml/min/1,73 m ²	17/85 (20,0%)

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
>60 ml/min/1,73 m ²	52/203 (25,6%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	21/100 (21,0%)
≥1	48/188 (25,5%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	34/153 (22,2%)
nicht-IgG	35/135 (25,9%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	32/126 (25,4%)
Stadium II	24/98 (24,5%)
Stadium III	13/63 (20,6%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: R-ISS Stadium zu Baseline	
Stadium I	14/60 (23,3%)
Stadium II	46/183 (25,1%)
Stadium III	7/33 (21,2%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	44/182 (24,2%)
Hochrisiko	21/78 (26,9%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark	
≤30	44/189 (23,3%)
>30 bis <60	10/41 (24,4%)
≥60	12/49 (24,5%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie	
ja	7/38 (18,4%)
nein	62/250 (24,8%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Region	
Andere	46/191 (24,1%)
USA	21/92 (22,8%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Abstammung	
weiß	61/253 (24,1%)
afroamerikanisch	4/21 (19,0%)
andere	4/14 (28,6%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Dosierungsschema	
0,4 mg/kg	37/143 (25,9%)

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
0,8 mg/kg	32/145 (22,1%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline	
<Medianwert	33/127 (26,0%)
≥Medianwert	28/130 (21,5%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität	
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	36/171 (21,1%)
Partielles Ansprechen	
Partielles Ansprechen, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	37/288 (12,8%)
Partielles Ansprechen, Subgruppe: Geschlecht	
männlich	21/161 (13,0%)
weiblich	16/127 (12,6%)
Partielles Ansprechen, Subgruppe: Alter	
<65 Jahre	18/128 (14,1%)
65 bis <75 Jahre	13/107 (12,1%)
≥75 Jahre	6/53 (11,3%)
Partielles Ansprechen, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	
<4	10/58 (17,2%)
≥4	27/230 (11,7%)
Partielles Ansprechen, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
ja	15/70 (21,4%)
nein	22/218 (10,1%)
Partielles Ansprechen, Subgruppe: Vorherige ASCT	
ja	29/226 (12,8%)
nein	8/62 (12,9%)
Partielles Ansprechen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline	
≤60 ml/min/1,73 m ²	9/85 (10,6%)
>60 ml/min/1,73 m ²	28/203 (13,8%)
Partielles Ansprechen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	15/100 (15,0%)
≥1	22/188 (11,7%)
Partielles Ansprechen, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	22/153 (14,4%)

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
nicht-IgG	15/135 (11,1%)
Partielles Ansprechen, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	18/126 (14,3%)
Stadium II	7/98 (7,1%)
Stadium III	12/63 (19,0%)
Partielles Ansprechen, Subgruppe: R-ISS Stadium zu Baseline	
Stadium I	8/60 (13,3%)
Stadium II	21/183 (11,5%)
Stadium III	6/33 (18,2%)
Partielles Ansprechen, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	25/182 (13,7%)
Hochrisiko	7/78 (9,0%)
Partielles Ansprechen, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark	
≤30	27/189 (14,3%)
>30 bis <60	4/41 (9,8%)
≥60	5/49 (10,2%)
Partielles Ansprechen, Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie	
ja	7/38 (18,4%)
nein	30/250 (12,0%)
Partielles Ansprechen, Subgruppe: Region	
Andere	26/191 (13,6%)
USA	11/92 (12,0%)
Partielles Ansprechen, Subgruppe: Abstammung	
weiß	32/253 (12,6%)
afroamerikanisch	4/21 (19,0%)
andere	1/14 (7,1%)
Partielles Ansprechen, Subgruppe: Dosierungsschema	
0,4 mg/kg	21/143 (14,7%)
0,8 mg/kg	16/145 (11,0%)
Partielles Ansprechen, Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline	
<Medianwert	15/127 (11,8%)
≥Medianwert	18/130 (13,8%)

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Partielles Ansprechen, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität	
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	21/171 (12,3%)
a: Analyse-Population: ITT-Population Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).	

RP2D TCRDT vorththerapiert

Tabelle 4-209 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt
Ansprechen – RP2D TCRDT vorththerapiert

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Datenschnitt: 17.01.2023	
Gesamtansprechrte	
Gesamtansprechrte, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	18/31 (58,1%)
Gesamtansprechrte, Subgruppe: Geschlecht	
männlich	8/15 (53,3%)
weiblich	10/16 (62,5%)
Gesamtansprechrte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
ja	3/10 (30,0%)
nein	15/21 (71,4%)
Gesamtansprechrte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	8/11 (72,7%)
≥1	10/20 (50,0%)
Gesamtansprechrte, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	5/11 (45,5%)
nicht-IgG	13/20 (65,0%)

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	5/11 (45,5%)
Hochrisiko	11/15 (73,3%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Region	
Andere	8/15 (53,3%)
USA	10/16 (62,5%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline	
<Medianwert	4/11 (36,4%)
≥Medianwert	11/17 (64,7%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität	
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	14/24 (58,3%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser	
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	16/31 (51,6%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
ja	3/10 (30,0%)
nein	13/21 (61,9%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	6/11 (54,5%)
≥1	10/20 (50,0%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	3/11 (27,3%)
nicht-IgG	13/20 (65,0%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	4/11 (36,4%)
Hochrisiko	10/15 (66,7%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline	
<Medianwert	3/11 (27,3%)
≥Medianwert	10/17 (58,8%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität	
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	13/24 (54,2%)

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
a: Analyse-Population: ITT-Population Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D; IgG: Immunglobulin G; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).	

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen

RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert

Tabelle 4-210 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Zeit bis zum besten Ansprechen		
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	210/288 (72,9%)	3,02 [2,50; 3,61]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	111/161 (68,9%)	3,29 [2,79; 4,89]
weiblich	99/127 (78,0%)	2,50 [2,20; 3,25]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	93/128 (72,7%)	2,99 [2,30; 3,61]
65 bis <75 Jahre	78/107 (72,9%)	2,99 [2,14; 4,11]
≥75 Jahre	39/53 (73,6%)	3,98 [2,33; 6,01]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	48/58 (82,8%)	3,02 [2,10; 3,98]
≥4	162/230 (70,4%)	3,02 [2,50; 3,94]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	32/70 (45,7%)	3,61 [2,99; 5,72]
nein	178/218 (81,7%)	2,60 [2,20; 3,25]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	165/226 (73,0%)	2,86 [2,27; 3,15]
nein	45/62 (72,6%)	3,98 [2,99; 5,36]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	56/85 (65,9%)	3,02 [2,20; 4,30]
>60 ml/min/1,73 m ²	154/203 (75,9%)	2,99 [2,43; 3,61]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	80/100 (80,0%)	2,79 [2,23; 5,03]
≥1	130/188 (69,1%)	3,02 [2,43; 3,71]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	107/153 (69,9%)	4,89 [3,88; 5,82]
nicht-IgG	103/135 (76,3%)	2,20 [2,10; 2,46]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	102/126 (81,0%)	2,99 [2,30; 3,94]
Stadium II	68/98 (69,4%)	2,99 [2,20; 4,14]
Stadium III	39/63 (61,9%)	3,61 [2,50; 4,40]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: R-ISS Stadium zu Baseline		
Stadium I	52/60 (86,7%)	2,30 [2,10; 5,09]
Stadium II	133/183 (72,7%)	2,99 [2,43; 3,88]
Stadium III	15/33 (45,5%)	3,12 [2,14; 4,89]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	137/182 (75,3%)	3,02 [2,43; 3,94]
Hochrisiko	57/78 (73,1%)	2,50 [2,14; 3,81]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	141/189 (74,6%)	3,02 [2,46; 3,61]
>30 bis <60	26/41 (63,4%)	2,33 [2,07; 4,40]
≥60	36/49 (73,5%)	4,14 [2,14; 6,24]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	25/38 (65,8%)	3,61 [2,14; 5,72]
nein	185/250 (74,0%)	3,02 [2,43; 3,61]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: Region		
Andere	142/191 (74,3%)	2,99 [2,43; 3,81]
USA	64/92 (69,6%)	3,58 [2,23; 5,36]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: Abstammung		
weiß	182/253 (71,9%)	2,99 [2,37; 3,61]
afroamerikanisch	18/21 (85,7%)	3,02 [2,07; 7,49]
andere	10/14 (71,4%)	6,57 [2,20; 12,52]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	106/143 (74,1%)	2,60 [2,14; 3,02]
0,8 mg/kg	104/145 (71,7%)	3,94 [2,99; 5,03]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	88/127 (69,3%)	3,29 [2,23; 4,14]
≥Medianwert	101/130 (77,7%)	2,99 [2,33; 3,98]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	119/171 (69,6%)	2,79 [2,30; 3,12]
Zeit bis zum ersten Ansprechen		
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	210/288 (72,9%)	1,28 [1,22; 1,38]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	111/161 (68,9%)	1,38 [1,22; 1,94]
weiblich	99/127 (78,0%)	1,22 [1,18; 1,31]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	93/128 (72,7%)	1,41 [1,25; 1,77]
65 bis <75 Jahre	78/107 (72,9%)	1,22 [1,18; 1,28]
≥75 Jahre	39/53 (73,6%)	1,25 [1,18; 1,64]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	48/58 (82,8%)	1,22 [1,18; 1,41]
≥4	162/230 (70,4%)	1,28 [1,22; 1,45]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	32/70 (45,7%)	3,19 [2,79; 4,80]
nein	178/218 (81,7%)	1,22 [1,18; 1,22]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	165/226 (73,0%)	1,25 [1,22; 1,38]
nein	45/62 (72,6%)	1,38 [1,18; 1,64]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	56/85 (65,9%)	1,25 [1,18; 2,07]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
>60 ml/min/1,73 m ²	154/203 (75,9%)	1,28 [1,22; 1,41]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	80/100 (80,0%)	1,28 [1,18; 1,45]
≥1	130/188 (69,1%)	1,28 [1,22; 1,45]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	107/153 (69,9%)	1,31 [1,22; 1,45]
nicht-IgG	103/135 (76,3%)	1,22 [1,18; 1,45]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	102/126 (81,0%)	1,31 [1,22; 1,58]
Stadium II	68/98 (69,4%)	1,22 [1,18; 1,28]
Stadium III	39/63 (61,9%)	1,48 [1,22; 2,10]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: R-ISS Stadium zu Baseline		
Stadium I	52/60 (86,7%)	1,18 [1,15; 1,35]
Stadium II	133/183 (72,7%)	1,25 [1,22; 1,35]
Stadium III	15/33 (45,5%)	2,20 [1,48; 3,61]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	137/182 (75,3%)	1,25 [1,18; 1,38]
Hochrisiko	57/78 (73,1%)	1,25 [1,22; 1,41]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	141/189 (74,6%)	1,31 [1,22; 1,48]
>30 bis <60	26/41 (63,4%)	1,22 [1,18; 1,48]
≥60	36/49 (73,5%)	1,25 [1,18; 1,41]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	25/38 (65,8%)	2,30 [1,22; 2,89]
nein	185/250 (74,0%)	1,25 [1,22; 1,38]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: Region		
Andere	142/191 (74,3%)	1,28 [1,22; 1,41]
USA	64/92 (69,6%)	1,25 [1,18; 1,48]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: Abstammung		
weiß	182/253 (71,9%)	1,28 [1,22; 1,38]
afroamerikanisch	18/21 (85,7%)	1,28 [1,05; 2,43]
andere	10/14 (71,4%)	1,28 [0,95; 2,20]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	106/143 (74,1%)	1,18 [1,15; 1,35]
0,8 mg/kg	104/145 (71,7%)	1,31 [1,25; 1,51]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	88/127 (69,3%)	1,28 [1,18; 1,48]
≥Medianwert	101/130 (77,7%)	1,25 [1,22; 1,38]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	119/171 (69,6%)	1,28 [1,22; 1,58]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).		

RP2D TCRDT vorthherapiert

Tabelle 4-211 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen – RP2D TCRDT vorthherapiert*

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Zeit bis zum besten Ansprechen		
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	18/31 (58,1%)	2,27 [1,64; 10,19]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	8/15 (53,3%)	2,04 [1,08; 6,37]
weiblich	10/16 (62,5%)	2,27 [1,64; 11,96]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	3/10 (30,0%)	6,37 [2,04; 10,19]
nein	15/21 (71,4%)	1,97 [1,18; 2,27]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	8/11 (72,7%)	2,14 [0,95; 11,96]
≥1	10/20 (50,0%)	2,27 [1,64; 6,37]

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	5/11 (45,5%)	13,24 [1,08; 13,24]
nicht-IgG	13/20 (65,0%)	2,27 [1,58; 10,19]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	5/11 (45,5%)	2,27 [1,08; NA]
Hochrisiko	11/15 (73,3%)	1,97 [1,18; 2,14]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: Region		
Andere	8/15 (53,3%)	10,19 [1,35; 13,24]
USA	10/16 (62,5%)	2,27 [1,18; 6,37]
Zeit bis zum besten Ansprechen; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	4/11 (36,4%)	11,96 [1,08; 11,96]
≥Medianwert	11/17 (64,7%)	2,14 [1,18; 6,37]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	14/24 (58,3%)	2,14 [1,58; 11,96]
Zeit bis zum ersten Ansprechen		
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	18/31 (58,1%)	1,22 [1,08; 6,37]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	8/15 (53,3%)	1,58 [1,08; 6,37]
weiblich	10/16 (62,5%)	1,18 [1,05; NA]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	3/10 (30,0%)	6,37 [0,26; 6,37]
nein	15/21 (71,4%)	1,15 [1,05; 1,22]

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	8/11 (72,7%)	1,08 [0,30; 1,22]
≥1	10/20 (50,0%)	1,58 [1,15; 6,37]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	5/11 (45,5%)	1,22 [1,08; NA]
nicht-IgG	13/20 (65,0%)	1,22 [1,05; 6,37]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	5/11 (45,5%)	1,22 [1,08; NA]
Hochrisiko	11/15 (73,3%)	1,18 [0,95; 1,58]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: Region		
Andere	8/15 (53,3%)	1,35 [1,08; NA]
USA	10/16 (62,5%)	1,15 [0,95; 6,37]
Zeit bis zum ersten Ansprechen; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	4/11 (36,4%)	NA [0,92; NA]
≥Medianwert	11/17 (64,7%)	1,22 [1,08; 6,37]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	14/24 (58,3%)	1,22 [1,05; 2,04]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D; IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Dauer des Ansprechens**RP2D nicht-TCRDT vorthapiert**

Tabelle 4-212 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Dauer des Ansprechens* – *RP2D nicht-TCRDT vorthapiert*

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Dauer des Ansprechens		
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	93/210 (44,3%)	14,13 [10,61; NA]
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	46/111 (41,4%)	NA [10,15; NA]
weiblich	47/99 (47,5%)	13,37 [9,27; NA]
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	47/93 (50,5%)	10,84 [8,80; 20,17]
65 bis <75 Jahre	36/78 (46,2%)	13,34 [7,39; NA]
≥75 Jahre	10/39 (25,6%)	NA [19,78; NA]
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	26/48 (54,2%)	10,05 [3,91; NA]
≥4	67/162 (41,4%)	19,78 [12,45; NA]
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	19/32 (59,4%)	3,75 [2,56; NA]
nein	74/178 (41,6%)	19,78 [12,45; NA]
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	71/165 (43,0%)	13,37 [10,61; NA]
nein	22/45 (48,9%)	14,13 [7,39; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	26/56 (46,4%)	13,34 [7,39; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	67/154 (43,5%)	14,13 [10,71; NA]
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	36/80 (45,0%)	13,04 [9,27; NA]
≥1	57/130 (43,8%)	14,13 [10,15; NA]
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	41/107 (38,3%)	19,78 [12,45; NA]
nicht-IgG	52/103 (50,5%)	10,15 [7,16; NA]
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	43/102 (42,2%)	14,13 [10,15; NA]
Stadium II	25/68 (36,8%)	19,78 [10,84; NA]
Stadium III	25/39 (64,1%)	7,39 [3,58; 13,04]
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: R-ISS Stadium zu Baseline		
Stadium I	22/52 (42,3%)	20,17 [10,15; NA]
Stadium II	56/133 (42,1%)	19,78 [10,15; NA]
Stadium III	12/15 (80,0%)	3,84 [1,51; 7,39]
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	61/137 (44,5%)	19,78 [10,15; NA]
Hochrisiko	26/57 (45,6%)	13,37 [9,27; NA]
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	64/141 (45,4%)	14,13 [9,27; NA]
>30 bis <60	11/26 (42,3%)	13,37 [8,71; NA]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
≥60	15/36 (41,7%)	13,04 [8,31; NA]
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	10/25 (40,0%)	NA [4,17; NA]
nein	83/185 (44,9%)	13,37 [10,61; NA]
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: Region		
Andere	66/142 (46,5%)	13,34 [9,53; NA]
USA	25/64 (39,1%)	20,17 [10,71; NA]
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: Abstammung		
weiß	82/182 (45,1%)	13,37 [10,15; NA]
afroamerikanisch	6/18 (33,3%)	20,17 [8,08; NA]
andere	5/10 (50,0%)	13,04 [1,87; NA]
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	65/106 (61,3%)	9,49 [6,67; 13,34]
0,8 mg/kg	28/104 (26,9%)	NA [13,04; NA]
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	43/88 (48,9%)	12,68 [10,05; NA]
≥Medianwert	41/101 (40,6%)	NA [10,15; NA]
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	53/119 (44,5%)	14,13 [9,53; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert

Tabelle 4-213 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie		
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	157/288 (54,5%)	11,73 [9,82; 14,36]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	88/161 (54,7%)	11,37 [9,49; 14,19]
weiblich	69/127 (54,3%)	12,75 [8,74; 16,53]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	76/128 (59,4%)	11,27 [8,74; 14,19]
65 bis <75 Jahre	63/107 (58,9%)	10,02 [7,92; 14,55]
≥75 Jahre	18/53 (34,0%)	22,14 [11,73; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	36/58 (62,1%)	9,56 [7,13; 14,39]
≥4	121/230 (52,6%)	12,22 [9,96; 14,78]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	54/70 (77,1%)	5,26 [4,83; 6,70]
nein	103/218 (47,2%)	14,72 [12,29; 22,14]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	124/226 (54,9%)	11,73 [9,46; 14,39]
nein	33/62 (53,2%)	11,43 [8,77; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	52/85 (61,2%)	9,04 [6,54; 12,22]
>60 ml/min/1,73 m ²	105/203 (51,7%)	13,21 [10,84; 15,28]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	55/100 (55,0%)	12,35 [9,63; 18,14]
≥1	102/188 (54,3%)	11,37 [8,97; 14,72]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	76/153 (49,7%)	14,36 [11,04; 18,59]
nicht-IgG	81/135 (60,0%)	9,89 [8,54; 12,35]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	61/126 (48,4%)	14,19 [11,37; 22,83]
Stadium II	54/98 (55,1%)	11,04 [7,62; 16,53]
Stadium III	41/63 (65,1%)	7,92 [4,86; 11,27]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: R-ISS Stadium zu Baseline		
Stadium I	23/60 (38,3%)	22,83 [11,73; NA]
Stadium II	104/183 (56,8%)	11,37 [8,77; 14,55]
Stadium III	24/33 (72,7%)	4,86 [3,09; 6,74]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	93/182 (51,1%)	12,35 [10,74; 18,14]
Hochrisiko	44/78 (56,4%)	10,02 [7,13; 14,98]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	99/189 (52,4%)	11,73 [9,63; 14,98]
>30 bis <60	23/41 (56,1%)	11,20 [6,28; 16,53]
≥60	29/49 (59,2%)	13,21 [6,70; 16,30]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	21/38 (55,3%)	7,92 [6,44; NA]
nein	136/250 (54,4%)	11,73 [9,89; 14,72]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Region		
Andere	105/191 (55,0%)	11,43 [9,46; 14,39]
USA	50/92 (54,3%)	11,37 [7,82; 18,59]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Abstammung		
weiß	140/253 (55,3%)	11,27 [9,07; 14,19]
afroamerikanisch	10/21 (47,6%)	12,65 [7,62; NA]
andere	7/14 (50,0%)	18,14 [9,82; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	92/143 (64,3%)	9,66 [8,57; 12,75]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
0,8 mg/kg	65/145 (44,8%)	16,30 [11,20; 18,59]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	78/127 (61,4%)	9,96 [7,62; 12,35]
≥Medianwert	62/130 (47,7%)	14,36 [11,27; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	95/171 (55,6%)	11,27 [8,74; 14,19]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).		

RP2D TCRDT vorthherapiert

Tabelle 4-214 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D TCRDT vorthherapiert*

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie		
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	20/31 (64,5%)	6,47 [4,34; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	10/15 (66,7%)	5,39 [1,61; NA]
weiblich	10/16 (62,5%)	10,30 [3,48; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	7/10 (70,0%)	5,50 [1,25; NA]
nein	13/21 (61,9%)	7,16 [4,34; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	6/11 (54,5%)	13,60 [2,14; NA]
≥1	14/20 (70,0%)	5,93 [1,91; 12,45]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	8/11 (72,7%)	5,39 [1,25; NA]
nicht-IgG	12/20 (60,0%)	7,31 [3,48; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	8/11 (72,7%)	3,84 [1,61; NA]
Hochrisiko	10/15 (66,7%)	6,47 [1,25; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Region		
Andere	12/15 (80,0%)	5,58 [2,14; 8,15]
USA	8/16 (50,0%)	13,60 [1,91; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	8/11 (72,7%)	5,39 [1,61; NA]
≥Medianwert	12/17 (70,6%)	6,47 [2,14; 13,60]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	15/24 (62,5%)	6,37 [3,84; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D; IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – MRD-Negativitätsrate

RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert

Tabelle 4-215 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MRD-Negativitätsrate – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Datenschnitt: 17.01.2023	
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10 ⁻⁵	
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10 ⁻⁵ , Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	87/288 (30,2%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10 ⁻⁵ , Subgruppe: Geschlecht	
männlich	51/161 (31,7%)
weiblich	36/127 (28,3%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10 ⁻⁵ , Subgruppe: Alter	
<65 Jahre	34/128 (26,6%)
65 bis <75 Jahre	30/107 (28,0%)
≥75 Jahre	23/53 (43,4%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10 ⁻⁵ , Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	
<4	19/58 (32,8%)
≥4	68/230 (29,6%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10 ⁻⁵ , Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
ja	12/70 (17,1%)
nein	75/218 (34,4%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10 ⁻⁵ , Subgruppe: Vorherige ASCT	
ja	61/226 (27,0%)

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
nein	26/62 (41,9%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline	
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	22/85 (25,9%)
> 60 ml/min/1,73 m ²	65/203 (32,0%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	32/100 (32,0%)
≥ 1	55/188 (29,3%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	51/153 (33,3%)
nicht-IgG	36/135 (26,7%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	38/126 (30,2%)
Stadium II	34/98 (34,7%)
Stadium III	15/63 (23,8%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: R-ISS Stadium zu Baseline	
Stadium I	18/60 (30,0%)
Stadium II	62/183 (33,9%)
Stadium III	6/33 (18,2%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	50/182 (27,5%)
Hochrisiko	33/78 (42,3%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark	
≤ 30	57/189 (30,2%)
> 30 bis < 60	12/41 (29,3%)
≥ 60	17/49 (34,7%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie	
ja	8/38 (21,1%)
nein	79/250 (31,6%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: Region	
Andere	63/191 (33,0%)
USA	22/92 (23,9%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: Abstammung	
weiß	78/253 (30,8%)
afroamerikanisch	6/21 (28,6%)

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
andere	3/14 (21,4%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: Dosierungsschema	
0,4 mg/kg	44/143 (30,8%)
0,8 mg/kg	43/145 (29,7%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline	
<Medianwert	32/127 (25,2%)
$\geq$ Medianwert	55/130 (42,3%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität	
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	50/171 (29,2%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}	
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	60/288 (20,8%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Geschlecht	
männlich	37/161 (23,0%)
weiblich	23/127 (18,1%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Alter	
<65 Jahre	24/128 (18,8%)
65 bis <75 Jahre	21/107 (19,6%)
≥ 75 Jahre	15/53 (28,3%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	
<4	14/58 (24,1%)
≥ 4	46/230 (20,0%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
ja	6/70 (8,6%)
nein	54/218 (24,8%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Vorherige ASCT	
ja	44/226 (19,5%)
nein	16/62 (25,8%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline	
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	16/85 (18,8%)
> 60 ml/min/1,73 m ²	44/203 (21,7%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	22/100 (22,0%)

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
≥1	38/188 (20,2%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	36/153 (23,5%)
nicht-IgG	24/135 (17,8%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	27/126 (21,4%)
Stadium II	20/98 (20,4%)
Stadium III	13/63 (20,6%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: R-ISS Stadium zu Baseline	
Stadium I	12/60 (20,0%)
Stadium II	43/183 (23,5%)
Stadium III	4/33 (12,1%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	33/182 (18,1%)
Hochrisiko	26/78 (33,3%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark	
≤30	35/189 (18,5%)
>30 bis <60	11/41 (26,8%)
≥60	14/49 (28,6%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie	
ja	7/38 (18,4%)
nein	53/250 (21,2%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Region	
Andere	43/191 (22,5%)
USA	15/92 (16,3%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Abstammung	
weiß	54/253 (21,3%)
afroamerikanisch	4/21 (19,0%)
andere	2/14 (14,3%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Dosierungsschema	
0,4 mg/kg	30/143 (21,0%)
0,8 mg/kg	30/145 (20,7%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline	
<Medianwert	18/127 (14,2%)

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
≥Medianwert	42/130 (32,3%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline	
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	34/171 (19,9%)
a: Analyse-Population: ITT-Population Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).	

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – EQ-5D VAS

RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert

Tabelle 4-216 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt EQ-5D VAS – *Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte* – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte		
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	77/231 (33,3%)	NA [12,26; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	43/132 (32,6%)	NA [9,72; NA]
weiblich	34/99 (34,3%)	NA [8,02; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	34/97 (35,1%)	14,95 [9,20; NA]
65 bis <75 Jahre	26/88 (29,5%)	NA [10,71; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
≥75 Jahre	17/46 (37,0%)	16,23 [4,89; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	20/44 (45,5%)	5,85 [4,89; NA]
≥4	57/187 (30,5%)	NA [12,62; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	11/50 (22,0%)	NA [NA; NA]
nein	66/181 (36,5%)	16,23 [9,72; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	59/180 (32,8%)	NA [10,71; NA]
nein	18/51 (35,3%)	16,23 [5,78; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	27/69 (39,1%)	12,26 [4,89; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	50/162 (30,9%)	NA [12,62; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	18/71 (25,4%)	NA [14,95; NA]
≥1	59/160 (36,9%)	12,62 [6,24; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	43/132 (32,6%)	NA [12,26; NA]
nicht-IgG	34/99 (34,3%)	NA [8,02; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	23/98 (23,5%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Stadium II	36/81 (44,4%)	9,56 [3,94; NA]
Stadium III	18/52 (34,6%)	14,95 [2,53; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	47/136 (34,6%)	16,23 [9,72; NA]
Hochrisiko	22/71 (31,0%)	NA [7,88; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	46/151 (30,5%)	NA [12,26; NA]
>30 bis <60	12/33 (36,4%)	12,62 [5,78; NA]
≥60	18/41 (43,9%)	8,41 [3,94; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	12/33 (36,4%)	NA [2,27; NA]
nein	65/198 (32,8%)	NA [12,26; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	62/177 (35,0%)	14,95 [9,56; NA]
USA	14/49 (28,6%)	NA [16,23; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	48/122 (39,3%)	14,95 [5,75; NA]
0,8 mg/kg	29/109 (26,6%)	NA [10,71; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	22/85 (25,9%)	NA [14,95; NA]
≥Medianwert	49/126 (38,9%)	12,62 [8,02; NA]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	39/136 (28,7%)	NA [12,26; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale; GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).		

Tabelle 4-217 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte		
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	68/231 (29,4%)	NA [18,27; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	37/132 (28,0%)	NA [NA; NA]
weiblich	31/99 (31,3%)	NA [12,91; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	28/97 (28,9%)	NA [12,91; NA]
65 bis <75 Jahre	30/88 (34,1%)	18,27 [9,69; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
≥75 Jahre	10/46 (21,7%)	NA [NA; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	11/44 (25,0%)	NA [NA; NA]
≥4	57/187 (30,5%)	NA [16,33; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	13/50 (26,0%)	NA [2,63; NA]
nein	55/181 (30,4%)	NA [18,27; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	57/180 (31,7%)	NA [16,33; NA]
nein	11/51 (21,6%)	NA [12,91; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	21/69 (30,4%)	NA [9,40; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	47/162 (29,0%)	NA [16,33; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	25/71 (35,2%)	NA [6,37; NA]
≥1	43/160 (26,9%)	NA [16,33; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	38/132 (28,8%)	NA [16,33; NA]
nicht-IgG	30/99 (30,3%)	NA [NA; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	37/98 (37,8%)	18,27 [8,67; NA]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Stadium II	16/81 (19,8%)	NA [NA; NA]
Stadium III	15/52 (28,8%)	NA [9,40; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	41/136 (30,1%)	NA [18,27; NA]
Hochrisiko	20/71 (28,2%)	NA [16,33; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤ 30	43/151 (28,5%)	NA [NA; NA]
>30 bis <60	9/33 (27,3%)	NA [3,91; NA]
≥ 60	13/41 (31,7%)	18,27 [9,69; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	9/33 (27,3%)	NA [9,69; NA]
nein	59/198 (29,8%)	NA [16,33; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	48/177 (27,1%)	NA [NA; NA]
USA	17/49 (34,7%)	18,27 [7,85; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	37/122 (30,3%)	NA [18,27; NA]
0,8 mg/kg	31/109 (28,4%)	NA [12,91; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	24/85 (28,2%)	NA [18,27; NA]
$\geq$ Medianwert	36/126 (28,6%)	NA [16,33; NA]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	38/136 (27,9%)	NA [16,33; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale; GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: berarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert

Tabelle 4-218 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Fatigue – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte		
Fatigue – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	141/231 (61,0%)	3,15 [2,10; 5,75]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	73/132 (55,3%)	5,49 [2,07; 7,62]
weiblich	68/99 (68,7%)	2,56 [2,04; 4,14]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	57/97 (58,8%)	4,11 [2,14; 7,66]
65 bis <75 Jahre	54/88 (61,4%)	2,33 [1,94; 5,75]
≥75 Jahre	30/46 (65,2%)	2,33 [1,97; 5,91]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	30/44 (68,2%)	2,33 [1,94; 5,75]
≥4	111/187 (59,4%)	3,91 [2,10; 5,91]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	26/50 (52,0%)	4,07 [1,87; 10,94]
nein	115/181 (63,5%)	2,56 [2,10; 5,75]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	108/180 (60,0%)	3,91 [2,10; 6,08]
nein	33/51 (64,7%)	2,33 [0,49; 5,75]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	42/69 (60,9%)	2,07 [0,33; 5,75]
>60 ml/min/1,73 m ²	99/162 (61,1%)	4,14 [2,23; 6,28]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	45/71 (63,4%)	4,63 [2,14; 8,02]
≥1	96/160 (60,0%)	2,33 [2,07; 5,75]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	75/132 (56,8%)	3,02 [2,07; 7,62]
nicht-IgG	66/99 (66,7%)	3,15 [2,07; 5,82]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	60/98 (61,2%)	5,98 [3,02; 8,44]
Stadium II	52/81 (64,2%)	2,10 [0,39; 5,75]
Stadium III	29/52 (55,8%)	2,07 [0,33; 3,02]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	82/136 (60,3%)	3,02 [2,07; 5,82]
Hochrisiko	45/71 (63,4%)	4,07 [2,10; 6,28]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	93/151 (61,6%)	4,63 [2,56; 7,52]
>30 bis <60	19/33 (57,6%)	2,27 [0,49; 5,98]
≥60	25/41 (61,0%)	2,04 [0,33; 5,78]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	16/33 (48,5%)	4,07 [1,68; NA]
nein	125/198 (63,1%)	3,02 [2,10; 5,75]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	108/177 (61,0%)	3,91 [2,23; 5,78]
USA	30/49 (61,2%)	2,14 [0,26; 7,69]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	76/122 (62,3%)	2,27 [2,04; 5,82]
0,8 mg/kg	65/109 (59,6%)	3,91 [2,33; 6,08]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	51/85 (60,0%)	4,07 [2,04; 7,49]
≥Medianwert	79/126 (62,7%)	2,56 [2,07; 5,82]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	80/136 (58,8%)	3,91 [2,23; 6,08]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	40/231 (17,3%)	NA [NA; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	19/132 (14,4%)	NA [NA; NA]
weiblich	21/99 (21,2%)	NA [NA; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	17/97 (17,5%)	NA [NA; NA]
65 bis <75 Jahre	14/88 (15,9%)	NA [NA; NA]
≥75 Jahre	9/46 (19,6%)	NA [NA; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]
≥4	30/187 (16,0%)	NA [NA; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	11/50 (22,0%)	NA [NA; NA]
nein	29/181 (16,0%)	NA [NA; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	30/180 (16,7%)	NA [NA; NA]
nein	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	14/69 (20,3%)	NA [NA; NA]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
>60 ml/min/1,73 m ²	26/162 (16,0%)	NA [NA; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	11/71 (15,5%)	NA [NA; NA]
≥1	29/160 (18,1%)	NA [NA; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	16/132 (12,1%)	NA [NA; NA]
nicht-IgG	24/99 (24,2%)	NA [NA; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	14/98 (14,3%)	NA [NA; NA]
Stadium II	15/81 (18,5%)	NA [NA; NA]
Stadium III	11/52 (21,2%)	NA [NA; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	22/136 (16,2%)	NA [NA; NA]
Hochrisiko	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	27/151 (17,9%)	NA [NA; NA]
>30 bis <60	4/33 (12,1%)	NA [NA; NA]
≥60	6/41 (14,6%)	NA [NA; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	10/33 (30,3%)	NA [4,04; NA]
nein	30/198 (15,2%)	NA [NA; NA]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	29/177 (16,4%)	NA [NA; NA]
USA	11/49 (22,4%)	NA [NA; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	22/122 (18,0%)	NA [NA; NA]
0,8 mg/kg	18/109 (16,5%)	NA [NA; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	14/85 (16,5%)	NA [NA; NA]
$\geq$ Medianwert	20/126 (15,9%)	NA [NA; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	23/136 (16,9%)	NA
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte		
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	137/231 (59,3%)	2,79 [2,14; 4,14]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	71/132 (53,8%)	3,98 [2,17; 6,57]
weiblich	66/99 (66,7%)	2,23 [2,07; 3,91]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	60/97 (61,9%)	2,79 [2,10; 4,24]
65 bis <75 Jahre	48/88 (54,5%)	3,88 [2,10; 11,27]
≥ 75 Jahre	29/46 (63,0%)	2,17 [0,36; 7,59]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	28/44 (63,6%)	3,88 [2,10; 7,66]
≥ 4	109/187 (58,3%)	2,69 [2,10; 4,14]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	26/50 (52,0%)	2,69 [2,07; 7,85]
nein	111/181 (61,3%)	3,78 [2,14; 4,17]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	106/180 (58,9%)	3,88 [2,17; 4,80]
nein	31/51 (60,8%)	2,17 [0,36; 4,89]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	47/69 (68,1%)	2,14 [2,07; 3,91]
> 60 ml/min/1,73 m ²	90/162 (55,6%)	3,94 [2,23; 7,66]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	37/71 (52,1%)	4,80 [2,56; NA]
≥ 1	100/160 (62,5%)	2,17 [2,07; 3,91]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	75/132 (56,8%)	3,88 [2,10; 4,63]
nicht-IgG	62/99 (62,6%)	2,79 [2,10; 5,72]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	61/98 (62,2%)	3,88 [2,17; 5,72]
Stadium II	50/81 (61,7%)	2,56 [2,04; 4,24]
Stadium III	26/52 (50,0%)	2,20 [2,04; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	82/136 (60,3%)	2,50 [2,07; 4,17]
Hochrisiko	40/71 (56,3%)	4,63 [2,14; 11,56]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤ 30	91/151 (60,3%)	3,78 [2,17; 5,72]
>30 bis <60	17/33 (51,5%)	2,76 [0,26; NA]
≥ 60	24/41 (58,5%)	2,56 [0,36; 7,85]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	16/33 (48,5%)	2,23 [1,97; NA]
nein	121/198 (61,1%)	3,78 [2,14; 4,17]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	109/177 (61,6%)	2,50 [2,10; 3,94]
USA	27/49 (55,1%)	4,04 [2,10; 12,12]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	79/122 (64,8%)	2,10 [2,04; 3,88]
0,8 mg/kg	58/109 (53,2%)	4,14 [2,56; 7,85]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	53/85 (62,4%)	2,76 [2,07; 4,14]
$\geq$ Medianwert	76/126 (60,3%)	2,79 [2,10; 5,78]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	78/136 (57,4%)	3,91 [2,14; 4,63]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	77/231 (33,3%)	NA [18,63; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	47/132 (35,6%)	18,63 [8,41; NA]
weiblich	30/99 (30,3%)	NA [NA; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	31/97 (32,0%)	NA [7,59; NA]
65 bis <75 Jahre	30/88 (34,1%)	18,63 [9,69; NA]
≥75 Jahre	16/46 (34,8%)	NA [2,17; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	15/44 (34,1%)	NA [3,98; NA]
≥4	62/187 (33,2%)	NA [18,63; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]
nein	68/181 (37,6%)	18,63 [9,69; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	59/180 (32,8%)	NA [18,63; NA]
nein	18/51 (35,3%)	NA [3,94; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	23/69 (33,3%)	NA [3,94; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	54/162 (33,3%)	18,63 [18,63; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	25/71 (35,2%)	NA [3,91; NA]
≥1	52/160 (32,5%)	18,63 [10,25; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	43/132 (32,6%)	18,63 [10,25; NA]
nicht-IgG	34/99 (34,3%)	NA [4,57; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	29/98 (29,6%)	NA [18,63; NA]
Stadium II	25/81 (30,9%)	NA [9,69; NA]
Stadium III	23/52 (44,2%)	3,91 [2,10; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	52/136 (38,2%)	18,63 [5,82; NA]
Hochrisiko	14/71 (19,7%)	NA [NA; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	48/151 (31,8%)	NA [18,63; NA]
>30 bis <60	8/33 (24,2%)	NA [9,69; NA]
≥60	17/41 (41,5%)	NA [2,53; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	9/33 (27,3%)	NA [4,21; NA]
nein	68/198 (34,3%)	18,63 [18,63; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	55/177 (31,1%)	NA [18,63; NA]
USA	21/49 (42,9%)	10,25 [2,14; NA]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	44/122 (36,1%)	18,63 [9,69; NA]
0,8 mg/kg	33/109 (30,3%)	NA [NA; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	22/85 (25,9%)	NA [NA; NA]
≥Medianwert	46/126 (36,5%)	18,63 [8,41; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	44/136 (32,4%)	NA [10,25; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	86/231 (37,2%)	20,30 [8,87; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	47/132 (35,6%)	20,30 [10,32; NA]
weiblich	39/99 (39,4%)	NA [5,82; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	34/97 (35,1%)	NA [6,57; NA]
65 bis <75 Jahre	33/88 (37,5%)	NA [5,82; NA]
≥75 Jahre	19/46 (41,3%)	20,30 [4,17; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	18/44 (40,9%)	NA [4,21; NA]
≥4	68/187 (36,4%)	20,30 [8,87; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	18/50 (36,0%)	8,80 [4,17; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
nein	68/181 (37,6%)	20,30 [10,32; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	74/180 (41,1%)	10,94 [6,57; NA]
nein	12/51 (23,5%)	NA [NA; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	24/69 (34,8%)	NA [4,21; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	62/162 (38,3%)	20,30 [8,80; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	26/71 (36,6%)	20,30 [7,59; NA]
≥1	60/160 (37,5%)	NA [7,69; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	46/132 (34,8%)	NA [8,80; NA]
nicht-IgG	40/99 (40,4%)	20,30 [4,21; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	36/98 (36,7%)	20,30 [10,32; NA]
Stadium II	33/81 (40,7%)	10,48 [3,94; NA]
Stadium III	17/52 (32,7%)	NA [3,98; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	50/136 (36,8%)	20,30 [8,87; NA]
Hochrisiko	28/71 (39,4%)	10,48 [4,21; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	59/151 (39,1%)	20,30 [7,69; NA]
>30 bis <60	12/33 (36,4%)	NA [2,76; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
≥60	12/41 (29,3%)	NA [7,59; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	12/33 (36,4%)	20,30 [4,21; NA]
nein	74/198 (37,4%)	NA [8,80; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	66/177 (37,3%)	20,30 [7,66; NA]
USA	20/49 (40,8%)	10,94 [4,11; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	44/122 (36,1%)	20,30 [8,87; NA]
0,8 mg/kg	42/109 (38,5%)	NA [4,43; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	26/85 (30,6%)	20,30 [NA; NA]
≥Medianwert	53/126 (42,1%)	10,94 [5,75; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	53/136 (39,0%)	20,30 [7,59; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	62/231 (26,8%)	NA [NA; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	34/132 (25,8%)	NA [NA; NA]
weiblich	28/99 (28,3%)	NA [15,41; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	24/97 (24,7%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
65 bis <75 Jahre	23/88 (26,1%)	NA [15,41; NA]
≥75 Jahre	15/46 (32,6%)	NA [10,15; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	15/44 (34,1%)	NA [8,61; NA]
≥4	47/187 (25,1%)	NA [NA; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	15/50 (30,0%)	NA [4,37; NA]
nein	47/181 (26,0%)	NA [NA; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	46/180 (25,6%)	NA [NA; NA]
nein	16/51 (31,4%)	13,04 [11,60; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	18/69 (26,1%)	NA [13,04; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	44/162 (27,2%)	NA [NA; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	16/71 (22,5%)	NA [NA; NA]
≥1	46/160 (28,7%)	NA [13,04; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	32/132 (24,2%)	NA [NA; NA]
nicht-IgG	30/99 (30,3%)	NA [15,41; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	21/98 (21,4%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Stadium II	24/81 (29,6%)	NA [13,04; NA]
Stadium III	17/52 (32,7%)	12,26 [6,21; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	42/136 (30,9%)	NA [NA; NA]
Hochrisiko	14/71 (19,7%)	NA [13,04; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤ 30	41/151 (27,2%)	NA [15,41; NA]
>30 bis <60	7/33 (21,2%)	NA [NA; NA]
≥ 60	12/41 (29,3%)	NA [5,88; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	11/33 (33,3%)	15,41 [5,88; NA]
nein	51/198 (25,8%)	NA [NA; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	47/177 (26,6%)	NA [NA; NA]
USA	13/49 (26,5%)	NA [10,25; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	34/122 (27,9%)	NA [NA; NA]
0,8 mg/kg	28/109 (25,7%)	NA [NA; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	21/85 (24,7%)	NA [15,41; NA]
$\geq$ Medianwert	36/126 (28,6%)	NA [NA; NA]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	35/136 (25,7%)	NA [15,41; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	50/231 (21,6%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	32/132 (24,2%)	NA [NA; NA]
weiblich	18/99 (18,2%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	18/97 (18,6%)	NA [NA; NA]
65 bis <75 Jahre	23/88 (26,1%)	NA [NA; NA]
≥75 Jahre	9/46 (19,6%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	11/44 (25,0%)	NA [NA; NA]
≥4	39/187 (20,9%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]
nein	43/181 (23,8%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	39/180 (21,7%)	NA [NA; NA]
nein	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	15/69 (21,7%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
>60 ml/min/1,73 m ²	35/162 (21,6%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	15/71 (21,1%)	NA [NA; NA]
≥1	35/160 (21,9%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	24/132 (18,2%)	NA [NA; NA]
nicht-IgG	26/99 (26,3%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	22/98 (22,4%)	NA [NA; NA]
Stadium II	16/81 (19,8%)	NA [NA; NA]
Stadium III	12/52 (23,1%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	33/136 (24,3%)	NA [NA; NA]
Hochrisiko	13/71 (18,3%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	38/151 (25,2%)	NA [NA; NA]
>30 bis <60	5/33 (15,2%)	NA [NA; NA]
≥60	5/41 (12,2%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	11/33 (33,3%)	NA [3,94; NA]
nein	39/198 (19,7%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	37/177 (20,9%)	NA [NA; NA]
USA	12/49 (24,5%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	29/122 (23,8%)	NA [NA; NA]
0,8 mg/kg	21/109 (19,3%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	17/85 (20,0%)	NA [NA; NA]
≥Medianwert	31/126 (24,6%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	31/136 (22,8%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	68/231 (29,4%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	40/132 (30,3%)	NA [NA; NA]
weiblich	28/99 (28,3%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	27/97 (27,8%)	NA [NA; NA]
65 bis <75 Jahre	26/88 (29,5%)	NA [NA; NA]
≥75 Jahre	15/46 (32,6%)	NA [3,94; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	13/44 (29,5%)	NA [7,66; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
≥4	55/187 (29,4%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	15/50 (30,0%)	NA [4,37; NA]
nein	53/181 (29,3%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	55/180 (30,6%)	NA [NA; NA]
nein	13/51 (25,5%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	23/69 (33,3%)	NA [7,66; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	45/162 (27,8%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	21/71 (29,6%)	NA [NA; NA]
≥1	47/160 (29,4%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	40/132 (30,3%)	NA [NA; NA]
nicht-IgG	28/99 (28,3%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	25/98 (25,5%)	NA [NA; NA]
Stadium II	26/81 (32,1%)	NA [13,11; NA]
Stadium III	17/52 (32,7%)	NA [2,53; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	39/136 (28,7%)	NA [NA; NA]
Hochrisiko	21/71 (29,6%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤ 30	43/151 (28,5%)	NA [NA; NA]
>30 bis <60	8/33 (24,2%)	NA [6,21; NA]
≥ 60	14/41 (34,1%)	NA [3,91; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	7/33 (21,2%)	NA [NA; NA]
nein	61/198 (30,8%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	51/177 (28,8%)	NA [NA; NA]
USA	17/49 (34,7%)	NA [2,10; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	31/122 (25,4%)	NA [NA; NA]
0,8 mg/kg	37/109 (33,9%)	NA [6,24; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	20/85 (23,5%)	NA [NA; NA]
$\geq$ Medianwert	42/126 (33,3%)	NA [13,11; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	42/136 (30,9%)	NA [NA; NA]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; MCID: Minimal Clinically Important Difference; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).		

Tabelle 4-219 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vortherapiert*

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	144/231 (62,3%)	2,53 [2,14; 4,21]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	83/132 (62,9%)	2,23 [2,07; 4,07]
weiblich	61/99 (61,6%)	2,53 [2,10; 7,59]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	57/97 (58,8%)	2,23 [0,53; 7,59]
65 bis <75 Jahre	60/88 (68,2%)	2,17 [2,04; 3,91]
≥75 Jahre	27/46 (58,7%)	5,75 [2,10; 9,92]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	27/44 (61,4%)	2,76 [0,30; 10,35]
≥4	117/187 (62,6%)	2,53 [2,10; 4,07]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	27/50 (54,0%)	2,17 [0,46; 10,35]
nein	117/181 (64,6%)	2,79 [2,14; 4,89]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	113/180 (62,8%)	2,23 [2,07; 4,04]
nein	31/51 (60,8%)	4,07 [2,14; 6,04]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	44/69 (63,8%)	2,14 [2,04; 4,89]
>60 ml/min/1,73 m ²	100/162 (61,7%)	3,15 [2,14; 5,58]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	49/71 (69,0%)	2,20 [2,04; 10,35]
≥1	95/160 (59,4%)	3,15 [2,10; 4,89]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	82/132 (62,1%)	2,79 [2,10; 4,89]
nicht-IgG	62/99 (62,6%)	2,33 [2,07; 9,43]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	69/98 (70,4%)	2,14 [2,04; 3,98]
Stadium II	50/81 (61,7%)	2,33 [2,10; 8,87]
Stadium III	25/52 (48,1%)	7,59 [2,10; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	86/136 (63,2%)	3,94 [2,10; 8,87]
Hochrisiko	47/71 (66,2%)	2,14 [2,00; 3,15]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	98/151 (64,9%)	2,20 [2,10; 3,98]
>30 bis <60	17/33 (51,5%)	9,43 [0,36; NA]
≥60	26/41 (63,4%)	2,79 [0,33; 8,31]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	20/33 (60,6%)	2,20 [0,33; 10,64]
nein	124/198 (62,6%)	2,79 [2,14; 4,89]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	109/177 (61,6%)	2,33 [2,10; 5,58]
USA	30/49 (61,2%)	3,91 [2,04; 7,59]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	77/122 (63,1%)	2,53 [2,07; 5,75]
0,8 mg/kg	67/109 (61,5%)	2,33 [2,14; 4,89]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	50/85 (58,8%)	3,94 [2,14; 8,87]
≥Medianwert	82/126 (65,1%)	2,23 [2,07; 4,04]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	83/136 (61,0%)	2,33 [2,07; 4,07]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	101/231 (43,7%)	10,12 [7,56; 15,31]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	51/132 (38,6%)	11,27 [8,31; NA]
weiblich	50/99 (50,5%)	7,36 [4,04; 15,21]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	42/97 (43,3%)	15,21 [3,94; 17,08]
65 bis <75 Jahre	45/88 (51,1%)	9,33 [4,04; 11,73]
≥75 Jahre	14/46 (30,4%)	NA [9,33; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	22/44 (50,0%)	5,78 [3,02; NA]
≥4	79/187 (42,2%)	11,27 [8,31; 16,16]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	15/50 (30,0%)	NA [2,56; NA]
nein	86/181 (47,5%)	10,12 [7,56; 15,31]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	81/180 (45,0%)	9,43 [5,82; 15,31]
nein	20/51 (39,2%)	15,21 [3,88; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	34/69 (49,3%)	5,75 [2,20; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	67/162 (41,4%)	13,96 [9,33; 17,08]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	29/71 (40,8%)	16,16 [5,85; NA]
≥1	72/160 (45,0%)	9,43 [5,78; 15,21]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	58/132 (43,9%)	11,27 [5,85; 16,16]
nicht-IgG	43/99 (43,4%)	9,36 [4,40; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	46/98 (46,9%)	13,96 [8,31; 16,16]
Stadium II	36/81 (44,4%)	9,33 [3,91; NA]
Stadium III	19/52 (36,5%)	8,31 [4,40; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	62/136 (45,6%)	10,41 [5,85; 17,08]
Hochrisiko	30/71 (42,3%)	9,36 [5,75; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	72/151 (47,7%)	9,36 [4,04; 13,96]
>30 bis <60	12/33 (36,4%)	17,08 [3,91; NA]
≥60	14/41 (34,1%)	15,31 [5,78; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	9/33 (27,3%)	NA [9,33; NA]
nein	92/198 (46,5%)	9,43 [5,78; 15,21]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	79/177 (44,6%)	9,56 [5,82; 16,16]
USA	20/49 (40,8%)	13,96 [5,78; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	61/122 (50,0%)	9,43 [4,04; 15,21]
0,8 mg/kg	40/109 (36,7%)	NA [7,56; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	33/85 (38,8%)	15,31 [4,60; NA]
$\geq$ Medianwert	62/126 (49,2%)	9,43 [5,78; 13,96]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	54/136 (39,7%)	11,27 [9,33; 18,04]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte		
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	119/231 (51,5%)	5,82 [3,91; 9,63]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	71/132 (53,8%)	5,75 [2,33; 9,63]
weiblich	48/99 (48,5%)	7,95 [3,35; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	50/97 (51,5%)	5,75 [2,23; 9,96]
65 bis <75 Jahre	52/88 (59,1%)	3,91 [2,07; 7,95]
≥ 75 Jahre	17/46 (37,0%)	NA [8,05; NA]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	22/44 (50,0%)	9,63 [4,60; 16,20]
≥4	97/187 (51,9%)	5,65 [2,33; 9,33]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	23/50 (46,0%)	7,52 [2,10; NA]
nein	96/181 (53,0%)	5,75 [3,91; 9,69]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	94/180 (52,2%)	6,47 [2,50; 9,69]
nein	25/51 (49,0%)	5,82 [2,69; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	35/69 (50,7%)	5,75 [2,14; 13,83]
>60 ml/min/1,73 m ²	84/162 (51,9%)	5,82 [3,35; 9,69]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	45/71 (63,4%)	3,91 [0,49; 9,46]
≥1	74/160 (46,3%)	7,56 [4,07; 16,33]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	65/132 (49,2%)	5,82 [3,98; 10,15]
nicht-IgG	54/99 (54,5%)	5,75 [2,23; 9,92]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	58/98 (59,2%)	6,47 [2,23; 9,69]
Stadium II	38/81 (46,9%)	5,75 [2,33; NA]
Stadium III	23/52 (44,2%)	5,75 [2,50; NA]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	70/136 (51,5%)	5,75 [2,33; 10,15]
Hochrisiko	39/71 (54,9%)	5,82 [2,33; 9,96]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	80/151 (53,0%)	6,47 [2,69; 9,63]
>30 bis <60	14/33 (42,4%)	8,25 [2,14; NA]
≥60	22/41 (53,7%)	4,04 [2,04; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	17/33 (51,5%)	2,33 [0,36; NA]
nein	102/198 (51,5%)	6,47 [3,98; 9,92]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	87/177 (49,2%)	7,56 [4,04; 13,83]
USA	29/49 (59,2%)	3,35 [1,41; 8,05]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	63/122 (51,6%)	7,42 [2,69; 16,20]
0,8 mg/kg	56/109 (51,4%)	5,82 [2,33; 9,96]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	47/85 (55,3%)	3,38 [2,14; 9,63]
≥Medianwert	64/126 (50,8%)	6,47 [4,04; 13,83]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	77/136 (56,6%)	2,69 [2,14; 7,42]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	84/231 (36,4%)	18,53 [11,96; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	45/132 (34,1%)	20,30 [11,96; NA]
weiblich	39/99 (39,4%)	15,38 [6,96; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	40/97 (41,2%)	16,20 [5,82; NA]
65 bis <75 Jahre	30/88 (34,1%)	18,53 [11,96; NA]
≥75 Jahre	14/46 (30,4%)	20,30 [8,87; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	17/44 (38,6%)	16,20 [3,88; NA]
≥4	67/187 (35,8%)	18,53 [11,96; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	20/50 (40,0%)	6,01 [2,30; NA]
nein	64/181 (35,4%)	20,30 [15,38; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	72/180 (40,0%)	16,20 [8,12; NA]
nein	12/51 (23,5%)	NA [11,96; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	24/69 (34,8%)	NA [4,21; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	60/162 (37,0%)	18,53 [10,74; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	24/71 (33,8%)	18,53 [16,20; NA]
≥1	60/160 (37,5%)	15,38 [8,12; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	48/132 (36,4%)	NA [7,85; NA]
nicht-IgG	36/99 (36,4%)	18,53 [9,20; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	40/98 (40,8%)	20,30 [7,69; NA]
Stadium II	28/81 (34,6%)	18,53 [8,38; NA]
Stadium III	16/52 (30,8%)	NA [2,50; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	58/136 (42,6%)	18,53 [5,82; NA]
Hochrisiko	21/71 (29,6%)	NA [10,74; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	62/151 (41,1%)	16,20 [6,96; NA]
>30 bis <60	6/33 (18,2%)	NA [15,38; NA]
≥60	13/41 (31,7%)	NA [7,85; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	14/33 (42,4%)	20,30 [2,04; NA]
nein	70/198 (35,4%)	18,53 [15,38; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	66/177 (37,3%)	18,53 [11,96; NA]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
USA	15/49 (30,6%)	NA [8,12; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	52/122 (42,6%)	16,20 [6,31; NA]
0,8 mg/kg	32/109 (29,4%)	NA [NA; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	33/85 (38,8%)	16,20 [6,96; 20,30]
≥Medianwert	46/126 (36,5%)	NA [10,74; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	45/136 (33,1%)	20,30 [18,53; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	116/231 (50,2%)	7,56 [2,79; 10,64]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	69/132 (52,3%)	6,14 [2,10; 9,69]
weiblich	47/99 (47,5%)	8,67 [2,50; 16,53]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	60/97 (61,9%)	2,10 [0,36; 5,75]
65 bis <75 Jahre	40/88 (45,5%)	8,67 [3,88; NA]
≥75 Jahre	16/46 (34,8%)	NA [5,82; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	23/44 (52,3%)	5,75 [0,30; NA]
≥4	93/187 (49,7%)	7,59 [2,79; 10,94]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	19/50 (38,0%)	6,01 [2,10; NA]
nein	97/181 (53,6%)	7,56 [2,69; 10,64]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	93/180 (51,7%)	6,14 [2,69; 9,69]
nein	23/51 (45,1%)	7,56 [0,33; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	34/69 (49,3%)	7,56 [2,10; 15,64]
>60 ml/min/1,73 m ²	82/162 (50,6%)	6,14 [2,69; 10,64]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	35/71 (49,3%)	8,67 [2,14; NA]
≥1	81/160 (50,6%)	6,14 [2,69; 9,69]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	62/132 (47,0%)	7,56 [2,79; NA]
nicht-IgG	54/99 (54,5%)	5,75 [2,14; 11,43]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	57/98 (58,2%)	3,88 [0,56; 8,67]
Stadium II	37/81 (45,7%)	9,69 [3,91; 16,53]
Stadium III	22/52 (42,3%)	7,56 [2,10; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	71/136 (52,2%)	7,59 [2,33; 10,94]
Hochrisiko	35/71 (49,3%)	6,01 [2,10; NA]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤ 30	79/151 (52,3%)	6,14 [2,69; 10,64]
>30 bis <60	12/33 (36,4%)	11,43 [5,82; NA]
≥ 60	24/41 (58,5%)	2,10 [0,26; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	15/33 (45,5%)	10,64 [0,33; NA]
nein	101/198 (51,0%)	7,56 [2,69; 9,69]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	89/177 (50,3%)	7,59 [3,38; 10,64]
USA	23/49 (46,9%)	6,14 [0,39; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	68/122 (55,7%)	6,14 [2,10; 9,46]
0,8 mg/kg	48/109 (44,0%)	9,56 [2,33; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	45/85 (52,9%)	5,82 [2,10; 9,69]
$\geq$ Medianwert	64/126 (50,8%)	7,62 [2,50; 15,90]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	63/136 (46,3%)	9,56 [3,38; 13,01]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte		
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	158/231 (68,4%)	2,10 [2,04; 2,17]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	90/132 (68,2%)	2,07 [1,97; 2,23]
weiblich	68/99 (68,7%)	2,10 [2,04; 2,30]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	65/97 (67,0%)	2,10 [0,53; 2,23]
65 bis <75 Jahre	62/88 (70,5%)	2,07 [1,94; 2,30]
≥75 Jahre	31/46 (67,4%)	2,14 [2,04; 5,78]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	28/44 (63,6%)	2,10 [0,36; 6,24]
≥4	130/187 (69,5%)	2,10 [2,04; 2,20]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	28/50 (56,0%)	2,17 [0,53; 5,78]
nein	130/181 (71,8%)	2,10 [2,04; 2,17]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	122/180 (67,8%)	2,10 [2,04; 2,17]
nein	36/51 (70,6%)	2,14 [0,36; 2,69]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	52/69 (75,4%)	2,07 [0,33; 2,17]
>60 ml/min/1,73 m ²	106/162 (65,4%)	2,10 [2,04; 2,33]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	54/71 (76,1%)	2,07 [0,49; 2,23]
≥1	104/160 (65,0%)	2,10 [2,04; 2,27]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	85/132 (64,4%)	2,17 [2,04; 3,02]
nicht-IgG	73/99 (73,7%)	2,07 [0,56; 2,14]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	74/98 (75,5%)	2,07 [1,97; 2,17]
Stadium II	56/81 (69,1%)	2,07 [0,53; 2,23]
Stadium III	28/52 (53,8%)	2,53 [2,04; 5,78]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	96/136 (70,6%)	2,10 [1,97; 2,23]
Hochrisiko	46/71 (64,8%)	2,10 [0,53; 2,50]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	109/151 (72,2%)	2,10 [2,04; 2,20]
>30 bis <60	19/33 (57,6%)	2,27 [0,30; 7,72]
≥60	27/41 (65,9%)	2,04 [0,33; 4,04]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	22/33 (66,7%)	2,14 [0,53; 4,14]
nein	136/198 (68,7%)	2,10 [2,04; 2,17]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	120/177 (67,8%)	2,10 [2,04; 2,20]
USA	33/49 (67,3%)	2,10 [0,39; 5,78]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	85/122 (69,7%)	2,07 [2,04; 2,14]
0,8 mg/kg	73/109 (67,0%)	2,17 [1,25; 2,33]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	55/85 (64,7%)	2,10 [1,97; 2,30]
$\geq$ Medianwert	92/126 (73,0%)	2,07 [1,25; 2,23]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	91/136 (66,9%)	2,10 [2,04; 2,33]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte		
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	101/231 (43,7%)	9,43 [5,75; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	51/132 (38,6%)	NA [6,01; NA]
weiblich	50/99 (50,5%)	6,24 [3,91; 13,96]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	38/97 (39,2%)	12,26 [5,65; NA]
65 bis <75 Jahre	46/88 (52,3%)	4,86 [2,14; 9,43]
≥ 75 Jahre	17/46 (37,0%)	NA [3,02; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	22/44 (50,0%)	5,75 [0,53; NA]
≥ 4	79/187 (42,2%)	11,30 [5,75; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	23/50 (46,0%)	2,73 [0,85; NA]
nein	78/181 (43,1%)	12,26 [6,24; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	78/180 (43,3%)	11,30 [5,75; NA]
nein	23/51 (45,1%)	9,36 [2,79; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	31/69 (44,9%)	9,43 [4,21; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	70/162 (43,2%)	12,26 [4,86; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	29/71 (40,8%)	18,53 [5,75; NA]
≥1	72/160 (45,0%)	8,97 [4,21; 13,96]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	66/132 (50,0%)	4,40 [3,02; 12,26]
nicht-IgG	35/99 (35,4%)	18,53 [9,43; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	43/98 (43,9%)	13,96 [6,70; NA]
Stadium II	38/81 (46,9%)	7,82 [3,88; 18,53]
Stadium III	20/52 (38,5%)	5,65 [2,27; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	55/136 (40,4%)	12,26 [6,70; NA]
Hochrisiko	36/71 (50,7%)	5,75 [3,91; 13,96]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	71/151 (47,0%)	9,36 [4,21; 18,53]
>30 bis <60	12/33 (36,4%)	9,92 [3,88; NA]
≥60	16/41 (39,0%)	NA [3,91; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	16/33 (48,5%)	2,27 [1,97; NA]
nein	85/198 (42,9%)	11,30 [5,75; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	79/177 (44,6%)	9,43 [4,86; NA]
USA	21/49 (42,9%)	13,96 [2,27; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	59/122 (48,4%)	9,36 [4,21; 13,96]
0,8 mg/kg	42/109 (38,5%)	NA [4,40; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	34/85 (40,0%)	18,53 [3,88; NA]
≥Medianwert	61/126 (48,4%)	9,43 [5,58; 13,96]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	54/136 (39,7%)	13,96 [6,24; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	79/231 (34,2%)	16,16 [11,73; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	39/132 (29,5%)	18,53 [14,88; NA]
weiblich	40/99 (40,4%)	10,68 [6,37; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	34/97 (35,1%)	16,16 [9,43; NA]
65 bis <75 Jahre	29/88 (33,0%)	14,65 [10,28; NA]
≥75 Jahre	16/46 (34,8%)	18,53 [7,59; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	17/44 (38,6%)	11,86 [5,78; NA]
≥4	62/187 (33,2%)	18,53 [11,73; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	14/50 (28,0%)	NA [4,24; NA]
nein	65/181 (35,9%)	16,16 [11,73; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	63/180 (35,0%)	16,16 [11,73; NA]
nein	16/51 (31,4%)	NA [7,59; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	29/69 (42,0%)	9,43 [3,12; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	50/162 (30,9%)	18,53 [11,86; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	20/71 (28,2%)	18,53 [14,88; NA]
≥1	59/160 (36,9%)	11,96 [8,87; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	40/132 (30,3%)	16,16 [10,68; NA]
nicht-IgG	39/99 (39,4%)	14,88 [6,37; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	32/98 (32,7%)	18,53 [11,73; NA]
Stadium II	27/81 (33,3%)	NA [8,87; NA]
Stadium III	20/52 (38,5%)	8,08 [2,50; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	48/136 (35,3%)	16,16 [10,68; NA]
Hochrisiko	22/71 (31,0%)	NA [6,31; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤ 30	49/151 (32,5%)	18,53 [11,73; NA]
>30 bis <60	12/33 (36,4%)	NA [2,27; NA]
≥ 60	15/41 (36,6%)	11,96 [6,31; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	12/33 (36,4%)	14,65 [3,94; NA]
nein	67/198 (33,8%)	NA [11,73; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	57/177 (32,2%)	18,53 [11,86; NA]
USA	19/49 (38,8%)	11,96 [7,59; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	47/122 (38,5%)	14,88 [9,43; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
0,8 mg/kg	32/109 (29,4%)	NA [11,86; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	25/85 (29,4%)	18,53 [10,41; NA]
$\geq$ Medianwert	50/126 (39,7%)	14,65 [9,43; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	47/136 (34,6%)	18,53 [10,41; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter; MCID: Minimal Clinically Important Difference; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).		

RP2D TCRDT vorthherapiert

Tabelle 4-220 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorthherapiert

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte		
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	12/19 (63,2%)	3,48 [0,26; 14,75]

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Schmerz – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	10/14 (71,4%)	2,12 [0,20; 3,81]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy).		

Tabelle 4-221 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vorththerapiert*

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte		
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	13/19 (68,4%)	0,69 [0,20; NA]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	11/14 (78,6%)	0,28 [0,20; 2,00]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte		
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	12/19 (63,2%)	4,11 [0,26; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	10/14 (71,4%)	2,60 [0,26; 13,37]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte		
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	13/19 (68,4%)	2,27 [0,23; 9,07]

Studie MonumentAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	11/14 (78,6%)	2,19 [0,20; 9,07]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	11/19 (57,9%)	2,00 [0,20; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	10/14 (71,4%)	0,51 [0,20; 4,11]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy).		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – PGI-S

RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert

Tabelle 4-222 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1		
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	155/231 (67,1%)	2,33 [2,14; 4,01]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	88/132 (66,7%)	2,14 [2,07; 4,04]
weiblich	67/99 (67,7%)	2,50 [2,14; 4,14]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	65/97 (67,0%)	2,23 [2,07; 4,04]
65 bis <75 Jahre	60/88 (68,2%)	2,33 [2,10; 4,47]
≥75 Jahre	30/46 (65,2%)	3,02 [2,07; 5,91]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	33/44 (75,0%)	2,12 [1,94; 2,17]
≥4	122/187 (65,2%)	2,79 [2,14; 4,14]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	29/50 (58,0%)	2,20 [2,00; 4,24]
nein	126/181 (69,6%)	2,33 [2,14; 4,04]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	121/180 (67,2%)	2,23 [2,10; 3,94]
nein	34/51 (66,7%)	3,02 [2,04; 5,82]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	45/69 (65,2%)	2,20 [2,07; 4,21]
>60 ml/min/1,73 m ²	110/162 (67,9%)	2,33 [2,14; 4,04]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	50/71 (70,4%)	2,56 [2,07; 4,24]
≥1	105/160 (65,6%)	2,23 [2,10; 4,04]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	83/132 (62,9%)	2,23 [2,10; 4,14]
nicht-IgG	72/99 (72,7%)	2,33 [2,10; 4,07]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	71/98 (72,4%)	2,50 [2,14; 4,21]
Stadium II	54/81 (66,7%)	2,14 [2,04; 4,11]
Stadium III	30/52 (57,7%)	2,33 [2,04; 4,04]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	94/136 (69,1%)	2,33 [2,10; 4,04]
Hochrisiko	47/71 (66,2%)	2,33 [2,10; 4,99]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	105/151 (69,5%)	2,23 [2,10; 3,94]
>30 bis <60	20/33 (60,6%)	2,33 [2,07; 5,88]
≥60	27/41 (65,9%)	4,01 [0,26; 7,85]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	20/33 (60,6%)	4,01 [2,10; 4,21]
nein	135/198 (68,2%)	2,17 [2,10; 3,91]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: Region		
Andere	122/177 (68,9%)	2,33 [2,10; 4,04]
USA	30/49 (61,2%)	2,14 [2,00; 7,69]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	87/122 (71,3%)	2,07 [2,00; 2,50]
0,8 mg/kg	68/109 (62,4%)	4,04 [2,27; 5,78]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	55/85 (64,7%)	2,27 [2,04; 4,07]
≥Medianwert	86/126 (68,3%)	2,56 [2,14; 4,21]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
PGI-S -Erstmalige Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	89/136 (65,4%)	2,79 [2,14; 4,17]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkrztungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; R-ISS: berarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).		

Tabelle 4-223 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1 – RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert*

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1		
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	85/231 (36,8%)	NA [12,26; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	48/132 (36,4%)	NA [9,69; NA]
weiblich	37/99 (37,4%)	16,33 [10,09; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	34/97 (35,1%)	NA [6,57; NA]
65 bis <75 Jahre	37/88 (42,0%)	12,26 [3,94; NA]
≥ 75 Jahre	14/46 (30,4%)	NA [14,09; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	15/44 (34,1%)	NA [5,65; NA]
≥ 4	70/187 (37,4%)	NA [10,61; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	18/50 (36,0%)	NA [2,53; NA]
nein	67/181 (37,0%)	NA [12,26; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	67/180 (37,2%)	NA [12,26; NA]
nein	18/51 (35,3%)	NA [3,91; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	24/69 (34,8%)	NA [5,65; NA]
> 60 ml/min/1,73 m ²	61/162 (37,7%)	16,53 [10,61; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	22/71 (31,0%)	NA [14,09; NA]
≥ 1	63/160 (39,4%)	16,33 [5,65; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	50/132 (37,9%)	16,33 [10,28; NA]
nicht-IgG	35/99 (35,4%)	NA [10,09; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	40/98 (40,8%)	16,33 [10,09; NA]
Stadium II	28/81 (34,6%)	NA [10,61; NA]
Stadium III	17/52 (32,7%)	NA [4,60; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	52/136 (38,2%)	NA [10,09; NA]
Hochrisiko	28/71 (39,4%)	16,33 [5,58; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	57/151 (37,7%)	NA [10,09; NA]
>30 bis <60	10/33 (30,3%)	NA [2,10; NA]
≥60	17/41 (41,5%)	10,28 [2,20; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	15/33 (45,5%)	3,55 [2,04; NA]
nein	70/198 (35,4%)	NA [14,09; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: Region		
Andere	65/177 (36,7%)	NA [12,26; NA]
USA	18/49 (36,7%)	NA [2,27; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	50/122 (41,0%)	NA [5,75; NA]
0,8 mg/kg	35/109 (32,1%)	14,09 [12,26; 14,09]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	29/85 (34,1%)	NA [10,28; NA]
≥Medianwert	53/126 (42,1%)	16,33 [6,57; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	50/136 (36,8%)	NA [10,28; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).		

RP2D TCRDT vortherapiert

Tabelle 4-224 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 – RP2D TCRDT vortherapiert*

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1		
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	12/19 (63,2%)	3,81 [0,33; 11,40]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	11/14 (78,6%)	2,10 [0,20; 6,04]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy).		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie HRQoL – EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

RP2D nicht-TCRDT vorthapiert

Tabelle 4-225 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorthapiert*

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	117/231 (50,6%)	6,44 [4,89; 8,87]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	68/132 (51,5%)	6,47 [4,21; 9,82]
weiblich	49/99 (49,5%)	5,95 [2,56; 12,12]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	54/97 (55,7%)	5,78 [3,94; 8,71]
65 bis <75 Jahre	41/88 (46,6%)	7,66 [4,21; NA]
≥ 75 Jahre	22/46 (47,8%)	10,15 [2,10; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	27/44 (61,4%)	3,91 [2,14; 5,65]
≥ 4	90/187 (48,1%)	7,66 [5,88; 11,27]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	21/50 (42,0%)	12,12 [2,33; NA]
nein	96/181 (53,0%)	5,95 [4,21; 7,95]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	92/180 (51,1%)	6,04 [4,80; 9,43]
nein	25/51 (49,0%)	6,44 [2,33; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	35/69 (50,7%)	7,59 [2,20; 13,21]
>60 ml/min/1,73 m ²	82/162 (50,6%)	6,44 [4,21; 9,56]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	37/71 (52,1%)	6,04 [4,01; 10,15]
≥1	80/160 (50,0%)	7,59 [3,94; 9,56]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	70/132 (53,0%)	5,91 [3,94; 8,71]
nicht-IgG	47/99 (47,5%)	7,59 [4,80; 13,57]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	49/98 (50,0%)	8,87 [6,04; 16,00]
Stadium II	42/81 (51,9%)	4,17 [2,20; 7,59]
Stadium III	26/52 (50,0%)	4,89 [2,33; 9,56]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	71/136 (52,2%)	5,95 [4,04; 10,15]
Hochrisiko	37/71 (52,1%)	6,47 [3,91; 8,71]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	83/151 (55,0%)	6,47 [4,01; 8,87]
>30 bis <60	13/33 (39,4%)	5,75 [2,14; NA]
≥60	18/41 (43,9%)	6,04 [3,91; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	16/33 (48,5%)	5,88 [2,20; NA]
nein	101/198 (51,0%)	6,47 [4,89; 8,87]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	94/177 (53,1%)	5,91 [4,17; 8,71]
USA	20/49 (40,8%)	8,87 [2,20; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	68/122 (55,7%)	5,75 [3,88; 7,95]
0,8 mg/kg	49/109 (45,0%)	7,85 [4,21; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	44/85 (51,8%)	4,89 [2,30; 11,27]
≥Medianwert	65/126 (51,6%)	7,59 [5,75; 9,82]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	68/136 (50,0%)	7,59 [4,80; 10,15]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	103/231 (44,6%)	8,61 [5,75; 13,63]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	55/132 (41,7%)	11,27 [5,78; NA]
weiblich	48/99 (48,5%)	5,82 [3,91; 12,55]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	39/97 (40,2%)	11,27 [6,01; NA]
65 bis <75 Jahre	42/88 (47,7%)	5,75 [3,81; NA]
≥75 Jahre	22/46 (47,8%)	9,46 [2,56; 16,76]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	25/44 (56,8%)	6,01 [2,10; 9,69]
≥4	78/187 (41,7%)	12,55 [5,75; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmazytome		
ja	17/50 (34,0%)	NA [3,15; NA]
nein	86/181 (47,5%)	7,85 [5,52; 13,57]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	76/180 (42,2%)	10,32 [5,52; NA]
nein	27/51 (52,9%)	6,01 [2,27; 12,55]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	38/69 (55,1%)	4,04 [2,27; 11,27]
>60 ml/min/1,73 m ²	65/162 (40,1%)	12,55 [6,28; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	25/71 (35,2%)	NA [8,61; NA]
≥1	78/160 (48,8%)	5,82 [3,98; 9,46]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	61/132 (46,2%)	7,85 [4,47; 12,55]
nicht-IgG	42/99 (42,4%)	13,57 [4,11; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	35/98 (35,7%)	NA [9,46; NA]
Stadium II	40/81 (49,4%)	5,78 [3,91; 12,55]
Stadium III	28/52 (53,8%)	2,56 [2,07; 6,21]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	69/136 (50,7%)	5,82 [4,07; 11,27]
Hochrisiko	24/71 (33,8%)	16,76 [9,69; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	67/151 (44,4%)	9,69 [5,52; 16,76]
>30 bis <60	12/33 (36,4%)	NA [2,56; NA]
≥60	22/41 (53,7%)	4,04 [2,04; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	9/33 (27,3%)	NA [4,21; NA]
nein	94/198 (47,5%)	7,85 [4,47; 13,57]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	80/177 (45,2%)	7,85 [4,47; 13,63]
USA	21/49 (42,9%)	12,55 [4,01; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	52/122 (42,6%)	13,57 [4,57; NA]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
0,8 mg/kg	51/109 (46,8%)	6,28 [4,21; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	38/85 (44,7%)	9,69 [4,01; NA]
≥Medianwert	59/126 (46,8%)	7,85 [4,57; 16,76]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	50/136 (36,8%)	16,76 [5,78; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	110/231 (47,6%)	8,41 [4,57; 11,27]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	57/132 (43,2%)	10,94 [5,49; NA]
weiblich	53/99 (53,5%)	4,99 [3,91; 10,71]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	45/97 (46,4%)	9,56 [4,01; NA]
65 bis <75 Jahre	45/88 (51,1%)	7,59 [4,04; 11,27]
≥75 Jahre	20/46 (43,5%)	10,94 [2,23; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	22/44 (50,0%)	5,49 [2,14; NA]
≥4	88/187 (47,1%)	9,43 [4,57; 11,27]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	26/50 (52,0%)	5,72 [2,14; 10,64]
nein	84/181 (46,4%)	10,68 [4,57; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	84/180 (46,7%)	9,56 [4,99; 16,79]
nein	26/51 (51,0%)	4,21 [2,20; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	27/69 (39,1%)	16,79 [4,21; NA]
> 60 ml/min/1,73 m ²	83/162 (51,2%)	6,37 [4,07; 10,71]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	38/71 (53,5%)	6,24 [4,04; 17,77]
≥ 1	72/160 (45,0%)	9,56 [4,21; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	59/132 (44,7%)	10,68 [4,63; NA]
nicht-IgG	51/99 (51,5%)	6,24 [3,91; 17,77]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	50/98 (51,0%)	7,69 [4,21; NA]
Stadium II	42/81 (51,9%)	4,57 [2,99; 10,68]
Stadium III	18/52 (34,6%)	NA [5,09; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	67/136 (49,3%)	7,69 [4,01; 11,53]
Hochrisiko	32/71 (45,1%)	10,74 [4,21; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤ 30	79/151 (52,3%)	6,01 [4,07; 10,94]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
>30 bis <60	11/33 (33,3%)	NA [2,14; NA]
≥60	18/41 (43,9%)	10,64 [2,50; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	16/33 (48,5%)	4,37 [3,98; NA]
nein	94/198 (47,5%)	9,56 [4,99; 16,79]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	83/177 (46,9%)	9,43 [4,11; 17,77]
USA	25/49 (51,0%)	5,68 [2,99; 16,79]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	56/122 (45,9%)	10,68 [4,57; NA]
0,8 mg/kg	54/109 (49,5%)	6,37 [3,98; 10,74]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	33/85 (38,8%)	NA [5,49; NA]
≥Medianwert	69/126 (54,8%)	4,99 [3,94; 10,71]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	67/136 (49,3%)	7,59 [4,21; 10,94]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	105/231 (45,5%)	9,33 [4,60; 14,95]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	58/132 (43,9%)	12,78 [4,60; 16,00]
weiblich	47/99 (47,5%)	5,95 [3,98; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	44/97 (45,4%)	6,47 [4,43; 16,00]
65 bis <75 Jahre	35/88 (39,8%)	14,95 [5,72; NA]
≥75 Jahre	26/46 (56,5%)	4,01 [2,10; 13,57]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	25/44 (56,8%)	4,37 [2,14; NA]
≥4	80/187 (42,8%)	12,78 [5,72; 16,00]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	18/50 (36,0%)	16,00 [2,69; NA]
nein	87/181 (48,1%)	9,33 [4,53; 14,95]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	78/180 (43,3%)	12,78 [4,96; 16,00]
nein	27/51 (52,9%)	4,50 [2,23; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	29/69 (42,0%)	12,78 [3,71; 15,41]
>60 ml/min/1,73 m ²	76/162 (46,9%)	6,24 [4,47; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	26/71 (36,6%)	NA [5,95; NA]
≥1	79/160 (49,4%)	5,72 [4,14; 13,57]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	60/132 (45,5%)	7,66 [4,17; 16,00]
nicht-IgG	45/99 (45,5%)	10,32 [4,53; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	42/98 (42,9%)	14,95 [5,72; NA]
Stadium II	39/81 (48,1%)	4,57 [2,79; 15,41]
Stadium III	24/52 (46,2%)	6,21 [2,53; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	68/136 (50,0%)	5,72 [4,14; 13,63]
Hochrisiko	27/71 (38,0%)	15,41 [5,72; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	72/151 (47,7%)	9,33 [4,50; 15,41]
>30 bis <60	13/33 (39,4%)	6,24 [2,14; NA]
≥60	19/41 (46,3%)	5,72 [2,10; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	15/33 (45,5%)	4,14 [2,33; NA]
nein	90/198 (45,5%)	9,69 [5,72; 16,00]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	84/177 (47,5%)	5,78 [4,17; 13,63]
USA	20/49 (40,8%)	12,78 [4,43; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	61/122 (50,0%)	5,95 [4,17; 14,95]
0,8 mg/kg	44/109 (40,4%)	NA [4,47; NA]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	38/85 (44,7%)	9,33 [4,14; NA]
≥Medianwert	60/126 (47,6%)	7,66 [4,57; 16,00]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	55/136 (40,4%)	13,57 [5,95; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	97/231 (42,0%)	13,01 [7,92; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	57/132 (43,2%)	10,94 [3,91; NA]
weiblich	40/99 (40,4%)	NA [4,21; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	37/97 (38,1%)	NA [6,24; NA]
65 bis <75 Jahre	39/88 (44,3%)	11,27 [2,53; NA]
≥75 Jahre	21/46 (45,7%)	10,94 [2,56; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	18/44 (40,9%)	NA [3,02; NA]
≥4	79/187 (42,2%)	13,01 [8,12; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	19/50 (38,0%)	10,94 [2,07; NA]
nein	78/181 (43,1%)	13,01 [7,92; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	77/180 (42,8%)	13,01 [7,92; NA]
nein	20/51 (39,2%)	9,46 [3,91; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	29/69 (42,0%)	10,41 [4,11; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	68/162 (42,0%)	13,01 [7,92; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	30/71 (42,3%)	13,01 [7,92; NA]
≥1	67/160 (41,9%)	NA [3,02; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	55/132 (41,7%)	10,94 [3,94; NA]
nicht-IgG	42/99 (42,4%)	13,01 [6,24; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	39/98 (39,8%)	NA [10,61; NA]
Stadium II	35/81 (43,2%)	10,41 [2,10; NA]
Stadium III	23/52 (44,2%)	4,11 [2,10; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	64/136 (47,1%)	9,46 [3,91; NA]
Hochrisiko	24/71 (33,8%)	NA [8,12; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	64/151 (42,4%)	13,01 [5,75; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
>30 bis <60	14/33 (42,4%)	7,92 [2,33; NA]
≥60	15/41 (36,6%)	NA [5,85; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	19/33 (57,6%)	2,07 [0,53; NA]
nein	78/198 (39,4%)	NA [9,46; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	75/177 (42,4%)	13,01 [4,21; NA]
USA	18/49 (36,7%)	NA [7,92; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	54/122 (44,3%)	13,01 [3,94; NA]
0,8 mg/kg	43/109 (39,4%)	NA [6,24; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	27/85 (31,8%)	NA [10,61; NA]
≥Medianwert	61/126 (48,4%)	8,41 [2,56; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	58/136 (42,6%)	13,01 [5,85; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	102/231 (44,2%)	9,27 [6,57; 17,05]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	54/132 (40,9%)	11,34 [6,24; NA]
weiblich	48/99 (48,5%)	7,95 [4,24; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	46/97 (47,4%)	8,08 [3,94; 13,14]
65 bis <75 Jahre	41/88 (46,6%)	7,85 [3,98; NA]
≥75 Jahre	15/46 (32,6%)	NA [6,24; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	25/44 (56,8%)	3,94 [2,10; 6,24]
≥4	77/187 (41,2%)	11,34 [7,72; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	20/50 (40,0%)	6,37 [2,14; NA]
nein	82/181 (45,3%)	10,09 [6,87; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	80/180 (44,4%)	10,09 [6,87; NA]
nein	22/51 (43,1%)	11,27 [2,53; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	37/69 (53,6%)	6,24 [2,14; 11,27]
>60 ml/min/1,73 m ²	65/162 (40,1%)	17,05 [7,52; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	31/71 (43,7%)	13,14 [5,88; NA]
≥1	71/160 (44,4%)	8,08 [5,65; 11,53]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	52/132 (39,4%)	13,14 [6,24; NA]
nicht-IgG	50/99 (50,5%)	7,72 [4,24; 11,53]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	41/98 (41,8%)	13,14 [7,72; NA]
Stadium II	41/81 (50,6%)	4,04 [2,33; 11,27]
Stadium III	20/52 (38,5%)	7,85 [2,53; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	58/136 (42,6%)	11,34 [5,65; NA]
Hochrisiko	32/71 (45,1%)	10,74 [6,87; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	73/151 (48,3%)	7,95 [5,85; 11,53]
>30 bis <60	12/33 (36,4%)	17,05 [2,14; NA]
≥60	15/41 (36,6%)	NA [4,21; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	13/33 (39,4%)	9,27 [2,07; NA]
nein	89/198 (44,9%)	10,09 [6,37; 17,05]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	78/177 (44,1%)	10,09 [5,85; NA]
USA	21/49 (42,9%)	9,27 [2,14; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	55/122 (45,1%)	11,27 [5,88; NA]
0,8 mg/kg	47/109 (43,1%)	7,85 [4,21; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	33/85 (38,8%)	NA [7,52; NA]
≥Medianwert	60/126 (47,6%)	10,09 [5,85; 17,05]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	54/136 (39,7%)	11,53 [7,72; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; MCID: Minimal Clinically Important Difference; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).		

Tabelle 4-226 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Ges		
Gesamt	120/231 (51,9%)	4,86 [2,56; 9,46]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	62/132 (47,0%)	5,75 [2,50; NA]
weiblich	58/99 (58,6%)	3,55 [2,14; 9,49]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	51/97 (52,6%)	4,60 [2,10; 12,91]
65 bis <75 Jahre	48/88 (54,5%)	4,04 [2,43; 9,49]
≥75 Jahre	21/46 (45,7%)	9,53 [2,23; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	17/44 (38,6%)	NA [4,60; NA]
≥4	103/187 (55,1%)	3,94 [2,33; 6,18]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	24/50 (48,0%)	2,73 [0,85; NA]
nein	96/181 (53,0%)	4,89 [3,12; 9,53]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	97/180 (53,9%)	4,37 [2,46; 7,39]
nein	23/51 (45,1%)	7,59 [2,23; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	33/69 (47,8%)	5,98 [2,56; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	87/162 (53,7%)	4,37 [2,23; 8,31]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	45/71 (63,4%)	2,46 [2,14; 4,60]
≥1	75/160 (46,9%)	7,59 [3,94; 16,53]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	63/132 (47,7%)	6,18 [3,88; 16,53]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
nicht-IgG	57/99 (57,6%)	3,12 [2,14; 5,75]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	62/98 (63,3%)	2,53 [2,07; 5,58]
Stadium II	34/81 (42,0%)	16,53 [3,55; NA]
Stadium III	24/52 (46,2%)	4,89 [2,27; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	72/136 (52,9%)	4,86 [2,33; 9,49]
Hochrisiko	34/71 (47,9%)	5,58 [2,14; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	76/151 (50,3%)	5,58 [2,43; 16,33]
>30 bis <60	15/33 (45,5%)	9,46 [0,36; NA]
≥60	26/41 (63,4%)	3,88 [0,36; 8,31]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	16/33 (48,5%)	4,37 [0,26; NA]
nein	104/198 (52,5%)	4,86 [2,53; 9,46]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	94/177 (53,1%)	4,21 [2,50; 7,39]
USA	23/49 (46,9%)	9,53 [0,36; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	66/122 (54,1%)	4,89 [2,53; 9,49]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
0,8 mg/kg	54/109 (49,5%)	4,37 [2,23; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	39/85 (45,9%)	4,86 [2,33; NA]
$\geq$ Medianwert	70/126 (55,6%)	4,37 [2,33; 9,46]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	73/136 (53,7%)	3,91 [2,27; 7,59]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte		
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	137/231 (59,3%)	2,23 [2,07; 4,04]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	78/132 (59,1%)	2,14 [2,04; 3,91]
weiblich	59/99 (59,6%)	3,88 [2,07; 7,62]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	60/97 (61,9%)	2,17 [0,53; 4,04]
65 bis <75 Jahre	52/88 (59,1%)	3,88 [2,07; 8,67]
≥ 75 Jahre	25/46 (54,3%)	2,14 [0,33; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	22/44 (50,0%)	5,75 [0,53; NA]
≥ 4	115/187 (61,5%)	2,14 [2,04; 3,88]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	29/50 (58,0%)	2,10 [0,39; 2,30]
nein	108/181 (59,7%)	2,73 [2,10; 5,78]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	110/180 (61,1%)	2,30 [2,07; 4,37]
nein	27/51 (52,9%)	2,14 [0,36; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	39/69 (56,5%)	2,30 [2,10; 13,11]
>60 ml/min/1,73 m ²	98/162 (60,5%)	2,23 [2,04; 3,98]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	46/71 (64,8%)	2,30 [2,04; 4,60]
≥1	91/160 (56,9%)	2,14 [2,04; 5,75]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	81/132 (61,4%)	2,14 [2,04; 3,98]
nicht-IgG	56/99 (56,6%)	2,50 [2,07; 11,27]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	71/98 (72,4%)	2,10 [0,39; 2,50]
Stadium II	44/81 (54,3%)	2,17 [1,48; 18,53]
Stadium III	22/52 (42,3%)	5,82 [2,30; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	80/136 (58,8%)	2,73 [2,07; 5,78]
Hochrisiko	46/71 (64,8%)	2,07 [0,30; 2,50]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	96/151 (63,6%)	2,14 [2,04; 2,73]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
>30 bis <60	15/33 (45,5%)	4,40 [0,36; NA]
≥60	24/41 (58,5%)	3,88 [0,43; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	21/33 (63,6%)	1,15 [0,26; 5,78]
nein	116/198 (58,6%)	2,50 [2,10; 4,60]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	103/177 (58,2%)	2,30 [2,10; 4,37]
USA	31/49 (63,3%)	2,10 [0,30; 5,82]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	81/122 (66,4%)	2,10 [1,97; 3,88]
0,8 mg/kg	56/109 (51,4%)	4,40 [2,10; 13,11]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	51/85 (60,0%)	2,33 [0,53; 7,62]
≥Medianwert	79/126 (62,7%)	2,14 [2,07; 3,98]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	87/136 (64,0%)	2,10 [1,25; 2,50]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	89/231 (38,5%)	16,33 [9,33; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	50/132 (37,9%)	12,45 [5,82; NA]
weiblich	39/99 (39,4%)	16,33 [7,59; NA]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	41/97 (42,3%)	9,46 [4,21; NA]
65 bis <75 Jahre	34/88 (38,6%)	16,33 [7,59; NA]
≥75 Jahre	14/46 (30,4%)	NA [10,15; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	14/44 (31,8%)	NA [9,46; NA]
≥4	75/187 (40,1%)	11,73 [7,39; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	15/50 (30,0%)	NA [2,53; NA]
nein	74/181 (40,9%)	16,33 [9,33; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	74/180 (41,1%)	12,45 [7,59; NA]
nein	15/51 (29,4%)	NA [7,59; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	29/69 (42,0%)	8,12 [3,55; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	60/162 (37,0%)	16,33 [10,15; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	29/71 (40,8%)	12,45 [4,21; NA]
≥1	60/160 (37,5%)	16,33 [7,62; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	44/132 (33,3%)	16,33 [10,41; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
nicht-IgG	45/99 (45,5%)	9,33 [4,21; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	43/98 (43,9%)	12,45 [5,39; NA]
Stadium II	29/81 (35,8%)	16,53 [7,59; NA]
Stadium III	17/52 (32,7%)	NA [2,10; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	58/136 (42,6%)	11,34 [6,18; NA]
Hochrisiko	25/71 (35,2%)	16,33 [7,59; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤ 30	63/151 (41,7%)	11,34 [6,18; NA]
>30 bis <60	7/33 (21,2%)	NA [11,73; NA]
≥ 60	16/41 (39,0%)	NA [0,36; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	11/33 (33,3%)	10,41 [3,55; NA]
nein	78/198 (39,4%)	16,33 [9,33; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	68/177 (38,4%)	16,33 [8,12; NA]
USA	18/49 (36,7%)	NA [2,69; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	55/122 (45,1%)	9,33 [5,75; NA]
0,8 mg/kg	34/109 (31,2%)	NA [10,41; NA]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	30/85 (35,3%)	NA [7,59; NA]
$\geq$ Medianwert	54/126 (42,9%)	11,73 [7,39; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	56/136 (41,2%)	10,41 [4,24; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte		
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	116/231 (50,2%)	7,59 [4,21; 10,94]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	64/132 (48,5%)	8,38 [2,69; NA]
weiblich	52/99 (52,5%)	6,96 [3,12; 16,33]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	49/97 (50,5%)	4,40 [2,17; NA]
65 bis <75 Jahre	47/88 (53,4%)	5,82 [2,33; 10,61]
≥ 75 Jahre	20/46 (43,5%)	16,23 [7,59; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	21/44 (47,7%)	9,43 [1,94; NA]
≥ 4	95/187 (50,8%)	6,96 [3,88; 10,94]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	29/50 (58,0%)	2,30 [0,43; 6,44]
nein	87/181 (48,1%)	9,43 [5,75; 16,33]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	89/180 (49,4%)	8,31 [3,88; 16,33]
nein	27/51 (52,9%)	6,96 [2,69; 16,23]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	40/69 (58,0%)	5,75 [2,33; 8,61]
> 60 ml/min/1,73 m ²	76/162 (46,9%)	10,61 [3,91; 18,04]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	39/71 (54,9%)	6,44 [2,33; 16,20]
≥ 1	77/160 (48,1%)	7,59 [4,04; 16,33]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	62/132 (47,0%)	8,31 [3,88; 18,04]
nicht-IgG	54/99 (54,5%)	6,44 [2,53; 9,92]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	54/98 (55,1%)	6,96 [2,53; 16,20]
Stadium II	39/81 (48,1%)	8,38 [2,33; NA]
Stadium III	23/52 (44,2%)	5,82 [1,41; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	65/136 (47,8%)	9,69 [3,88; NA]
Hochrisiko	42/71 (59,2%)	4,21 [2,14; 8,38]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤ 30	80/151 (53,0%)	6,44 [2,50; 10,94]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthorapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
>30 bis <60	14/33 (42,4%)	9,43 [3,91; NA]
≥60	18/41 (43,9%)	18,04 [2,33; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	17/33 (51,5%)	2,23 [1,15; NA]
nein	99/198 (50,0%)	8,31 [4,24; 16,20]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	92/177 (52,0%)	5,82 [2,50; 9,92]
USA	20/49 (40,8%)	16,23 [4,99; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	68/122 (55,7%)	4,21 [2,23; 9,69]
0,8 mg/kg	48/109 (44,0%)	9,92 [5,82; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	42/85 (49,4%)	5,82 [3,88; NA]
≥Medianwert	68/126 (54,0%)	7,59 [2,50; 10,94]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	73/136 (53,7%)	5,82 [2,50; 9,92]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	123/231 (53,2%)	6,04 [4,07; 8,05]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	66/132 (50,0%)	7,66 [4,17; 11,20]
weiblich	57/99 (57,6%)	4,24 [3,38; 7,36]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	51/97 (52,6%)	4,89 [3,88; 9,46]
65 bis <75 Jahre	49/88 (55,7%)	7,59 [3,88; 9,43]
≥75 Jahre	23/46 (50,0%)	5,78 [2,07; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	22/44 (50,0%)	7,56 [2,14; NA]
≥4	101/187 (54,0%)	5,78 [3,98; 8,05]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	19/50 (38,0%)	4,24 [2,17; NA]
nein	104/181 (57,5%)	7,36 [3,98; 8,25]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	92/180 (51,1%)	7,66 [4,21; 9,46]
nein	31/51 (60,8%)	2,79 [1,48; 5,78]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	43/69 (62,3%)	4,17 [2,17; 7,66]
>60 ml/min/1,73 m ²	80/162 (49,4%)	7,62 [4,17; 10,15]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	42/71 (59,2%)	4,96 [2,50; 10,15]
≥1	81/160 (50,6%)	6,04 [3,94; 9,43]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	59/132 (44,7%)	9,46 [4,17; 17,54]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
nicht-IgG	64/99 (64,6%)	4,17 [2,17; 7,59]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	62/98 (63,3%)	4,96 [3,29; 7,66]
Stadium II	41/81 (50,6%)	7,36 [3,38; 13,57]
Stadium III	20/52 (38,5%)	9,69 [4,40; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	73/136 (53,7%)	7,39 [4,07; 10,15]
Hochrisiko	39/71 (54,9%)	6,04 [2,50; 8,71]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	82/151 (54,3%)	6,44 [3,94; 8,05]
>30 bis <60	16/33 (48,5%)	8,25 [2,14; NA]
≥60	22/41 (53,7%)	5,78 [2,50; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	15/33 (45,5%)	6,44 [3,55; NA]
nein	108/198 (54,5%)	6,04 [3,98; 8,25]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	96/177 (54,2%)	5,78 [3,91; 8,05]
USA	24/49 (49,0%)	6,44 [3,98; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	66/122 (54,1%)	7,56 [3,29; 9,46]
0,8 mg/kg	57/109 (52,3%)	5,78 [4,07; 8,77]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	48/85 (56,5%)	4,07 [2,17; 9,46]
≥Medianwert	67/126 (53,2%)	7,39 [4,17; 9,89]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	68/136 (50,0%)	7,59 [3,98; 10,15]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	144/231 (62,3%)	2,14 [2,07; 2,79]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	83/132 (62,9%)	2,10 [0,43; 2,33]
weiblich	61/99 (61,6%)	2,50 [0,39; 4,89]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	59/97 (60,8%)	2,14 [0,39; 3,94]
65 bis <75 Jahre	58/88 (65,9%)	2,14 [2,07; 3,98]
≥75 Jahre	27/46 (58,7%)	2,10 [0,33; 8,87]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	26/44 (59,1%)	2,14 [0,33; 9,43]
≥4	118/187 (63,1%)	2,14 [1,25; 2,79]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	27/50 (54,0%)	2,17 [0,33; 6,70]
nein	117/181 (64,6%)	2,14 [2,07; 3,91]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	112/180 (62,2%)	2,14 [2,07; 3,12]
nein	32/51 (62,7%)	2,07 [0,30; 5,72]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	42/69 (60,9%)	2,79 [2,10; 4,50]
>60 ml/min/1,73 m ²	102/162 (63,0%)	2,07 [0,39; 2,33]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	47/71 (66,2%)	2,07 [0,33; 4,04]
≥1	97/160 (60,6%)	2,14 [2,07; 3,12]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	79/132 (59,8%)	2,14 [1,25; 4,04]
nicht-IgG	65/99 (65,7%)	2,07 [0,39; 3,12]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	71/98 (72,4%)	2,07 [0,36; 2,14]
Stadium II	46/81 (56,8%)	2,17 [0,39; 8,87]
Stadium III	27/52 (51,9%)	2,73 [0,49; 9,46]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	86/136 (63,2%)	2,14 [1,25; 3,91]
Hochrisiko	45/71 (63,4%)	2,10 [0,33; 3,94]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	96/151 (63,6%)	2,10 [2,07; 2,73]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
>30 bis <60	17/33 (51,5%)	2,14 [0,26; NA]
≥60	28/41 (68,3%)	2,33 [0,26; 4,89]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	15/33 (45,5%)	5,39 [0,33; NA]
nein	129/198 (65,2%)	2,10 [1,25; 2,53]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Region		
Andere	112/177 (63,3%)	2,14 [2,07; 2,53]
USA	30/49 (61,2%)	2,10 [0,26; 11,27]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	84/122 (68,9%)	2,10 [0,30; 2,53]
0,8 mg/kg	60/109 (55,0%)	2,33 [0,49; 5,88]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	54/85 (63,5%)	2,17 [0,36; 4,60]
≥Medianwert	83/126 (65,9%)	2,10 [0,46; 2,33]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	83/136 (61,0%)	2,14 [1,25; 3,94]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; MCID: Minimal Clinically Important Difference; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).		

RP2D TCRDT vortherapiert

Tabelle 4-227 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte – RP2D TCRDT vortherapiert*

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte		
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	11/19 (57,9%)	2,10 [0,20; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	10/14 (71,4%)	0,97 [0,20; 4,17]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy).		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert

Tabelle 4-228 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert*

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE		
Gesamt UE, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	288/288 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	161/161 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
weiblich	127/127 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	128/128 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
65 bis <75 Jahre	107/107 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
≥75 Jahre	53/53 (100,0%)	0,07 [0,07; 0,10]
Gesamt UE; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	58/58 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
≥4	230/230 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	70/70 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
nein	218/218 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	226/226 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
nein	62/62 (100,0%)	0,07 [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Gesamt UE; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	85/85 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
>60 ml/min/1,73 m ²	203/203 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	100/100 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
≥1	188/188 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	153/153 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
nicht-IgG	135/135 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	126/126 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Stadium II	98/98 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Stadium III	63/63 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
Gesamt UE; Subgruppe: R-ISS Stadium zu Baseline		
Stadium I	60/60 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Stadium II	183/183 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Stadium III	33/33 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]
Gesamt UE; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	182/182 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Hochrisiko	78/78 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
Gesamt UE; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	189/189 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
>30 bis <60	41/41 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
≥60	49/49 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	38/38 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
nein	250/250 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE; Subgruppe: Region		
Andere	191/191 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
USA	92/92 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE; Subgruppe: Abstammung		
weiß	253/253 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
afroamerikanisch	21/21 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
andere	14/14 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
Gesamt UE; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	143/143 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
0,8 mg/kg	145/145 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	127/127 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
≥Medianwert	130/130 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
Gesamt UE, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	171/171 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	224/288 (77,8%)	0,26 [0,20; 0,36]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3); Subgruppe: Geschlecht		
männlich	121/161 (75,2%)	0,30 [0,23; 0,59]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
weiblich	103/127 (81,1%)	0,26 [0,16; 0,39]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	102/128 (79,7%)	0,30 [0,16; 0,46]
65 bis <75 Jahre	85/107 (79,4%)	0,26 [0,16; 0,43]
≥ 75 Jahre	37/53 (69,8%)	0,39 [0,20; 3,55]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	44/58 (75,9%)	0,30 [0,20; 0,92]
≥ 4	180/230 (78,3%)	0,26 [0,20; 0,39]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	54/70 (77,1%)	0,26 [0,13; 0,39]
nein	170/218 (78,0%)	0,28 [0,20; 0,46]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	176/226 (77,9%)	0,30 [0,23; 0,43]
nein	48/62 (77,4%)	0,20 [0,13; 0,30]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	72/85 (84,7%)	0,23 [0,13; 0,36]
>60 ml/min/1,73 m ²	152/203 (74,9%)	0,30 [0,23; 0,46]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	71/100 (71,0%)	0,51 [0,23; 1,58]
≥ 1	153/188 (81,4%)	0,25 [0,16; 0,30]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	121/153 (79,1%)	0,26 [0,16; 0,46]
nicht-IgG	103/135 (76,3%)	0,26 [0,20; 0,43]

Studie MonumentAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	90/126 (71,4%)	0,54 [0,30; 1,28]
Stadium II	80/98 (81,6%)	0,25 [0,16; 0,30]
Stadium III	53/63 (84,1%)	0,16 [0,10; 0,26]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: R-ISS Stadium zu Baseline		
Stadium I	43/60 (71,7%)	0,23 [0,10; 0,92]
Stadium II	142/183 (77,6%)	0,33 [0,26; 0,72]
Stadium III	28/33 (84,8%)	0,13 [0,10; 0,26]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	141/182 (77,5%)	0,25 [0,16; 0,33]
Hochrisiko	57/78 (73,1%)	1,12 [0,26; 2,60]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤ 30	144/189 (76,2%)	0,30 [0,20; 0,59]
>30 bis <60	31/41 (75,6%)	0,30 [0,20; 1,15]
≥ 60	42/49 (85,7%)	0,13 [0,10; 0,43]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	32/38 (84,2%)	0,18 [0,13; 0,30]
nein	192/250 (76,8%)	0,30 [0,23; 0,43]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Region		
Andere	146/191 (76,4%)	0,30 [0,23; 0,56]
USA	74/92 (80,4%)	0,20 [0,13; 0,33]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Abstammung		
weiß	193/253 (76,3%)	0,30 [0,23; 0,43]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
afroamerikanisch	18/21 (85,7%)	0,16 [0,07; 0,30]
andere	13/14 (92,9%)	0,16 [0,07; 0,66]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	111/143 (77,6%)	0,26 [0,20; 0,43]
0,8 mg/kg	113/145 (77,9%)	0,30 [0,20; 0,43]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	95/127 (74,8%)	0,30 [0,20; 0,53]
$\geq$ Medianwert	105/130 (80,8%)	0,26 [0,20; 0,56]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	135/171 (78,9%)	0,26 [0,20; 0,33]
Schwerwiegende UE		
Schwerwiegende UE; Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	146/288 (50,7%)	8,48 [4,04; 15,80]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	76/161 (47,2%)	11,27 [3,32; NA]
weiblich	70/127 (55,1%)	6,28 [2,99; 12,62]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	61/128 (47,7%)	12,12 [4,86; NA]
65 bis <75 Jahre	57/107 (53,3%)	5,88 [1,61; NA]
≥ 75 Jahre	28/53 (52,8%)	5,55 [2,04; NA]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	30/58 (51,7%)	5,88 [2,60; NA]
≥ 4	116/230 (50,4%)	8,48 [4,43; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Schwerwiegende UE; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	33/70 (47,1%)	7,69 [1,84; NA]
nein	113/218 (51,8%)	8,48 [3,68; NA]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	109/226 (48,2%)	9,07 [4,86; NA]
nein	37/62 (59,7%)	4,43 [0,59; 12,95]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	47/85 (55,3%)	4,96 [1,18; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	99/203 (48,8%)	10,78 [4,04; NA]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	40/100 (40,0%)	NA [9,07; NA]
≥1	106/188 (56,4%)	4,96 [2,79; 8,48]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	82/153 (53,6%)	6,70 [2,83; 12,95]
nicht-IgG	64/135 (47,4%)	11,27 [3,55; NA]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	62/126 (49,2%)	10,78 [5,49; NA]
Stadium II	48/98 (49,0%)	11,27 [2,60; NA]
Stadium III	36/63 (57,1%)	2,96 [0,43; 8,48]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: R-ISS Stadium zu Baseline		
Stadium I	26/60 (43,3%)	12,95 [6,28; NA]
Stadium II	92/183 (50,3%)	8,48 [2,83; NA]
Stadium III	22/33 (66,7%)	1,38 [0,39; 7,98]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Schwerwiegende UE; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	86/182 (47,3%)	11,27 [5,75; NA]
Hochrisiko	45/78 (57,7%)	2,99 [0,79; NA]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	97/189 (51,3%)	6,70 [3,38; NA]
>30 bis <60	21/41 (51,2%)	11,27 [0,53; NA]
≥60	23/49 (46,9%)	NA [2,60; NA]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	21/38 (55,3%)	1,36 [0,30; NA]
nein	125/250 (50,0%)	8,48 [4,86; NA]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: Region		
Andere	104/191 (54,5%)	4,96 [2,07; 12,12]
USA	37/92 (40,2%)	15,80 [7,98; NA]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: Abstammung		
weiß	128/253 (50,6%)	8,48 [3,68; 15,80]
afroamerikanisch	8/21 (38,1%)	NA [2,60; NA]
andere	10/14 (71,4%)	3,55 [0,23; 12,62]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	76/143 (53,1%)	6,28 [2,04; NA]
0,8 mg/kg	70/145 (48,3%)	9,07 [4,86; NA]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	59/127 (46,5%)	12,95 [3,71; NA]
≥Medianwert	72/130 (55,4%)	6,70 [2,60; 12,12]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorthapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	89/171 (52,0%)	7,98 [2,14; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen		
UE, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	19/288 (6,6%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	10/161 (6,2%)	NA [NA; NA]
weiblich	9/127 (7,1%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
<4	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]
≥4	16/230 (7,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	1/70 (1,4%)	NA [NA; NA]
nein	18/218 (8,3%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Vorherige ASCT		
ja	15/226 (6,6%)	NA [NA; NA]
nein	4/62 (6,5%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline		
≤60 ml/min/1,73 m ²	8/85 (9,4%)	NA [NA; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	11/203 (5,4%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	1/100 (1,0%)	NA [NA; NA]
≥1	18/188 (9,6%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vortherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	11/153 (7,2%)	NA [NA; NA]
nicht-IgG	8/135 (5,9%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	11/182 (6,0%)	NA [NA; NA]
Hochrisiko	6/78 (7,7%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30	10/189 (5,3%)	NA [NA; NA]
>30 bis <60	4/41 (9,8%)	NA [NA; NA]
≥60	5/49 (10,2%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Vorangegangene ADC-Therapie		
ja	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]
nein	19/250 (7,6%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Region		
Andere	11/191 (5,8%)	NA [NA; NA]
USA	8/92 (8,7%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Abstammung		
weiß	17/253 (6,7%)	NA [NA; NA]
afroamerikanisch	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]
andere	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Dosierungsschema		
0,4 mg/kg	7/143 (4,9%)	NA [NA; NA]
0,8 mg/kg	12/145 (8,3%)	NA [NA; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	7/127 (5,5%)	NA [NA; NA]
≥Medianwert	10/130 (7,7%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D); IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).		

RP2D TCRDT vorththerapiert

Tabelle 4-229 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt
Unerwünschte Ereignisse – RP2D TCRDT vorththerapiert

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 17.01.2023		
Gesamt UE		
Gesamt UE, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	31/31 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
Gesamt UE; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	15/15 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]
weiblich	16/16 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	10/10 (100,0%)	0,05 [0,03; 0,07]
nein	21/21 (100,0%)	0,07 [0,07; 0,10]

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Gesamt UE; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	11/11 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
≥1	20/20 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]
Gesamt UE; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	11/11 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]
nicht-IgG	20/20 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]
Gesamt UE; Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	11/11 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,13]
Hochrisiko	15/15 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
Gesamt UE; Subgruppe: Region		
Andere	15/15 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
USA	16/16 (100,0%)	0,08 [0,03; 0,10]
Gesamt UE; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	11/11 (100,0%)	0,07 [0,07; 0,10]
≥Medianwert	17/17 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
Gesamt UE, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	24/24 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	30/31 (96,8%)	0,23 [0,13; 0,26]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3); Subgruppe: Geschlecht		
männlich	15/15 (100,0%)	0,26 [0,10; 0,26]
weiblich	15/16 (93,8%)	0,20 [0,13; 0,85]

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	10/10 (100,0%)	0,23 [0,03; 0,26]
nein	20/21 (95,2%)	0,23 [0,13; 0,49]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	11/11 (100,0%)	0,16 [0,07; 0,26]
≥ 1	19/20 (95,0%)	0,26 [0,13; 0,85]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	11/11 (100,0%)	0,26 [0,13; 0,62]
nicht-IgG	19/20 (95,0%)	0,23 [0,10; 0,26]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	11/11 (100,0%)	0,23 [0,03; 0,85]
Hochrisiko	14/15 (93,3%)	0,23 [0,13; 0,30]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Region		
Andere	15/15 (100,0%)	0,16 [0,07; 0,23]
USA	15/16 (93,8%)	0,56 [0,13; 2,27]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	11/11 (100,0%)	0,49 [0,13; 1,15]
$\geq$ Medianwert	16/17 (94,1%)	0,16 [0,07; 0,26]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥ 4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	23/24 (95,8%)	0,23 [0,13; 0,26]
Schwerwiegende UE		
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	19/31 (61,3%)	2,14 [0,46; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorthherapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Schwerwiegende UE; Subgruppe: Geschlecht		
männlich	9/15 (60,0%)	1,12 [0,30; NA]
weiblich	10/16 (62,5%)	2,60 [0,33; NA]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
ja	9/10 (90,0%)	1,13 [0,23; 2,60]
nein	10/21 (47,6%)	7,88 [0,36; NA]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	7/11 (63,6%)	7,88 [0,30; NA]
≥1	12/20 (60,0%)	1,13 [0,30; NA]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	7/11 (63,6%)	1,15 [0,30; NA]
nicht-IgG	12/20 (60,0%)	2,60 [0,30; NA]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: Region		
Andere	12/15 (80,0%)	0,89 [0,23; 2,60]
USA	7/16 (43,8%)	NA [0,49; NA]
Schwerwiegende UE; Subgruppe: GPRC5D Ausprägung zu Baseline		
<Medianwert	5/11 (45,5%)	7,88 [1,12; NA]
≥Medianwert	12/17 (70,6%)	0,46 [0,23; NA]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Refraktärität		
≥4 vorangegangene Therapielinien und dreifachrefraktär	13/24 (54,2%)	7,88 [0,49; NA]

Studie MonumenTAL-1 RP2D TCRDT vorththerapiert	Talquetamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GPRC5D: G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 5, Member D; IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).		