

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Talquetamab

Datum der Veröffentlichung: 15. Dezember 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund	8
1 Fragestellung	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	10
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	10
2.3 Endpunkte	16
2.3.1 Mortalität	17
2.3.2 Morbidität	18
2.3.3 Lebensqualität	22
2.3.4 Sicherheit	23
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	25
2.4 Statistische Methoden	26
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	27
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	28
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	29
3.2 Mortalität	36
3.3 Morbidität	39
3.4 Lebensqualität	42
3.5 Sicherheit	43
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	51
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Talquetamab	51
4.2 Design und Methodik der Studie	52
4.3 Mortalität	53
4.4 Morbidität	53
4.5 Lebensqualität	54
4.6 Sicherheit	54
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	56
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	57
Referenzen	61
Anhang	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	10
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie MonumentAL-1	10
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie MonumentAL-1.....	14
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie MonumentAL-1.....	15
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie MonumentAL-1	17
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MonumentAL-1.....	25
Tabelle 7: Allgemeine Angaben ¹⁾ der Studie MonumentAL-1, All-treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023	29
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline der Studie MonumentAL-1, All-treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023.....	30
Tabelle 9: Folgetherapien ¹⁾ , Studie MonumentAL-1, All-treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023	36
Tabelle 10: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der Studie MonumentAL-1, All treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023	37
Tabelle 11: Veränderung der „Krankheitssymptomatik“ gemessen mittels EORTC QLQ-C30 in Kohorte A + C (Phase II, Studienteil 3) der Studie MonumentAL-1, All-treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023	40
Tabelle 12: Veränderung der „Krankheitssymptomatik“ gemessen mittels PGIS in Kohorte A + C (Phase II, Studienteil 3) der Studie MonumentAL-1, All-treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023	42
Tabelle 13: Veränderung der Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 in Kohorte A + C (Phase II, Studienteil 3) der Studie MonumentAL-1, All-treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023	42
Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE ¹⁾ in der Studie MonumentAL-1, All treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023.....	43
Tabelle 15: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie MonumentAL-1, All treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023	44
Tabelle 16: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie MonumentAL-1, All treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023	47
Tabelle 17: Schwerwiegende UE, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie MonumentAL-1, All treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023	49
Tabelle 18: UE von besonderem Interesse ¹⁾ in der Studie MonumentAL-1, All treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023)	49
Tabelle 19: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MonumentAL-1, All treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023	57

Tabelle 20: Gesamtansprechen gemäß IRC; Studie MonumentAL-1; all treated-Population,
Datenschnitt 17.01.2023 63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie MonumentAL-1 ..	14
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt „Gesamtüberleben“, Nicht-TCRDT vortherapiert, All treated-Population (Datenschnitt 17. Januar 2023)	39
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt „Gesamtüberleben“, TCRDT vortherapiert, All treated-Population (Datenschnitt 17. Januar 2023)	39

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRF	Prüfbogen (Case Report Form)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Dex	Dexamethason
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension
FACT-GP5	Functional Assessment of Cancer Therapy – General, Item GP 5
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICANS	Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell Associated Neurotoxic Syndrome)
IMWG	International Myeloma Working Group
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Gutachterkomitee (Independent Review Committee)
ISS	International Staging System
ITT	Intention-to-Treat
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MR	Minimales Ansprechen (Minimal Response)
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25
OSDI	Ocular Surface Disease Index
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity

PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient-Reported Outcome
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events
PT	Preferred Term
RP2D	Empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – 30-item Core Module
QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire – 20-item Multiple Myeloma Module
SAP	Statistischer Analyseplan
S.C.	Subkutan
sCR	stringentes vollständiges Ansprechen (stringent Complete Response)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCRDT	T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)

Hintergrund

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

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Talquetamab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Talquetamab in seiner Sitzung am 12.12.2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15.09.2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Dezember 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Talquetamab (TALVEY®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen [9]:

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

Gemäß Fachinformation erfolgt die zugelassene Dosierung nach einem wöchentlichen oder zweiwöchentlichen Dosierungsschema und beträgt wöchentlich 0,4 mg/kg oder zweiwöchentlich 0,8 mg/kg. Die empfohlene Mindestdosis beträgt 0,4 mg/kg und die Höchstdosis 0,8 mg/kg [9].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
MonumentAL-1 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-

Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Zur Nutzenbewertung für Talquetamab herangezogene Unterlagen

- Dossier zu Talquetamab [6]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) sowie Zusatzanalysen der Studie MonumentAL-1 (NCT03399799) [7,8,10,11,12]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Talquetamab im vorliegenden AWG basiert auf der Zulassungsstudie MonumentAL-1. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 bis 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie MonumentAL-1

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Die Studie MonumentAL-1 ist eine laufende, multizentrische, internationale, einarmige und offene Phase I/II-Studie. Ziel der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Talquetamab als Monotherapie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom. Es wurden innerhalb der MonumentAL-1-Studie indikationsspezifische Kohorten gebildet. Jede einzelne Kohorte kann als unabhängige Studie betrachtet werden. Alle Studienteilnehmenden haben ≥ 3 vorangegangene Therapielinien erhalten, wobei diese einen Proteasom-inhibitor (PI), einen Immunmodulator (IMiD) und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper umfassten. Bei Studienteilnehmenden der Kohorte A und der Kohorte C war eine vorangehende Therapie mit einer TCRDT (zum Beispiel CAR-T oder bispezifische Antikörper) ausgeschlossen. Die Studienteilnehmenden der Kohorte B mussten eine TCRDT (CAR-T oder bispezifische Antikörper) erhalten haben.</p> <p><u>Die Studiendurchführung umfasst 3 Teile:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Teil: Dosisescalation in der Phase I 2. Teil: Dosisexpansion mit empfohlener Phase II-Dosierung (RP2D)

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>3. Teil: Behandlung mit RP2D an verschiedenen Kohorten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom (Kohorte A, Kohorte B, Kohorte C)</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden alle 3 Studienkohorten herangezogen, da sie dem Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation von Talquetamab entsprechen.</p>
Population	<p><i>Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf den 3. Teil der MonumentAL-1-Studie, sofern kein zusätzlicher Hinweis angegeben ist.</i></p> <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥18 Jahre alt. • Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms gemäß den IMWG-Diagnosekriterien. • Messbare Erkrankung • Progress und Intoleranz nach etablierten Therapien • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Grad 0 oder 1 für Teil 1 und Teil 2, 0-2 für Teil 3 der Studie • Adäquate Klinische Laborwerte für Hämoglobin, Blutplättchen, Neutrophilenzahl, AST, ALT, Kreatinin, Bilirubin und Kalzium • Vorbehandlung <p>Kohorte A, Kohorte C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Kohorte B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>In Modul 4: Zusätzliche Differenzierung bezüglich Refraktärität: Kohorte A, Kohorte B und Kohorte C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Studienteilnehmende 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. <p>*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).</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). • Vorangegangene allogene SZT innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation. • Wenn eine allogene SZT erfolgt ist, müssen alle Immunsuppressiva seit 6 Wochen abgesetzt sein und es dürfen keine Anzeichen für eine Graft-versus-Host-Reaktion (GVHD) bestehen. • Vorangegangene autologer SZT ≤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 x 10⁹/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 • Pulmonale Beeinträchtigung, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr zur Aufrechterhaltung einer angemessenen Sauerstoffversorgung erfordern. • 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 atopischer 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
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>In die zulassungskonformen Studienkohorten (A, B und C) wurden N=339 Personen eingeschlossen und mit Talquetamab behandelt. Die Rekrutierung in diesen Kohorten ist beendet.</p> <p>All treated-Population: Kohorte A: N = 143 Personen Kohorte B: N = 51 Personen Kohorte C: N= 145 Personen</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren Personen für die Studie wurden an 47 Zentren in 9 Ländern rekrutiert: Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Korea; Niederlande, Polen, Spanien, Nordamerika.</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person eingeschlossen: 16. Dezember 2017 • Letzte Person eingeschlossen: 07. Juli 2022 • Letzte Person in die Analyse eingegangen: 17. Januar 2023

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Geplantes Studienende: 03. März 2025 <p>Datenschnitte (siehe auch Kapitel 2.4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse: 16.05.2022 • Wirksamkeitsanalyse: 12.09.2022 • Sicherheitsanalyse: 19.10.2022 (120-Tage) • Geforderter Datenschnitt der EMA: 17.01.2023¹⁾
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Gesamtansprechen (ORR) gemäß IMWG-Kriterien [13] nach unabhängigem Bewertungsgremium (IRC)</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens (DOR) • Sehr gutes Partielles Ansprechen (VGPR or better) • Komplettes Ansprechen (CR or better/sCR) • Zeit bis zum Ansprechen (TTR) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Gesamtüberleben (OS) • MRD-Negativitätsrate • Vorhandensein und Aktivität von Anti-Talquetamab Antikörpern • Pharmakokinetische Parameter in einer Populations-PK Analyse • Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L und PGIS • Gesamtansprechen (ORR) für Studienteilnehmende mit Hochrisiko-Zytogenetik <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur nachfolgenden Therapie (TTNT) <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, SUE, UE von besonderem Interesse²⁾ (AESI)

¹⁾ Angefragt durch die EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses. Es liegt ein vollständiger CSR vor. Dieser Datenschnitt liegt der Nutzenbewertung zugrunde.

Zu den UE von besonderem Interesse, gehören das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und die Neurotoxizität Grad ≥ 2 (d. h. ICANS, Symptome von ICANS und Neurotoxizität ohne ICANS).

Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; CR: komplettes Ansprechen; CSR: klinischer Studienbericht; MRD: minimal residual disease; OR: Dauer des Ansprechens; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimension - 5 Level; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala; IRF: Unabhängiges Bewertungsgremium; i.v.: intravenös; MCL: Mantelzelllymphom; MTD: maximal tolerierte Dosis, OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielles Ansprechen; RP2D: empfohlene Phase-II-Dosis; r/r: rezidivierend/refraktär; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; TTNT: Zeit bis zur nächsten Behandlung; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen; VAS: visuelle Analogskala.

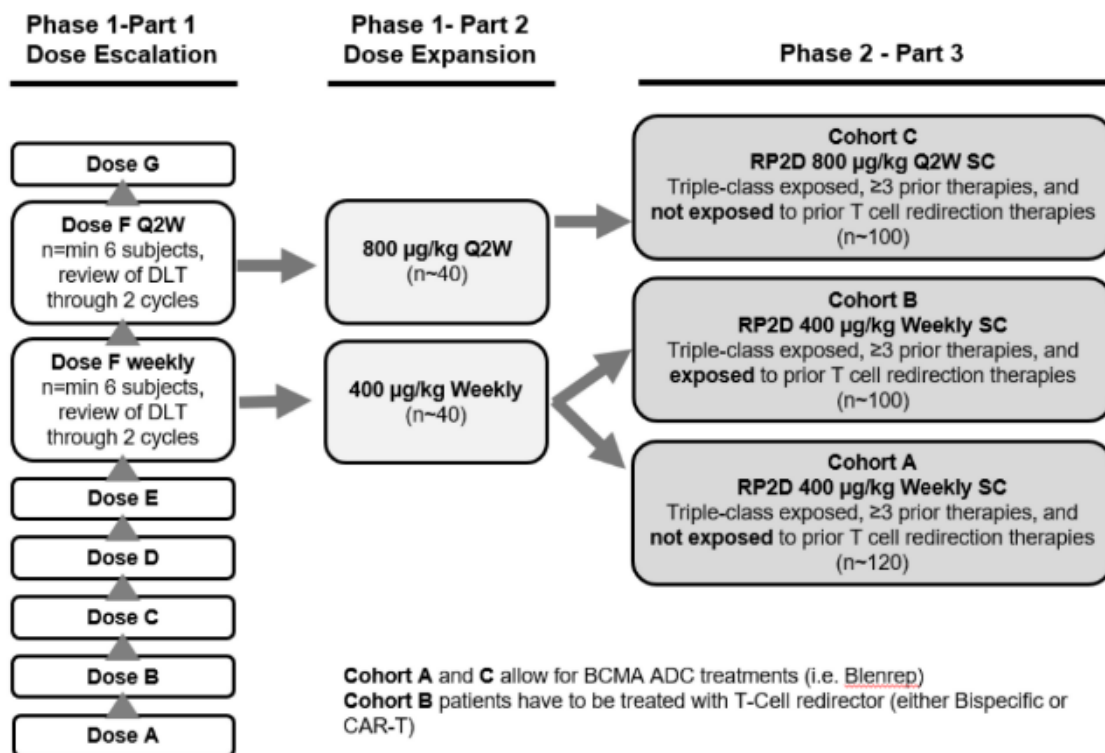


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie MonumentAL-1

Abkürzungen: DLT: Dosisbegrenzende Toxizität; Q2W: zweiwöchentliches Dosierungsschema; Q4W: vierwöchentliches Dosierungsschema; QW: wöchentliches Dosierungsschema; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); s.c.: subkutan

Protokolländerungen

Es wurden 15 globale und 13 länderspezifische Änderungen des Originalprotokolls vom 12. September 2017 (Version 1) vorgenommen. Protokolländerungen, die vor dem Einschluss der ersten Person am 16. Dezember 2017 vorgenommen wurden, waren nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Für die Nutzenbewertung relevante Änderungen des globalen Protokolls sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie MonumentAL-1

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 9 02. Juli 2019 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k.A.)	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Regeln für die Dosisescalation bei der Standardtitrierung • Klärung von Zeit- und Ereignisplänen für die zweimal wöchentliche Dosierung • Änderung der Dosishäufigkeit für Personen mit CR oder längerer Nicht-CR • Klärung einiger Ein- und Ausschlusskriterien • Ermöglichung einer Verkürzung der Infusionszeiten auf 1 Stunde • Ermöglichung einer Änderung der Dosierungshäufigkeit von wöchentlich auf zweimal wöchentlich für Personen die für eine teilnehmerinterne Dosisescalation zugelassen sind
Amendment 10 23. April 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Klärung der Regeln für die Dosisescalation • Hinzufügen von Hypogammaglobulinämie als mögliches Risiko

Amendment	Wesentliche Änderungen
(Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k.A.)	<ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Anforderungen für die Dosisescalation • Klärung der DLT-Kriterien
Amendment 11 23 September 2020 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k.A.)	<ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügung von Einzelheiten der Phase 2 (im Folgenden als Teil 3 bezeichnet) der Studie • Überarbeitung der Regeln zur Beendigung der Rekrutierung während Teil 2, wenn die DLT-Rate ein bestimmtes Kriterium erfüllt
Amendment 12 21 January 2021 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k.A.)	<ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen der Möglichkeit, Personen mit einem ECOG-Score von 2 in Studienteil 3 aufzunehmen
Amendment 13 17 June 2021 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k.A.)	<ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines alternativen RP2D-Dosierungsschemas (Kohorte C) in Teil 3 der Studie, bei dem die Teilnehmer mit 0,8 mg/kg Q2W SC behandelt werden
Amendment 14 09 September 2021 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k.A.)	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweis, dass Tocilizumab oder eine alternative Behandlung während der Verabreichung zur Behandlung und Vorbeugung von CRS verfügbar sein muss
Amendment 15 07 December 2021 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k.A.)	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Gesamtzahl der Personen für Kohorte B in Teil 3 von 38 auf etwa 60 und bis zu 100 Personen • Erhöhung der Gesamtzahl der Personen für die Kohorte C in Teil 3 von 43 Patienten auf etwa 100 Personen

Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen; CSR: klinischer Studienbericht; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLT: Dosislimitierende Toxizität; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IRC: Unabhängiges Gutachterkomitee; k. A.: keine Angabe; PFS: Q2W SC: xx

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie MonumenTAL-1

Intervention
<p>Talquetamab</p> <p><u>Kohorte A und B - Wöchentliches Dosierungsschema (QW):</u> Zykluslänge: 28 Tage Step-up Dosis: 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. Zyklus 1+: 0,4 mg/kg Talquetamab s.c. an Tag 1, 8, 15, 22 bis zur Krankheitsprogression</p> <p><u>Kohorte C - Zweiwöchentliches Dosierungsschema (Q2W):</u> Zykluslänge: 28 Tage Step-up Dosis: 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. Zyklus 1+: 0,8 mg/kg Talquetamab s.c. an Tag 1 und 15 bis zur Krankheitsprogression</p> <p>Prämedikation:</p>

Intervention

Personen, die Talquetamab s.c. erhielten, bekamen eine Prämedikation, um das Risiko für ein CRS zu verringern. Die Gabe von Talquetamab s.c. soll mit einer Step-up Phase eingeleitet werden und die Studienteilnehmenden sollen nach der Anwendung entsprechend überwacht werden. Ein bis drei Stunden vor der Gabe von Talquetamab erhielten die Studienteilnehmenden während der Step-up Phase die nachfolgende Prämedikation:

Kortikosteroid (orales oder intravenöses Dexamethason 16 mg oder Äquivalent)

Antihistaminikum (orales oder intravenöses Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)

Antipyretika (orales oder intravenöses Paracetamol 650 bis 1 000 mg oder Äquivalent)

Nicht erlaubte Begleitmedikation

- Jegliche Chemotherapie, Antikrebs-Immuntherapie (außer Talquetamab), experimentelle Therapie, Strahlentherapie (außer wie unten angegeben).
- Kortikosteroide in einer Dosierung von mehr als 10 mg Prednison (oder Äquivalent) täglich für mehr als 14 Tage sind verboten, es sei denn, sie werden zur Behandlung von unerwünschten Ereignissen eingesetzt, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und in Absprache mit dem Sponsor, oder bei Probanden, die in die Studie Sondierungskohorte(n) zur Bewertung von niedrig dosiertem Dexamethason (Abschnitt 6.2). Dexamethason
- Dexamethason sollte nicht als Vorbehandlungsmedikation nach Zyklus 1 Tag 1 verabreicht werden, außer bei Personen, bei denen CRS oder IRR des Grades ≥ 2 auftreten, und bei Personen, die in die explorative Kohorte(n), die niedrig dosiertes Dexamethason untersuchen.
- 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.

Erlaubte Begleitmedikation

- Standardtherapien zur unterstützenden Behandlung (Antiemetika, Antidiarrhoika, Anticholinergika, Antispasmodika, Antipyretika, Antihistaminika, Analgetika, Antibiotika und andere antimikrobielle Mittel, Histaminrezeptor [H₂]-Antagonisten oder Protonenpumpenhemmer und andere Medikamente zur Behandlung von Krankheitssymptomen oder -anzeichen), sofern klinisch indiziert, gemäß den institutionellen Standards und nach Ermessen des Prüfarztes.
- Bisphosphonate sind als Teil der unterstützenden Behandlung zulässig.
- Wachstumsfaktorunterstützung, Erythropoietin-stimulierende Mittel, Thrombozyten-stimulierender Faktor und Transfusionen sind zulässig zur Behandlung von Symptomen oder Anzeichen von Neutropenie, Anämie oder Thrombozytopenie gemäß den lokalen Behandlungsstandards; diese Mittel sind nicht erlaubt als prophylaktische Behandlung während der DLT-Phase.
- Best supportive care zur Vermeidung potenzieller Toxizitäten.

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

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer

Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle [Tabellenverweis Tabelle 5] stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie MonumenTAL-1

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Gesamtansprechen ¹⁾	Morbidität	Ja	Ergänzend
Zeit bis zum Ansprechen		Ja	Nein
Dauer des Ansprechens		Ja	Nein
Progressionsfreies Überleben		Ja	Nein
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie		Ja	Nein
MRD-Negativität		Ja	Nein
Allgemeiner Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS)	Lebensqualität bzw. Morbidität	Ja	Ja ³⁾
EORTC QLQ-C30-Symptomskalen		Ja	Ja
Patient Global Impression of Severity (PGIS)		Ja	Ja
EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse ⁴⁾	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt der Studie MonumenTAL-1.

²⁾ Der EORTC QLQ-C30 umfasst Skalen zur Lebensqualität und zur Symptomatik.

³⁾ Die Ergebnisse werden aufgrund geringer Rücklaufquoten nicht dargestellt (s. Kapitel 3).

⁴⁾ UE beinhaltet jegliche UE, UE nach Schweregrad, SUE, AESI und SUE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; MRD: Minimale Resterkrankung; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – 30-item Core Module.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Das OS ist definiert als die Zeit von der ersten Dosierung von Talquetamab bis zum Versterben jedweder Ursache. Personen, die für die Nachbeobachtung verloren gingen (Lost-to-follow-up), wurden zum Zeitpunkt des Verlustes für die Nachbeobachtung zensiert. Personen, die

nach Rücknahme der Einwilligung verstarben, deren Todesdaten jedoch gemäß den geltenden Vorschriften erfasst wurden, werden als OS-Ereignis betrachtet. Bei lebenden Personen mit unbekanntem Vitalstatus, wurden die Daten an dem Datum zensiert, an dem die betreffende Person zuletzt als lebend bekannt war. Das Datum des letzten bekannten Überlebens wird durch das maximale Erfassungs-/Bewertungsdatum aus den ausgewählten Datenbereichen innerhalb der klinischen Datenbank bestimmt. Die Nachbeobachtungsphase in Teil 1 und 2 galt für jede Person als abgeschlossen, wenn die 16 Wochen Nachbeobachtung beendet wurden. Es erfolgte ein Telefonkontakt in einem 4-wöchigen Turnus. Die Nachbeobachtungsphase konnte vorzeitig abgebrochen werden (und wird unvollständig bleiben), seine Einwilligung zurückgezogen hat, nicht mehr zur Nachbeobachtung erschien oder eine neue Krebstherapie begonnen hat. In Teil 3 wurde das Gesamtüberleben nach Dokumentation von Krankheitsprogress, alle 16 Wochen bis zum Ende der Studie erhoben, es sei denn, die Person ist verstorben, nicht mehr zur Nachbeobachtung verfügbar oder hat seine Zustimmung entzogen. Während der 30-tägigen Nachbeobachtung wurde Kontakt aufgenommen, um Informationen über unerwünschte Ereignisse zu sammeln es sei denn, die Versuchsperson ist verstorben, nicht mehr zur Nachbeobachtung erschienen oder hat ihr Einverständnis zurückgezogen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird für Studienteil 3 als valide erachtet. Für Studienteil 1 und 2 (22 % Personen) wird die Erhebung als eingeschränkt valide erachtet, da die Nachbeobachtung als abgeschlossen galt, nachdem 16 Wochen Nachbeobachtung beendet wurden. Für einen Teil der Studienpopulation erfolgte keine vollständige Nachbeobachtung des Überlebensstatus.

2.3.2 Morbidität

Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens

Die Endpunkte „Gesamtansprechen“, „Zeit bis zum Ansprechen“ und „Dauer des Ansprechens“ werden in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Das Gesamtansprechen wird als primärer Endpunkt der Studie MonumentAL-1 im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

a) Gesamtansprechen (ORR)

ORR war definiert als der Anteil der Personen mit bestätigten partiellen Ansprechen (PR), sehr gutem partiellen Ansprechen (VGPR), vollständigem Ansprechen (CR) oder stringentem vollständigem Ansprechen (sCR) gemäß der Responsekriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) [13]. Die Beurteilung basierte auf der Bewertung eines unabhängiges Gutachterkomitee (IRC) während oder nach der

Verabreichung von Talquetamab, aber vor Beginn einer anschließenden Anti-Myelom-Therapie.

b) Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

TTR (d.h. die Zeit bis zum ersten Ansprechen) war definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Verabreichung der ersten Gabe von Talquetamab und der ersten Wirksamkeitsbewertung, bei der Personen alle Kriterien für ein PR oder besser erfüllten. Die TTR wurde durch das IRC und durch die Prüferin bzw. den Prüfer beurteilt.

c) Dauer des Ansprechens (DOR)

DOR war 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 eintrat. Die DOR wurde durch das IRC und durch die Prüferin bzw. den Prüfer beurteilt. Eine Krankheitsprogression wurde anhand der IMWG-Kriterien beurteilt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die Endpunkte basieren auf laborparametrischen, hämatologischen und radiologischen Befunden ohne Symptombezug. Sie werden daher als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

PFS war definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Gabe von Talquetamab und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes jedweder Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Eine Krankheitsprogression wurde gemäß den IMWG-Kriterien beurteilt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die Erhebung des Endpunkts „PFS“ erfolgte als Kombination aus der Erfassung der Mortalität, laborparametrischen und mittels bildgebender Verfahren. Mortalität wird in der vorliegenden Nutzenbewertung über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ berücksichtigt. Die Kriterien, die mittels bildgebender Verfahren erhoben wurden, werden als nicht patientenrelevant gewertet. Der Endpunkt „PFS“ wird in der Gesamtschau als nicht patientenrelevant beurteilt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

MRD-Negativität

Der Endpunkt „MRD-Negativität“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

MRD-Negativität war definiert als Anteil an Personen, 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} erreichten. Als MRD-positiv galten alle Personen mit positivem oder mehrdeutigem MRD-Status sowie mit fehlendem oder nicht bewertbarem MRD-Status. Der MRD-Status wurde basierend der Next Generation Sequencing (NGS)-Untersuchung der DNA des Knochenmark-Aspirats / der Knochenmark Biopsie ermittelt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Nachweis einer MRD in der vorliegenden Operationalisierung basiert auf asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Eine Validierung als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität (Krankheitssymptome)) liegt nicht vor. Daher wird der Endpunkt nicht als patientenrelevant angesehen und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie war definiert als die Zeit zwischen dem Datum der ersten Gabe von Talquetamab und dem Datum des Beginns der nächsten Therapielinie (nachfolgende Myelomtherapie). Tod durch Krankheitsprogression ohne Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie wurde als Ereignis gewertet. Es handelt sich um einen in den Dossierunterlagen des pU explorativen und post hoc spezifizierten Endpunkt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der pU zieht die Ergebnisse zu „Zeit bis zur Folgebehandlung“ heran, um indirekt über das Hinauszögern der Notwendigkeit einer nachfolgenden Anti-Lymphom-Behandlung Aussagen zum Nutzen der Studienmedikation im Sinne einer Krankheits- und Symptomkontrolle treffen zu können. Kriterien zum Vorliegen einer Therapiebedürftigkeit von Studienpersonen und Gründe für die Entscheidung eine erneute Therapie zu beginnen, werden nicht aufgeführt. Deshalb ist unter der vorliegenden Operationalisierung für „Zeit bis zur Folgebehandlung“ eine Patientenrelevanz nicht gegeben.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Allgemeiner Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS)

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand“ wird mittels EQ-5D-VAS erfasst und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Mit der visuellen Analogskala des EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D-VAS) schätzen Personen bezogen auf den aktuellen Tag ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie gemessen mittels EQ-5D VAS wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

„Allgemeiner Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS)“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität der EQ-5D-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet bereits bewertet und wird als valide eingeschätzt.

Lebensqualität und Symptomatik (mittels EORTC QLQ-C30)

Der Endpunkt „Lebensqualität und Symptomatik“ wird mittels EORTC QLQ-C30 erfasst und in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Weitere Ausführungen zu Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität des Endpunkts sind in Kapitel 2.3.3 verortet.

Krebssymptomatik (mittels PGIS)

Der Endpunkt „Krebssymptomatik“ wird mittels PGIS erfasst und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der PGIS ist ein patientenberichtetes Instrument zur Erfassung der Krankheitssymptome. Die Einschätzung erfolgt auf einer fünfstufigen Skala [14]:

- 0 = nicht vorhanden: Keine Symptome
- 1 = gering: Symptome lassen sich leicht ignorieren
- 2 = moderat: Symptome lassen sich schwer ignorieren
- 3 = stark: Symptome lassen sich sehr schwer ignorieren
- 4 = sehr stark: Symptome lassen sich nicht ignorieren

Die Skalenspannweite beträgt 0-4 Punkte. Die Änderung des Schweregrads der Symptome unter der Therapie gemessen mittels PGI-S wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur eingeschränkt nachvollziehbar. Unklar bleibt, wie die in Zahlenwerte der Skala transformiert wurden.

Patientenrelevanz

„Krebssymptomatik mittels PGIS“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des PGIS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

2.3.3 Lebensqualität

Lebensqualität und Symptomatik (mittels EORTC QLQ-C30)

Der Endpunkt „Lebensqualität und Symptomatik“ wird mittels EORTC QLQ-C30 erfasst und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire – Core Module) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei an Krebs erkrankten Personen. Für die Studie MonumentAL-1 wurde die Version 3.0 verwendet [1,4]. Das Instrument gliedert sich in:

- 5 Funktionsskalen
 - Physische Funktion (5 Items)
 - Rollenfunktion (2 Items)
 - Emotionale Funktion (4 Items)
 - Kognitive Funktion (2 Items)
 - Soziale Funktion (2 Items)
- 3 Symptomskalen
 - Fatigue (3 Items)
 - Schmerz (2 Items)
 - Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- 2 globale Skalen zum allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität.

Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Beeinträchtigungen.

Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet. Der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und die anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten eine schwerere Symptomatik. Die Funktionsskalen können der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ zugeordnet werden und die Symptomskalen sowie die Einzelitems zu Symptomen der Endpunktkategorie „Morbidität“.

In der Studie MonumentAL-1 füllten die Studienteilnehmenden den Fragebogen in regelmäßigen Abständen bei Studiervisite aus (zu den Zeitpunkten der Erhebung siehe Kapitel 2.3.5). Der pU ordnete die Symptomskalen der Endpunktkategorie Morbidität zu. Die Skalen

zum allgemeinen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen wurden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Das Single-Item Finanzielle Schwierigkeiten wurde im Kontext der frühen Nutzenbewertung nicht dargestellt [5].

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die über den EORTC QLQ-C30 erfasste Symptomatik und Lebensqualität ist patientenrelevant. Die Funktionsskalen und die globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ werden für die Kategorie „Lebensqualität“ herangezogen. Die Symptomskalen und die einzelnen Symptomitems des QLQ-C30 werden der Kategorie „Morbidität“ zugeordnet. Die Funktionsskalen wurden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Die Skala „Finanzielle Schwierigkeiten“ (1 Item) wird nicht als Bestandteil der Symptomatik eingestuft und daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Validität

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik bei Krebspatientinnen und -patienten [3]. Eine Responderschwelle von 10 Punkten wird als adäquat angesehen.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Der Endpunkt „UE“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

UE waren definiert als jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Personen, denen Talquetamab verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Die Definition der UE erfolgte gemäß dem internationalen Harmonisierungsrat [ICH]). UE wurden unabhängig, ob schwerwiegend oder nicht-schwerwiegend, ab dem Zeitpunkt der unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung bis 100 Tage (für Phase I) bzw. 30 Tage (für Phase II) nach der letzten Gabe Talquetamab oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was zuerst eintrat, dokumentiert.

SUE waren definiert als Ereignisse, die den Tod zur Folge haben, unmittelbar lebensbedrohend sind, einen unvorhergesehenen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen, eine bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität zur Folge haben oder aus Sicht der Prüferin / des Prüfers ein signifikantes Ereignis darstellen.

Die Dokumentation der UE erfolgte anhand von elektronischen Case Report Forms (eCRF) und wurden durch die Prüferin bzw. den Prüfer ausgefüllt. UE wurden nach Preferred Term (PT) und Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA, Version 25.0 klassifiziert. Die Dokumentation der UE erfolgte hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (Version 4.03).

UE von besonderem Interesse waren wie folgt im Protokoll präspezifiziert:

- Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)
- Neurotoxizität Grad ≥ 2 (d. h. ICANS (Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom), Symptome von ICANS und Neurotoxizität ohne ICANS).

Das konkrete Vorgehen zur Erfassung der UE von besonderem Interesse wurde im SAP mit dem Datenschnitt vom 27. April 2021 sowie im Amendment vom 12. Mai 2022 beschrieben (siehe Anhang 2).

In Modul 4 wurden folgende Hauptkategorien der Verträglichkeit deskriptiv beschrieben:

- Gesamt UE (unabhängig vom Schweregrad) (ergänzend dargestellt)
- Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende UE
- UE, die zum Therapieabbruch führen

Darüber hinaus wurden in Modul 4 die nachfolgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse gelistet. Entsprechend der Angaben des SAP handelt es sich hierbei um Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (Adverse Events of Clinical Interest). Auf eine Darstellung wird in der Nutzenbewertung verzichtet.

- Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) gemäß ASTCT bzw. nach überarbeitetem CRS-Bewertungssystem.
- 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 UE (CTCAE-Grad ≥ 2) und Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2))
- ICANS gemäß ASTCT (hier zusätzlich UE (CTCAE-Grad ≥ 2) und Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad ≥ 2))
- Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction, sARR)
- Reaktion an der Injektionsstelle (Injection Site Reaction, ISR)
- Hypogammaglobulinämie
- Zytopenien
 - PT Anämie
 - PT Neutropenie
 - PT Thrombozytopenie
 - PT Lymphopenie
- Infektionen
- Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen
- Tumorlysesyndrom
- Toxizitäten der Haut
- Orale Toxizität
- Nageltoxizität
- Sekundärmalignome (ohne Angabe eines Schweregrades und unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens)

Bewertung

Die Operationalisierung der UE ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität:

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass es basierend auf der Operationalisierung möglich ist, dass die berichteten UE zum Teil auch krankheitsbedingte UE abbilden können.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle [Tabellenverweis].

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MonumentAL-1

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Screen- ing ¹⁾	Behandlungsphase 28-tägige Zyklen		EoT ²⁾	OS- Follow- up ³⁾⁴⁾
		Zyklus 1	Alle anderen Zyklen		
		1 Dosis	1 Dosis		
Gesamtüberleben		Kontinuierliche Erfassung			x
Gesamtansprechen ⁵⁾	x	Zyklus 3 (Tag 1), bei Verdacht auf CR/sCR und bei Fortschreiten der Krankheit. Bei bestätigter CR/sCR wird 12 Monate nach C1D1 (± 1 Monat [es sei denn, die CR/sCR-Probe wurde innerhalb von 3 Monaten nach dem 12-Monats-Zeitpunkt nach Zyklus 1 (Tag 1) entnommen]) und danach jährlich (± 1 Monat).			
Lebensqualität und Symptomatik (mittels EQ-5D-VAS, PGIS, EORTC QLQ-C30) ⁶⁾⁷⁾	x	x	x	x	
Unerwünschte Ereignisse	Kontinuierlich von der Unterzeichnung des ICF bis 30 Tage nach der letzten Gabe von Talquetamab oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, falls diese früher beginnt.				

¹⁾ ≤ 28 Tage vor der ersten Gabe von Talquetamab.

²⁾ EOT innerhalb von 30 Tagen (+7 Tage) nach der letzten Gabe von Talquetamab oder vor dem Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.

³⁾ Kontinuierlich bis Tod, Widerruf der Zustimmung zur Studienteilnahme oder Verlust der Nachbeobachtung.

⁴⁾ Alle 16 Wochen (± 2 Wochen) nach den ersten Anzeichen eines Fortschreitens der Krankheit oder dem Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst eintritt. Informationen können per Telefonkontakt eingeholt werden.

⁵⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

⁶⁾ Die Analyse der PRO-Instrumente wird bei allen behandelten Personen (All treated-Population) in Studienteil 3 (Phase II) durchgeführt, wobei die Analysen eine Baseline- und mindestens eine Post-Baseline-Bewertung erfordern.

⁷⁾ PRO-Instrumente werden an Tag 1 jedes ungeraden Zyklus während der Behandlung (d. h. Tag 1 der Zyklen 1, 3, 5, 7, 9, 11 usw.), danach alle 16 Wochen (± 2 Wochen) nach ersten Anzeichen einer fortschreitenden Erkrankung oder EOT, je nachdem, was zuerst eintritt, erfasst.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – 30-item Core Module.

2.4 Statistische Methoden

Der SAP liegt in der Originalversion vom 27. April 2021 vor. Es wurde ein Amendment am 12. Mai 2022 veröffentlicht.

Analysepopulationen:

- All treated-Population: alle eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis Talquetamab erhalten haben. Die ITT-Population wird als primäres Analyse-Set bestimmt und für alle Auswertungen zur Sicherheit und Wirksamkeit verwendet.

Für die Nutzenbewertung wird die all treated-Population für die Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit berücksichtigt.

Für die Kohorte B (TCRDT vorhertherapiert) wurde innerhalb der all treated-Population ein Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets gebildet. Die Studienteilnehmenden der Kohorte B wurden mit den Studienteilnehmenden der Phase I gepoolt, die ebenfalls mit einer der beiden RP2D behandelt wurden und TCRDT vorhertherapiert waren. Der pU hat dementsprechend für die Vollpopulation RP2D TCRDT Vortherapierten im Modul 4 einen Zuschnitt hinsichtlich der Refraktärität auf die letzte Therapielinie vorgenommen, sodass die Ergebnisdarstellung für die Kohorte RP2D TCRDT vorhertherapiert für N=31 Studienteilnehmende erfolgte. Das Vorgehen erscheint sachgerecht und gemäß Zulassung.

Datenschnitte

Es wurden bisher vier Datenschnitte vorgenommen: die primäre Analyse erfolgte mit Cut-off vom 16. Mai 2022 und zwei weitere Update Datenschnitte für Daten zur Wirksamkeit vom 12. September 2022 und für Daten zur Sicherheit vom 19. Oktober 2023. Der vierte Datenschnitt mit Cut-off vom 17. Januar 2023 wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA angefordert und ausgewertet. Für diesen Datenschnitt liegt ein vollständiger Studienbericht vor. Konkrete Regeln, die den Zeitpunkt der Datenschnitte a priori festlegen, sind den Unterlagen nicht zu entnehmen.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Für den primären Endpunkt „Gesamtansprechen“ waren Subgruppenanalysen für folgende Kategorien präspezifiziert:

- Alter (<65 Jahre; \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Abstammung (weiß; afroamerikanisch; andere)
- ECOG-PS zu Baseline (0; \geq 1)
- Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (<4; \geq 4)
- Refraktärität (ja)
- ISS-Stadium zu Baseline (Stadium I; Stadium II; Stadium III)
- Überarbeitete-ISS-Stadium zu Baseline (Stadium I; Stadium II; Stadium III)
- Vorangegangene ASCT (ja; nein)

- Zytogenetisches Risikoprofil (Hochrisiko; Standardrisiko)

Darüber hinaus wurden für das Modul 4 posthoc weitere Subgruppenanalysen [Vorangegangene ADC-Therapie (ja), Extramedulläre Plasmozytome (0; ≥ 1), Dosierung (0,4 mg/kg d; 0,8 mg/kg d)] für alle weiteren Wirksamkeitsendpunkte und Sicherheit präsentiert. Der primäre Endpunkt Gesamtansprechen der Studie MonumentAL-1 wurde in der Nutzenbewertung ergänzend im Anhang dargestellt, daher erfolgt für diesen Endpunkt keine Berücksichtigung der präspezifizierten Subgruppenanalysen innerhalb der Nutzenbewertung. Für patientenrelevante Endpunkte wurde posthoc Subgruppenanalyse durchgeführt; diese sind deskriptiv im Modul 4 dargestellt und sind wie die präspezifizierten Subgruppen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Als Datum für die Zensierung für Studienteilnehmende, die keine Krankheitsprogression erlitten haben, wurde das Datum der letzten Wirksamkeitsmessung nach Studienbeginn (post-Baseline-Messung) verwendet. Bei Personen, bei denen die Krankheit nach dem Studienbeginn nicht bewertet wurde, erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt der ersten Gabe von Talquetamab.

Für die PRO-Instrumente wird keine Imputation von fehlenden Daten durchgeführt.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen und Bewertung

Patientenberichtete Endpunkte

Die Analyse der PRO-Daten wird bei allen Studienteilnehmenden in Phase II (Studienteil 3) durchgeführt, wobei die Analysen eine Baseline- und mindestens eine Post-Baseline-PRO-Bewertung erfordern. Die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L und PGIS werden zu jedem Zeitpunkt basierend auf der Anzahl der Teilnehmenden in jedem Zyklus ermittelt, sowie unter Abzug der bereits verstorbenen bezogen auf die all treated-Population. Gemäß den Studienunterlagen waren neben deskriptiven Auswertungen für die patientenberichteten Endpunkte Analysen auf Gruppenebene anhand der mittleren Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM und auf individueller Ebene anhand des Anteils der Studienteilnehmende mit einer signifikanten Veränderung gegenüber Baseline prädefiniert. MMRM-Analysen für den PGIS liegen nicht vor.

Mit dem Dossier des pU wurden Überlebenszeitanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung d um 15 % der Skalenspannweite der EQ-5D-VAS und PGIS vorgelegt. Für den EORTC-QLQ-C30 wurde ein Responsekriterium von 10 Punkten angewandt. Die Wahl der Responseschwellen wird als adäquat eingeschätzt.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie MonumentAL-1 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Es werden die Ergebnisse der einarmigen Studie MonumentAL-1 zur Nutzenbewertung von Talquetamab zum Datenschnitt am 17. Januar 2023 herangezogen. Es liegen derzeit keine kontrollierten Studiendaten vor. Für alle Personen in den Kohorten A, B und C war eine Dosierung von Talquetamab s.c. entsprechend des zugelassenen Dosierungsschemas vorgesehen (siehe Tabelle 4). Die all treated-Population, welche für die Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen wurde, umfasst 319, nach Zuschnitt der Kohorte B gemäß dem vorliegenden AWG, eingeschlossene Personen der Studie MonumentAL-1. In Modul 4 wurde für die Vollpopulation RP2D TCRDT Vortherapierten ein Zuschnitt hinsichtlich der Refraktärität auf die letzte Therapielinie vorgenommen, sodass die Ergebnisdarstellung für die Kohorte B TCRDT vortherapiert für N=31 Studienteilnehmende erfolgte.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 7: Allgemeine Angaben¹⁾ der Studie MonumentAL-1, All-treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023

Studie MonumentAL-1 Allgemeine Angaben	Nicht-TCRDT vortherapiert		TCRDT vortherapiert
	Kohorte A N=143	Kohorte C N=145	Kohorte B N=51
All treated-Population ²⁾	143 (100)	145 (100)	51 (100)
Personen, die noch in Behandlung sind	33 (23,1)	60 (41,4)	14 (27,5)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) Aufgrund von:	110 (76,9)	85 (58,6)	37 (72,5)
UE	8 (5,6)	12 (8,3)	4 (7,8)
Krankheitsprogression	83 (58,0)	50 (34,5)	29 (56,9)
Entscheidung Ärztin/Arzt	12 (8,4)	12 (8,3)	4 (7,8)
Ablehnung fortführende Behandlung	5 (3,5)	6 (4,1)	k. A.
Tod	2 (1,4)	5 (3,4)	k. A.
Abbruch der Studie, n (%) Aufgrund von:	62 (43,4)	41 (28,3)	21 (41,2)
Tod	48 (33,6)	32 (22,1)	20 (39,2)
Tod durch COVID-19	3 (2,1)	1 (0,7)	0
Rücknahme der Einverständniserklärung ³⁾	6 (4,2)	5 (3,4)	k. A.
Beginn anschließende Krebstherapie	4 (2,8)	2 (1,4)	k. A.
Lost to Follow-up	4 (2,8)	1 (0,7)	1 (2,0)
Behandlungsdauer (Monate) ⁴⁾			
Mittelwert (SD)	9,3 (7,6)	8,0 (5,4)	8,1 (6,6)
Median (min; max)	6,9 (0,03; 32,92)	8,8 (0,03; 25,69)	5,8 (0,43; 23,26)
Dauer Follow-up ⁵⁾ , (Monate)			
Mittelwert (SD)	15,0 (7,2)	11,0 (5,0)	11,6 (5,9)
Median (min; max)	18,8 (0,5+; 32,9)	12,7 (0,2+; 26,1)	14,8 (1,0+; 29,0)

- ¹⁾ Darstellung erfolgt gemäß Studienunterlagen (Studienbericht, Datenschnitt 17. Januar 2023, all treated-Population N=339 Personen).
²⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden
³⁾ Umfasst Personen, die eine weitere Behandlung ablehnen: "Rücktritt aus Phase 1 RP2D.
⁴⁾ Dauer der Behandlung: Talquetamab wurde den Studienteilnehmenden bis zum Progress, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligung, Tod oder Ende der Studie verabreicht.
⁵⁾ Die Dauer der Nachbeobachtung bezieht sich auf das Datum der ersten Dosis (erste Step-up-Dosis).

Abkürzungen: UE: Unerwünschtes Ereignis; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline der Studie MonumenTAL-1, All-treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023

Merkmal	Nicht-TCRDT vortherapiert		TCRDT vortherapiert
	Kohorte A ¹⁾ N=143	Kohorte C ³⁾ N=145	Kohorte B ²⁾⁴⁾ N=31
<i>Alter (Jahre)</i>			
Mittelwert (SD)	65,0 (9,0)	65,1 (10,3)	62,16 (8,6)
Median (min; max)	67,0 (46; 86)	67,0 (38; 84)	61,0 (49; 78)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>			
< 65 Jahre	65 (45,5)	63 (43,4)	19 (61,3)
65 - <75 Jahre	57 (39,9)	50 (34,5)	8 (25,8)
≥75 Jahre	21 (14,7)	32 (22,1)	4 (12,9)
<i>Geschlecht, n (%)</i>			
männlich	78 (54,5)	83 (57,2)	15 (48,4)
weiblich	65 (45,5)	62 (42,8)	16 (51,6)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>			
Europäisch	128 (89,5)	125 (86,2)	29 (93,6)
Asiatisch	1 (0,7)	6 (4,1)	1 (3,2)
Afrikanisch oder afroamerikanisch	12 (8,4)	9 (6,2)	1 (3,2)
Unbekannt	2 (1,4)	1 (0,7)	0
Hawaiianer	k. A.	1 (0,7)	0
Multiple	k. A.	1 (0,7)	0
Nicht berichtet	k. A.	2 (1,4)	0

Merkmal	Nicht-TCRDT vortherapiert		TCRDT vortherapiert
	Kohorte A ¹⁾ N=143	Kohorte C ³⁾ N=145	Kohorte B ²⁾⁴⁾ N=31
<i>Baseline ECOG score, n (%)</i>			
0	44 (30,8)	56 (38,6)	11 (35,5)
1	86 (60,1)	81 (55,9)	19 (61,3)
2	13 (9,1)	8 (5,5)	1 (3,2)
<i>Messbare Erkrankung gemäß IMWG-Kriterien, n (%)</i>			
Nur Serum	60 (42,0)	71 (49,0)	8 (25,8)
Serum und Urin	23 (16,1)	12 (8,3)	4 (12,9)
Nur Urin	20 (14,0)	21 (14,5)	10 (32,3)
Serum FLC	36 (25,2)	38 (26,2)	9 (29,0)
Nicht auswertbar	4 (2,8)	3 (2,1)	0
<i>ISS staging⁵⁾, n (%)</i>			
I	62 (43,4)	64 (44,4)	12 (38,7)
II	53 (37,1)	45 (31,3)	13 (41,9)
III	28 (19,6)	35 (24,3)	6 (19,4)
<i>R-ISS staging⁶⁾, n (%)</i>			
I	138 (96,5)	138 (95,2)	29 (93,5)
II	27 (19,6)	33 (23,9)	3 (10,3)
III	97 (70,3)	86 (62,3)	22 (75,9)
III	14 (10,1)	19 (13,8)	4 (13,8)
<i>Zeit seit Diagnose⁷⁾ (Jahre)</i>			
Mittelwert (SD)	7,2 (3,7)	7,4 (4,7)	7,4 (3,9)
Median (min; max)	6,7 (1,4; 20,8)	6,4 (0,8; 25,4)	6,2 (2,1; 15,5)
<i>Anzahl der lytischen Knochenläsionen, n (%)</i>			
0	23 (16,1)	143 (98,6)	3 (9,7)
1-3	23 (16,1)	27 (18,9)	7 (22,6)
4-10	46 (32,2)	31 (21,7)	5 (16,1)
>10	46 (32,2)	34 (23,8)	5 (16,1)
>10	51 (35,7)	51 (35,7)	15 (48,4)
unbekannt	0		1 (3,2)

Merkmal	Nicht-TCRDT vortherapiert		TCRDT vortherapiert
	Kohorte A ¹⁾ N=143	Kohorte C ³⁾ N=145	Kohorte B ²⁾⁴⁾ N=31
<i>Anzahl der extramedullären Plasmozytome, n (%)</i>			
0	110 (76,9)	108 (74,5)	10 (32,3)
≥1	33 (23,1)	37 (25,5)	21 (67,7)
<i>Zytogenetik, n (%)</i>	132 (92,3)	128 (88,3)	26 (83,9)
Standardrisiko	91 (68,9)	91 (71,1)	11 (42,3)
Hochrisiko	41 (31,1)	37 (28,9)	15 (57,7)
Del (17p)	29 (22,0)	25 (19,5)	9 (34,6)
T (4;14)	12 (9,1)	14 (10,9)	2 (7,7)
T (14;16)	5 (3,8)	6 (4,7)	1 (3,8)
<i>Knochenmarkzellularität (Biopsie), n (%)</i>	47 (32,9)	75 (51,7)	31 (100)
hyperzellulär n (%)	14 (29,8)	24 (32,0)	5 (16,1)
normozellulär n (%)	14 (29,8)	30 (40,0)	8 (25,8)
hypozellulär n (%)	9 (19,1)	7 (9,3)	1 (3,2)
unbestimmt n (%)	10 (21,3)	14 (18,7)	3 (9,7)
unbekannt n (%)	96 (67,1)	k. A	14 (45,2)
<i>Tumor-GPRC5D-Expression, n (%)</i>	135 (94,4)	122 (84,1)	28 (90,3)
Mittelwert (SD)	95,4 (6,8)	93,1 (9,5)	85,8 (17,1)
Median (min; max)	98,1 (61,9; 100,0)	96,6 (48,7; 100,0)	90,9 (17,5; 99,7)
<i>Anzahl vorangegangener Therapielinien, n (%)</i>			
Mittelwert (SD)	5,3 (2,1)	5,4 (2,5)	7,6 (3,0)
Median (min; max)	5,0 (2; 13)	5,0 (2; 17)	7,0 (3; 15)
<i>Anzahl vorangegangener Therapielinien, n (%)</i>			
2	1 (0,7)	3 (2,1)	0
3	25 (17,5)	29 (20,0)	3 (9,7)
4	38 (26,6)	37 (25,5)	1 (3,2)
5	28 (19,6)	17 (11,7)	3 (9,7)
>5	51 (35,7)	59 (40,7)	24 (77,4)

Merkmal	Nicht-TCRDT vortherapiert		TCRDT vortherapiert
	Kohorte A ¹⁾ N=143	Kohorte C ³⁾ N=145	Kohorte B ²⁾⁴⁾ N=31
<i>Art der vorangegangenen Therapie, n (%)</i>			
Vorheriger PI			
Bortezomib	138 (96,5)	142 (97,9)	31 (100,0)
Carfilzomib	107 (74,8)	101 (69,7)	25 (80,6)
Ixazomib	34 (23,8)	26 (17,9)	7 (22,6)
Vorangegangene Therapie mit ImiD			
Lenalidomide	142 (99,3)	144 (99,3)	31 (100,0)
Pomalidomide	124 (86,7)	113 (77,9)	28 (90,3)
Thalidomide	72 (50,3)	62 (42,8)	10 (32,3)
Vorangegangene Therapie mit Anti-CD38-Antikörper			
Daratumumab	140 (97,9)	144 (99,3)	29 (93,5)
Isatuximab	12 (8,4)	15 (10,3)	4 (12,9)
Vorangegangene bispezifische Antikörper-Therapie, n (%)	-	-	18 (58,1)
<i>Vorangegangene Therapien einzelne Wirkstoffe, n (%)</i>			
Selinexor	15 (10,5)	20 (13,8)	4 (12,9)
Melphalan Flufenamid	2 (1,4)	3 (2,1)	0
Belantamab	22 (15,4)	16 (11,0)	4 (12,9)
Elotuzumab	14 (9,8)	31 (21,4)	8 (25,8)
Panobinostat	3 (2,1)	4 (2,8)	3 (9,7)
CAR-T Zellen	0	0	16 (51,6)
<i>Vorangegangene Transplantation</i>			
Autolog	113 (79,0)	114 (78,6)	27 (87,1)
1	112 (78,3)	114 (78,6)	27 (87,1)
≥ 2	83 (58,0)	78 (53,8)	18 (58,1)
Allogen	29 (20,3)	36 (24,8)	9 (29,0)
	9 (6,3)	2 (1,4)	3 (9,7)
<i>Vorherige Strahlentherapie, n (%)</i>			
	64 (44,8)	60 (41,4)	17 (54,8)
<i>Vorherige krebssbedingte Operation/Prozedur, n (%)</i>			
	24 (16,8)	23 (15,9)	5 (16,1)

Merkmal	Nicht-TCRDT vortherapiert		TCRDT vortherapiert
	Kohorte A ¹⁾ N=143	Kohorte C ³⁾ N=145	Kohorte B ²⁾⁴⁾ N=31
Refraktärstatus, n (%)			
PI	114 (79,7)	120 (82,8)	28 (90,3)
IMiD	133 (93,0)	130 (89,7)	30 (96,8)
Anti-CD38-Antikörper	133 (93,0)	134 (92,4)	29 (93,5)
Zweifach (PI+IMiD)	110 (76,9)	108 (74,5)	27 (87,1)
Dreifach (PI+IMiD+Anti-CD38-Antikörper)	106 (74,1)	100 (69,0)	26 (83,9)
Penta (2 PI, 2 IMiD, Anti-CD38-Antikörper)	42 (29,4)	34 (23,4)	13 (41,9)
<i>Refraktärität gegenüber einzelnen Substanzen, n (%)</i>			
Bortezomib	64 (44,8)	78 (53,8)	21 (67,7)
Carfilzomib	88 (61,5)	72 (49,7)	22 (71,0)
Ixazomib	24 (16,8)	20 (13,8)	4 (12,9)
Lenalidomide	114 (79,7)	102 (70,3)	28 (90,3)
Pomalidomide	108 (75,5)	98 (67,6)	24 (77,4)
Thalidomide	11 (7,7)	18 (12,4)	4 (12,9)
Daratumumab	127 (88,8)	129 (89,0)	28 (90,3)
Isatuximab	12 (8,4)	13 (9,0)	4 (12,9)
Selinexor	13 (9,1)	14 (9,7)	4 (12,9)
Melphalan Flufenamide	2 (1,4)	2 (1,4)	0
Belantamab	18 (12,6)	13 (9,0)	3 (9,7)
Elotuzumab	13 (9,1)	25 (17,2)	8 (25,8)
Panobinostat	2 (1,4)	4 (2,8)	2 (6,5)
Bispezifische Antikörper	k. A.	k. A.	k. A.
Car-T Zellen	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Refraktär gegenüber der letzten Linie der vorherigen Therapie, n (%)</i>	134 (93,7)	137 (94,5)	31 (100,0)

¹⁾ RP2D nicht-TCRDT vortherapiert. Talquetamab 0,4 mg/kg.

²⁾ RP2D TCRDT vortherapiert. Talquetamab 0,4 mg/kg.

³⁾ RP2D nicht-TCRDT vortherapiert. Talquetamab 0,8 mg/kg.

⁴⁾ Zuschnitt der Kohorte B, gemäß Refraktärität auf die letzte Therapielinie, in Modul 4.

⁵⁾ ISS-Staging erfolgt auf der Grundlage von β 2-Mikroglobulin und Albumin im Serum.

⁶⁾ R-ISS wird aus der Kombination von β 2-Mikroglobulin und Albumin im Serum, dem genetischen Risiko und der Höhe der Laktatdehydrogenase-Spiegel (LDH) bestimmt.

⁷⁾ Bis zur ersten Gabe von Talquetamab.

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: Proteasominhibitor; 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)

Protokollverletzungen und Begleitmedikationen

Anhand der in der Studie MonumentAL-1 dokumentierten Protokollverletzungen und Begleitmedikationen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Folgetherapien

Tabelle 9: Folgetherapien¹⁾, Studie MonumentAL-1, All-treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023

MonumentAL-1 Folgetherapien	Nicht-TCRDT vortherapiert		TCRDT vortherapiert
	Kohorte A N=143	Kohorte C N=145	Kohorte B N=51
Erhalt einer Folgetherapie ²⁾ , n (%)	83 (58,0)	57 (39,3)	26 (51,0)
Art Folgetherapien, n (%)			
Strahlentherapie	21 (14,7)	10 (6,9)	3 (5,9)
Antineoplastische Mittel	47 (32,9)	53 (36,6)	25 (49,0)
Alkylierende Mittel	44 (30,8)	23 (15,9)	14 (27,5)
Monoklonale Antikörper und Antikörpermedikamente	43 (30,1)	23 (15,9)	9 (17,6)
Pflanzenalkaloide und andere Naturprodukte	13 (9,1)	11 (7,6)	5 (9,8)
Antineoplastische Wirkstoffe in der Erprobung	11 (7,7)	6 (4,1)	k. A.
Zytotoxische Antibiotika und verwandte Stoffe	7 (4,9)	4 (2,8)	k. A.
Antimetaboliten	5 (3,5)	5 (3,4)	4 (7,8)
Proteinkinase-Inhibitoren	2 (1,4)	1 (0,7)	k. A.
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung	63 (44,1)	27 (18,6)	19 (37,3)
Immunsuppressiva	29 (20,3)	13 (9,0)	8 (15,7)
Prüfpräparate ³⁾	2 (1,4)	1 (0,7)	1 (2,0)
Beginn einer nachfolgenden Antimyelom-Therapie vor dem Krankheitsprogress	6 (13,3)	10 (12,3)	2 (11,8)

¹⁾ Darstellung erfolgt gemäß Studienunterlagen (Studienbericht, Datenschnitt 17. Januar 2023, all treated-Population N=339 Personen).

²⁾ Personen mit einer oder mehreren nachfolgenden Anti-Myelom-Therapien.

³⁾ Alle anderen therapeutischen Produkte.

Abkürzungen: TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy).

3.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind in Tabelle 10 dargestellt. Insgesamt verstarben 81 Personen (28,1 %) in der nicht-TCRDT vortherapierten Kohorte und 14 Personen (45,2) in der TCRDT vortherapierten Kohorte bis zum Datenschnitt vom 17. Januar 2023. Das mediane OS war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht.

Tabelle 10: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der Studie MonumenTAL-1, All treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023

MonumenTAL-1 Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben	Nicht-TCRDT vortherapiert	TCRDT vortherapiert
	N=288	Kohorte B N=31
Todesfälle, n (%)	81 (28,1)	14 (45,2)
Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max)	k. A.	k. A.
Zensierungen, n (%) ¹⁾	207 (71,9)	k. A.
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.
mediane Überlebensdauer (Monate), Median [95%-KI] ²⁾	n. e. [25,56; n. e.]	n. e. [8,15; n. e.]
KM-Schätzer Gesamtüberlebensrate, % zu Monat 12, % [95%-KI]	77,0 [71,5; 81,6]	59,6 [39,6; 74,9]
KM-Schätzer Gesamtüberlebensrate, % zu Monat 18, % [95%-KI]	68,4 [61,8; 74,1]	n. b.

¹⁾ Personen, die für die Nachbeobachtung verloren gingen (Lost-to-follow-up), wurden zum Zeitpunkt des Verlustes für die Nachbeobachtung zensiert. Personen, die nach Rücknahme der Einwilligung verstarben, deren Todesdaten jedoch gemäß den geltenden Vorschriften erfasst wurden, werden als OS-Ereignis betrachtet. Bei lebenden Personen mit unbekanntem Vitalstatus, wurden die Daten an dem Datum zensiert, an dem die betreffende Person zuletzt als lebend bekannt war.

²⁾ Median: Kaplan-Meier-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berücksichtigt; TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy).

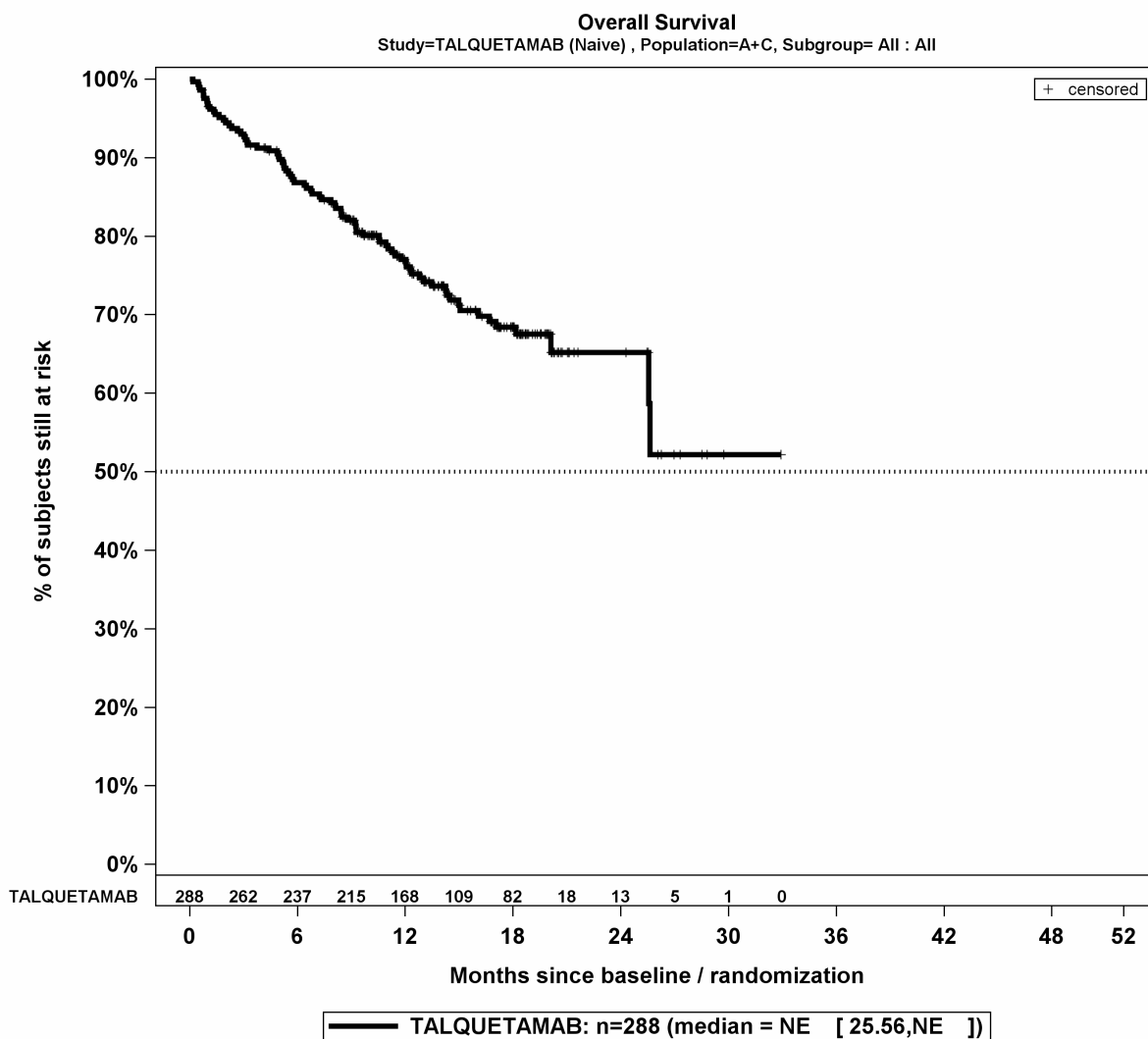


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt „Gesamtüberleben“, Nicht-TCRDT vorthherapiert, All treated-Population (Datenschnitt 17. Januar 2023)

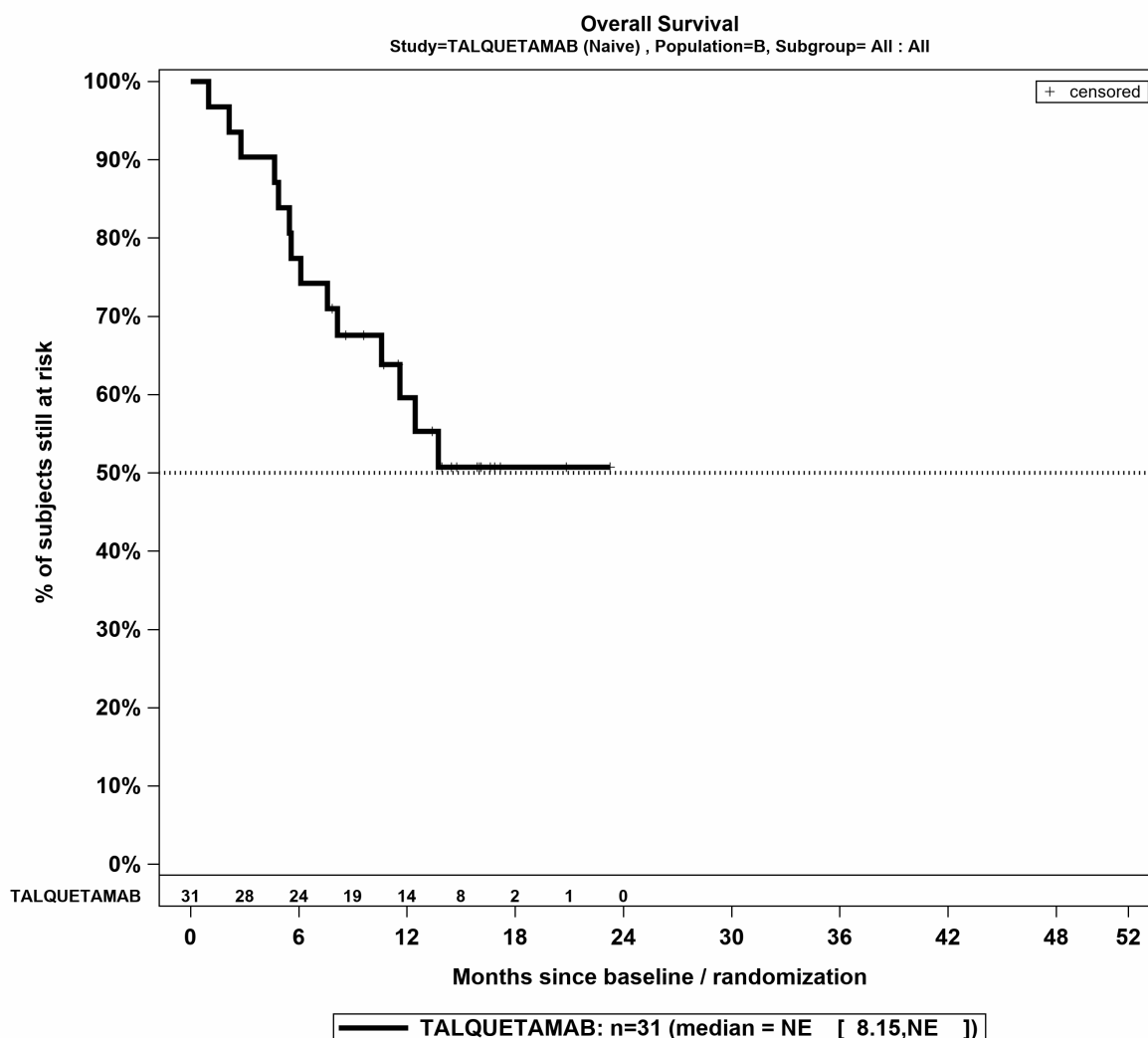


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt „Gesamtüberleben“, TCRDT vorthherapiert, All treated-Population (Datenschnitt 17. Januar 2023)

3.3 Morbidität

Allgemeiner Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS)

Aus den MMRM-Analysen geht hervor, dass bereits zu Zyklus 1 Tag 1 der Anteil an Personen mit einem Baseline- und Postbaselinewert (und damit der in der Analyse berücksichtigten Teil der Population für jegliche Analysen) in allen Kohorten (A, B, C) unter 70 % bezogen auf die all treated-Population der Phase II liegt. Darüber hinaus konnten für den Zuschnitt der Kohorte B entsprechend dem vorliegenden AWG keine MMRM-Analysen identifiziert werden.

Es liegen für die Kohorten keine Informationen darüber vor, wie viele Personen zu den einzelnen Visiten noch am Leben waren, so dass diese Information nicht bei der Berechnung des Anteils an den Personen in der Analyse im Vergleich zur Gesamtpopulation berücksichtigt

werden konnte. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten/unvollständigen Nachbeobachtung werden die die Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Symptomatik (mittels EORTC QLQ-C30)

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (Symptomskalen EORTC QLQ-C30) im Vergleich zu Baseline sind in Tabelle 11 für die nicht-TCRDT vortheraierte Kohorte (A + C) abgebildet. Für die Kohorte A erfolgt eine Darstellung bis Zyklus 3, Tag 1. Für Kohorte C erfolgt eine Darstellung Zyklus 1, Tag 1. Für alle nachfolgenden Zyklen liegt der Rücklauf bezogen auf alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden der all treated-Population in Studienteil 3, unter 70 % liegt. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten/unvollständigen Nachbeobachtung werden die die Ergebnisse für die Teilpopulation Kohorte B, TCRDT vortheraierte Kohorte, nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Es konnten keine MMRM-Analysen für die aggregierte Darstellung der nicht-TCRDT vortheraierten Kohorte (A +C) sowie für die Teilpopulation (B), entsprechend dem Zuschnitt Modul 4, in den Studienunterlagen identifiziert werden.

Tabelle 11: Veränderung der „Krankheitssymptomatik“ gemessen mittels EORTC QLQ-C30 in Kohorte A + C (Phase II, Studienteil 3) der Studie MonumentAL-1, All-treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023

Studie MonumentAL-1 EORTC-QLQ-C30 ¹⁾ (Krankheitssymptomatik)	Nicht-TCRDT vortheraiert	
	Kohorte A N=122	Kohorte C N=109
Appetitverlust		
Baseline, n (%)	114 (93,4)	95 (87,2)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	- ²⁾	87 (79,8)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	92 (75,4)	- ³⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% KI]	27,3 [21; 33,55]	16 [9,17; 22,74]
Obstipation		
Baseline, n (%)	114 (93,4)	98 (89,9)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	- ²⁾	89 (81,7)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	93 (76,2)	- ³⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% KI]	1,3 [-3,45; 6,04]	8,5 [4,06; 12,94]
Diarrhö		
Baseline, n (%)	113 (92,6)	97 (89,0)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	- ²⁾	89 (81,7)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	91 (74,6)	- ³⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% KI]	3,1 [-1,38; 7,49]	-5,9 [-10,68; -1,09]
Schlaflosigkeit		
Baseline, n (%)	114 (93,4)	96 (88,1)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	- ²⁾	87 (79,8)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	91 (74,6)	- ³⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% KI]	3,2 [-2,43; 8,73]	10,6 [4,93; 16,32]
Fatigue		

Studie MonumentAL-1 EORTC-QLQ-C30 ¹⁾ (Krankheitssymptomatik)	Nicht-TCRDT vortherapiert	
	Kohorte A N=122	Kohorte C N=109
Baseline, n (%)	114 (93,4)	97 (89,0)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	- ²⁾	88 (80,7)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	92 (75,4)	- ³⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% KI]	1,2 [-3,07; 5,45]	1,2 [-2,93; 5,35]
Übelkeit/Erbrechen		
Baseline, n (%)	115 (94,3)	98 (89,9)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	- ²⁾	89 (81,7)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	93 (76,2)	- ³⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% KI]	2,5 [0,34; 4,74]	2,1 [-0,1; 4,23]
Schmerzen		
Baseline, n (%)	115 (94,3)	97 (89,0)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	- ²⁾	89 (81,7)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	93 (76,3)	- ³⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% KI]	-10 [-14,63; -5,33]	-0,5 [-5,17; 4,15]
Dyspnoe		
Baseline, n (%)	114 (93,4)	98 (89,9)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	- ²⁾	89 (81,7)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	92 (75,4)	- ³⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% KI]	-6,3 [-10,69; -1,98]	-2,5 [-6,82; 1,86]

¹⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer schwereren Krankheitssymptomatik.

²⁾ In der NB nicht dargestellt, da längere Beobachtungswerte mit akzeptablen Rücklaufquoten für Zyklus 3, Tag 1 vorliegen.

³⁾ Rücklaufquoten < 70 %.

⁴⁾ LS-MEANS basierend auf MMRM-Modell.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – 30-item Core Module.

Krebssymptomatik (mittels PGIS)

Die Ergebnisse zu den Veränderungen im PGIS im Vergleich zu Baseline sind in Tabelle 12 abgebildet. Es erfolgt eine Darstellung bis Zyklus 3 Tag 1 für die nicht-TCRDT vortherapierte Kohorte. Für alle nachfolgenden Zyklen liegt der Rücklauf bezogen auf alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden der all treated-Population in Studienteil 3, unter 70 % liegt. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten/unvollständigen Nachbeobachtung werden die die Ergebnisse für die Teilpopulation Kohorte B, TCRDT vortherapierte Kohorte, nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 12: Veränderung der „Krankheitssymptomatik“ gemessen mittels PGIS in Kohorte A + C (Phase II, Studienteil 3) der Studie MonumentAL-1, All-treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023

Studie MonumentAL-1 PGIS ¹⁾	Nicht-TCRDT vortherapiert	
	Kohorte A + C N=231	
Baseline, n (%)	228 (98,7)	
MW (SD)	3,4 (0,96)	
Zyklus 3 Tag 1	174 (75,3)	
MW (SD)	2,8 (0,95)	

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

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; SD: Standardabweichung; TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy).

3.4 Lebensqualität

Lebensqualität (mittels EORTC QLQ-C30)

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30) im Vergleich zu Baseline sind in Tabelle 13 für die nicht-TCRDT vortherapierte Kohorte (A + C) abgebildet. Es gelten die gleichen Einschränkungen wie für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 beschrieben.

Tabelle 13: Veränderung der Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 in Kohorte A + C (Phase II, Studienteil 3) der Studie MonumentAL-1, All-treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023

Studie MonumentAL-1 EORTC-QLQ-C30 ¹⁾ (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)	Nicht-TCRDT vortherapiert	
	Kohorte A N=122	Kohorte C N=109
Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität		
Baseline, n (%)	114 (93,4)	97 (89,0)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	- ²⁾	87 (79,8)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	92 (75,4)	- ³⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% CI]	2,3 [-1,12, 5,68]	-4,8 [-8,98, -0,69]
Körperliche Funktion		
Baseline, n (%)	115 (94,3)	98 (89,9)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	- ²⁾	89 (81,7)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	94 (77,1)	- ³⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% CI]	-2,1 [-5,58, 1,34]	-2,5 [-6,19, 1,12]
Rollenfunktion		
Baseline, n (%)	114 (93,4)	97 (89,0)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	- ²⁾	88 (80,7)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	93 (76,2)	- ³⁾

Studie MonumentAL-1 EORTC-QLQ-C30 ¹⁾ (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)	Nicht-TCRDT vortherapiert	
	Kohorte A N=122	Kohorte C N=109
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% CI]	-4,8 [-9,93, 0,34]	-10,5 [-15,77, -5,15]
Kognitive Funktion		
Baseline, n (%)	115 (94,3)	98 (89,9)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	- ²⁾	89 (81,7)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	93 (76,2)	- ³⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% CI]	0,3 [-3,04, 3,64]	1,8 [-1,82, 5,33]
Emotionale Funktion		
Baseline, n (%)	115 (94,3)	98 (89,9)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	- ²⁾	89 (81,7)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	93 (76,2)	- ³⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% CI]	1,8 [-1,57, 5,26]	1,2 [-2,25, 4,67]
Soziale Funktion		
Baseline, n (%)	115 (94,3)	96 (88,1)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	- ²⁾	86 (78,9)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	93 (76,2)	- ³⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% CI]	-7,5 [-12,37, -2,58]	-13,3 [-18,44, -8,13]

¹⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.

²⁾ In der NB nicht dargestellt, da längere Beobachtungswerte mit akzeptablen Rücklaufquoten für Zyklus 3, Tag 1 vorliegen.

³⁾ Rücklaufquoten $\leq 70\%$.

⁴⁾ LS-MEANS basierend auf MMRM-Modell.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – 30-item Core Module.

3.5 Sicherheit

In den Tabellen 14 bis Tabelle 18 werden die Sicherheitsaspekte von Talquetamab zusammengefasst. Die Bewertung der Sicherheit von Talquetamab bezieht sich auf die all treated-Population.

Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE¹⁾ in der Studie MonumentAL-1, All treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023

Personen mit mindestens einem ...	Nicht-TCRDT vortherapiert N=288	TCRDT vortherapiert N=31
UE (ergänzend dargestellt), n (%)	288 (100)	31 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3 , n (%)	224 (77,8)	30 (96,8)
SUE, n (%)	146 (50,7)	19 (61,3)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	19 (6,6)	2 (6,5)

¹⁾ Unerwünschte Ereignisse werden bis 100 Tage (Phase 1) bzw. 30 Tage (Phase 2) nach der letzten Talquetamab-Gabe oder bis zum oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, falls diese früher beginnt, dokumentiert.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy).

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term (Inzidenz \geq 10 %)

UE jeglichen Schweregrads, die bei \geq 10 % der Patientinnen und Patienten, sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 15: UE mit Inzidenz \geq 10 % in der Studie MonumentAL-1, All treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023

UE mit Inzidenz \geq 10 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Nicht-TCRDT vortherapiert N = 288	TCRDT vortherapiert N=31
Gastrointestinale Störungen	220 (76,4)	29 (93,5)
Trockener Mund	96 (33,3)	16 (51,6)
Obstipation	49 (17,0)	5 (16,1)
Dysphagie	70 (24,3)	6 (19,4)
Übelkeit	55 (19,1)	6 (19,4)
Diarrhoe	76 (26,4)	5 (16,1)
Stomatitis	27 (9,4)	6 (19,4)
Erbrechen	27 (9,4)	5 (16,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	237 (82,3)	26 (83,9)
Exfoliation der Haut	98 (34,0)	14 (45,2)
Trockene Haut	80 (27,8)	8 (25,8)
Pruritus	63 (21,9)	9 (29,0)
Störung der Nägel	63 (21,9)	10 (32,3)
Ausschlag	52 (18,1)	4 (12,9)
Onychomadesis	43 (14,9)	-
Palmar-plantar Erythrodyästhesie Syndrom	29 (10,1)	-
Makulo-papulöser Ausschlag	29 (10,1)	-
Nageldystrophie	29 (10,1)	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	204 (70,8)	29 (93,5)
Fatigue	75 (26,0)	15 (48,4)
Pyrexie	96 (33,3)	9 (29,0)
Asthenie	55 (19,1)	4 (12,9)
Periphere Ödeme	35 (12,2)	4 (12,9)
Schüttelfrost	31 (10,8)	-
Schmerzen	-	-
Störungen des Nervensystems	242 (84,0)	27 (87,1)

UE mit Inzidenz \geq 10 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Nicht-TCRDT vortherapiert N = 288	TCRDT vortherapiert N=31
Dysgeusie	143 (49,7)	18 (58,1)
Kopfschmerzen	57 (19,8)	7 (22,6)
Altersschwäche	58 (20,1)	-
Schwindel	31 (10,8)	-
Ageusie	58 (20,1)	4 (12,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	206 (71,5)	26 (83,9)
Neutropenie	91 (31,6)	18 (58,1)
Anämie	130 (45,1)	17 (54,8)
Thrombozytopenie	82 (28,5)	12 (38,7)
Leukopenie	50 (17,4)	8 (25,8)
Lymphopenie	82 (28,5)	6 (19,4)
Erkrankungen des Immunsystems	223 (77,4)	21 (67,7)
Zytokin-Freisetzungssyndrom ¹⁾	221 (76,7)	21 (67,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	180 (62,5)	22 (71,0)
Infektion der oberen Atemwege	31 (10,8)	4 (12,9)
COVID-19	49 (17,0)	-
Harnwegsinfektion	-	-
Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung	174 (60,4)	16 (51,6)
Verminderter Appetit	65 (22,6)	6 (19,4)
Hypophosphatämie	38 (13,2)	7 (22,6)
Hypokaliämie	49 (17,0)	4 (12,9)
Hypomagnesiämie	31 (10,8)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	123 (42,7)	16 (51,6)
Husten	56 (19,4)	8 (25,8)
Dyspnoe	-	6 (19,4)
Nasenverstopfung	-	-
Untersuchen	177 (61,5)	15 (48,4)
Gewicht vermindert	119 (41,3)	7 (22,6)
Alanin-Aminotransferase erhöht	36 (12,5)	5 (16,1)
Gammaglutamyltransferase erhöht	31 (10,8)	-
Aspartat Aminotransferase erhöht	29 (10,1)	4 (12,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	152 (52,8)	15 (48,4)
Arthralgie	52 (18,1)	6 (19,4)
Schmerzen in den Extremitäten	32 (11,1)	7 (22,6)
Rückenschmerzen	56 (19,4)	4 (12,9)

UE mit Inzidenz \geq 10 % MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	Nicht-TCRDT vortherapiert N = 288	TCRDT vortherapiert N=31
Knochenschmerzen	-	5 (16,1)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	-	4 (12,9)
Gefäßkrankungen	52 (18,1)	6 (19,4)
Hypotonie	-	4 (12,9)
Psychiatrische Erkrankungen	64 (22,2)	9 (29,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	57 (19,8)	9 (29,0)
Augenerkrankungen	45 (15,6)	5 (16,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	40 (13,9)	6 (19,4)
Herzkrankungen	34 (11,8)	4 (12,9)

¹⁾ UE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term (Inzidenz \geq 5 %)

Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), die bei \geq 5 % der Patientinnen und Patienten sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 16: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei \geq 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie MonumenTAL-1, All treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023

Schwere UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Nicht-TCRDT vortherapiert N = 288 n (%)	TCRDT vortherapiert N = 31 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	172 (59,7)	25 (80,6)
Anämie	85 (29,5)	11 (35,5)
Lymphopenie	76 (26,4)	5 (16,1)
Neutropenie	76 (26,4)	17 (54,8)
Thrombozytopenie	56 (19,4)	10 (32,3)
Leukopenie	29 (10,1)	5 (16,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	58 (20,1)	-
Hypophosphatämie	21 (7,3)	-
Hypokaliämie	12 (4,2)	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54 (18,8)	8 (25,8)
Pneumonie	-	2 (6,5)
Harnwegsinfektion durch Escherichia	-	2 (6,5)
Harnwegsinfektion	-	2 (6,5)
Untersuchungen	42 (14,6)	5 (16,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	14 (4,9)	-
Gewicht erniedrigt	11 (3,8)	-
Lipase erhöht	-	2 (6,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (8,0)	2 (6,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (6,9)	-
Erkrankungen des Nervensystems	20 (6,9)	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	18 (6,3)	-
Gefäßerkrankungen	17 (5,9)	2 (6,5)
Hypertonie	11 (3,8)	2 (6,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (3,8)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (3,5)	2 (6,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10 (3,5)	-

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term

SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind, sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 17: Schwerwiegende UE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie MonumentAL-1, All treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023

Schwerwiegende UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Nicht-TCRDT vortherapiert N = 288 n (%)	TCRDT vortherapiert N = 31 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	50 (17,4)	5 (16,1)
Erkrankungen des Immunsystems	39 (13,5)	4 (12,9)
Zytokin-Freisetzungssyndrom ¹⁾	39 (13,5)	4 (12,9)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (8,0)	2 (6,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19 (6,6)	3 (9,7)
Fieber	15 (5,2)	2 (6,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	2 (6,5)
Neutropenie	-	2 (6,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	2 (6,5)

¹⁾ UE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 18: UE von besonderem Interesse¹⁾ in der Studie MonumentAL-1, All treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023)

UE von besonderem Interesse	Nicht-TCRDT vortherapiert N = 288 n (%)	TCRDT vortherapiert N = 31 n (%)
Zytokin-Freisetzungssyndrom		
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	221 (76,7)	21 (67,7)
Schwere UE (Grad ≥ 3), n (%)	4 (1,4)	0 (0,0)
SUE, n (%)	39 (13,5)	4 (12,9)
Neurotoxizität²⁾		
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	87 (30,2)	8 (25,8)
Schwere UE (Grad ≥ 3), n (%)	9 (3,1)	0 (0,0)
SUE, n (%)	13 (4,5)	1 (3,2)

¹⁾ In den Studienunterlagen des Dossiers wird der Begriff „UE von besonderem Interesse“ verwendet.

²⁾ Neurotoxizität Grad ≥ 2 .

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; ICANS: Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell Associated Neurotoxic Syndrome); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Talquetamab

Talquetamab erhielt am 21. August 2023 von der EMA eine bedingte Marktzulassung. Entsprechend der Fachinformation wird Talquetamab angewendet zur Behandlung von erwachsenen Personen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Die EMA forderte im Rahmen der bedingten Zulassung die Erbringung weiterer Daten zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Talquetamab beim rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, da die im Zulassungsprozess vorgelegten klinischen Daten aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Zulassungsstudie MonumentAL-1 als nicht ausreichend erachtet wurden. Die Zulassungsbehörde erwartet weitere Ergebnisse aus der laufenden Studie MonumentAL-3 (64407564MMY3002) (Beginn der Studie: Oktober 2022; geplantes Ende der Studie: April 2029). Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-3-Studie zur Bewertung von Talquetamab in Kombination mit Daratumumab und Pomalidomid (Tal-DP; Arm A) bzw. Talquetamab in Kombination mit Daratumumab (Tal-D; Arm C) im Vergleich zur Kombination aus Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason (DPd; Arm B) bei Personen mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine vorherige Therapielinie erhalten haben. Demnach ist die Studienpopulation des RCT breiter gefasst als das dieser NB zugrundeliegende AWG. Es wird erwartet, dass die Interimsanalyse der Studie MonumentAL-3 (64407564MMY3002) bis April 2027 abgeschlossen sein wird.

Für die Bewertung von Talquetamab liegen Daten der einarmigen Studie MonumentAL-1 (Phase-I/II) vor. Das eingeschlossene Patientenkollektiv umfasst in der Studie insgesamt 3 verschiedene Kohorten unterschiedlicher Krankheitsentitäten bei Personen mit rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Studienkohorten A und C (Nicht-TCRDT vortherapiert) sowie B (TCRDT vortherapiert) der Zulassungsstudie MonumentAL-1 Studie herangezogen, die gemäß der Zulassung bzw. Fachinformation das Anwendungsgebiet (rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom nach ≥ 3 Vortherapien) umfassen und das entsprechende Dosisschema von Talquetamab sowie die Prämedikation für ein CRS erhielten. Die in der Fachinformation empfohlene Dosierung von Talquetamab wurde demnach in den 3 Kohorten der Studie untersucht. Für die Kohorte B (TCRDT vortherapiert) wurde innerhalb der all treated-Population ein Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebiets bezogen auf die Refraktärität auf die letzte Therapielinie vorgenommen. Die Studienteilnehmenden der Kohorte B wurden mit den Studienteilnehmenden der Phase I gepoolt, die ebenfalls mit einer der beiden RP2D behandelt wurden und TCRDT vortherapiert waren. Es erfolgte eine Ergebnisdarstellung für die Kohorte RP2D TCRDT vortherapiert für N=31 Studienteilnehmende.

Es wird davon ausgegangen, dass die Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist, da die Studie in Belgien, Frankreich, Israel, Korea, Niederlande, Polen, Spanien, Nordamerika und Deutschland durchgeführt wurde.

4.2 Design und Methodik der Studie

Zusammenfassung des Studiendesigns

Die Studie MonumentAL-1 ist eine laufende, multizentrische, internationale, einarmige und offene Phase I/II-Studie, in der für verschiedene indikationsspezifische Kohorten die Wirksamkeit und Sicherheit von Talquetamab untersucht wurde. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für die zulassungsrelevanten Kohorten ist das Gesamtansprechen (CR) bewertet durch ein unabhängiges Gutachterkomitee (IRC). In die für die Nutzenbewertung relevante Kohorten der Studie wurden insgesamt 319 Personen mit Talquetamab behandelt, davon 288 in den nicht-TCRDT vorthherapierten Kohorten A (n=143) und C (n=145) und 31 in der TCRDT vorthherapierten Kohorte. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 17. Januar 2023 befanden sich in der nicht-TCRDT vorthherapierten Kohorte (A + C) noch 93 Personen (32,3%) und in der TCRDT vorthherapierten Kohorte (B) noch 14 Personen (27,5%) unter Behandlung. Ein Abbruch der Studienmedikation erfolgte bei 195 Personen (67,7 %) in der nicht-TCRDT vorthherapierten Kohorte und bei 37 Personen (72,5%) in der TCRDT vorthherapierten Kohorte. Häufigster Grund für den Abbruch der Studienmedikation war das Fortschreiten der Erkrankung (nicht-TCRDT vorthherapierte Kohorte: 46,1 %; TCRDT vorthherapierte Kohorte: 56,9 %).

Insgesamt brachen in der nicht-TCRDT vorthherapierten Kohorte (A + C) 103 Personen (35,8%) und in der TCRDT vorthherapierten Kohorte (B) 21 Personen (41,2%) die Studie ab. Häufigster Grund für den Abbruch der Studie war der Tod.

Studienpopulation

Alle Studienteilnehmenden der all treated-Population haben ≥ 3 vorangegangene Therapielinien erhalten, wobei diese einen Proteasom-inhibitor (PI), einen Immunmodulator (IMiD) und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper umfassten. Bei Studienteilnehmenden der Kohorte A und der Kohorte C war eine vorangehende Therapie mit einer TCRDT (CAR-T oder bispezifische Antikörper) ausgeschlossen. Die Studienteilnehmenden der Kohorte B sollten laut Einschlusskriterien eine TCRDT-Vorthherapie (CAR-T oder bispezifische Antikörper) erhalten haben.

Die Studienteilnehmende der nicht-TCRDT Vorthherapierten (Kohorte A+ C) waren zu Studienbeginn im Median 67,0 Jahre alt und zu 56 % männlich. Die eingeschlossenen Personen wiesen zu Baseline mehrheitlich einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf; für 7,3 % wurde ein ECOG-PS von 2 berichtet. Hinsichtlich der Vorthherapie erhielten die Studienteilnehmenden der nicht-TCRDT vorthherapierten Kohorte im Median 5 vorangegangene Therapielinien. Darüber hinaus sind alle Studienteilnehmenden refraktär gegenüber einer der Vorthherapien, 94,1 % der Studienteilnehmenden sind refraktär gegenüber der letzten vorangegangenen Therapielinie.

Die Studienteilnehmenden der Kohorte B, TCRDT vorthherapiert waren zu Studienbeginn im Median 61,0 Jahre alt und zu 48 % männlich. Die eingeschlossenen Personen wiesen zu Baseline mehrheitlich einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf, für eine Person (3,2 %) wurde ein ECOG-PS von 2 berichtet. In Bezug auf die Vorthherapie hatten die Studienteilnehmenden der TCRDT Vorthherapierten im Median 7 vorangegangene Therapielinien erhalten. Alle Studienteilnehmenden sind refraktär gegenüber der letzten vorangegangenen Therapielinie.

Studienmedikation

Talquetamab wurde in der Studie MonumentAL-1 entsprechend der Fachinformation subkutan nach einem wöchentlichen (0,4 mg/kg) oder zweiwöchentlichen (0,8 mg/kg) angewendet. Die Teilnehmenden der Kohorten A und B erhielten die wöchentliche Dosierung.

Die Teilnehmenden der Kohorte C das zweiwöchentliche Dosierungsschema. Personen, die Talquetamab s.c. erhielten, bekamen eine Prämedikation, um das Risiko für ein CRS zu verringern. Die Gabe von Talquetamab s.c. soll mit einer Step-up Phase eingeleitet werden und die Studienteilnehmenden sollen nach der Anwendung entsprechend überwacht werden. Ein bis drei Stunden vor der Gabe von Talquetamab erhielten die Studienteilnehmenden während der Step-up Phase eine Prämedikation, welche Kortikosteroide, Antihistaminika und Antipyretika umfasste. Die mediane Behandlungsdauer betrug in der nicht-TCRDT vortherafierten Kohorte zwischen 6,9 bzw. 8,8 Monate und in der TCRDT vortherafierten Kohorte 5,7 Monate.

Das Verzerrungspotential der Studie MonumentAL-1 wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

4.3 Mortalität

Insgesamt verstarben 81 Personen (28,1 %) in der nicht-TCRDT vortherafierten Kohorte (A + C) und 14 Personen (45,2) in der TCRDT vortherafierten Kohorte (B) bis zum Datenschnitt vom 17. Januar 2023. Das mediane OS war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Nach einem Jahr lag die geschätzte Gesamtüberlebensrate in der nicht-TCRDT vortherafierten Kohorte (A + C) bei 76-77 % und in der TCRDT vortherafierten Kohorte (B) bei 63 %. In Studienteil 1 und 2 (22 % Personen) könnte die Beendigung der Nachbeobachtung 16 Wochen nach Progress potentiell zu einer Überschätzung des medianen Gesamtüberlebens führen. Angaben dazu bei wie vielen Personen die Nachbeobachtung aus diesem Grund, sowie generell Angaben zur Häufigkeit der angewendeten Zensierungsgründe liegen nicht vor. Eine Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Talquetamab auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.4 Morbidität

Gesamtansprechen

Für die Endpunktkategorie Morbidität wurde die Patientenrelevanz des primären Endpunkts Gesamtansprechen (bewertet durch IRF) aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der Endpunkt wurde ergänzend in der Nutzenbewertung im Anhang dargestellt.

EQ-5D-VAS

Die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS konnte nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden, da in die entsprechenden Analysen weniger als 70 % der relevanten Studienpopulation zu allen Post-Baseline-Zeitpunkten einging.

EORTC QLQ-C30 (Krankheitssymptomatik)

Für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (Symptomskalen EORTC QLQ-C30) wird für die Kohorte A (nicht-TCRDT vortherafiert) die Differenz der mittleren Veränderung bis Zyklus 3, Tag 1 aus dem MMRM herangezogen, da die Rücklaufquoten bezogen auf alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden der all treated-Population in Studienteil 3, bei mindestens 70 % liegen. Für die Kohorte C (nicht-TCRDT vortherafiert) wird die Differenz der mittleren Veränderung bis Zyklus 1, Tag 1 aus dem MMRM herangezogen. Für alle nachfolgenden Zyklen liegt der Rücklauf bezogen auf alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden der all treated-Population in Studienteil 3, unter 70 %. Für die Kohorte B (TCRDT vortherafiert) liegen die Rücklaufquoten bereits zu Zyklus 1 unter 70 %. Zu den

Erhebungszeitpunkten von Zyklus 1 (Kohorte C) und Zyklus 3 (Kohorte A) sind vor allem eine Erhöhung des Symptoms Appetitverlust und eine Verminderung von Schmerzen und Dyspnoe im Vergleich zu Baseline zu beobachten.

PGIS

Für die nicht-TCRDT vorththerapierte Kohorte (A + C) liegt der Mittelwert des PGIS zu Baseline bei 3,4 (SD: 0,95) und verringert sich bis Zyklus 3 auf einen Wert von 2,8 (SD: 0,95) was auf deskriptiver Ebene auf eine leichte Abnahme der Krankheitssymptomatik hindeutet.

Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns ist eine zu möglichen anderen Therapieansätzen vergleichende Interpretation und Bewertung der Morbidität nicht möglich. Weiterhin ist vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns zu beachten, dass mögliche Placeboeffekte nicht ausgeschlossen werden können. Der Effekt von Talquetamab auf die Morbidität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.5 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität wurde die "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" für die nicht-TCRDT vorththerapierte Kohorte (A + C) mittels EORTC QLQ-C30 bewertet. Es ist insbesondere eine Verringerung der sozialen Funktion zu beobachten. Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns ist eine zu möglichen anderen Therapieansätzen vergleichende Interpretation und Bewertung der Lebensqualität nicht möglich. Weiterhin ist vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns zu beachten, dass mögliche Placeboeffekte nicht ausgeschlossen werden können. Der Effekt von Talquetamab auf die Lebensqualität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.6 Sicherheit

Alle Studienteilnehmenden der all treated-Population in der Studie MonumentAL-1 erlebten mindestens ein UE. Die mediane Beobachtungszeit zwischen der ersten Gabe von Talquetamab und dem Ende des Sicherheitsnachbeobachtungszeitraums von 30 Tagen lag zum Datenschnitt am 17. Januar 2023 in der all treated-Population zwischen 5,7 und 8,8 Monaten. Die Langzeitsicherheit ist aufgrund der vorliegenden Daten noch nicht abschätzbar.

Häufige UE jeglichen Schweregrades (Tabelle 15) mit einer Inzidenz über 80 % traten sowohl in der nicht-TCRDT vorththerapierten Kohorte als auch in der TCRDT vorththerapierten Kohorte in den Systemorganklassen Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (nicht-TCRDT vorththerapierten Kohorte: 82,3 %; TCRDT vorththerapierten Kohorte: 83,9 %) und Störungen des Nervensystems (nicht-TCRDT vorththerapierten Kohorte: 84,0 %; TCRDT vorththerapierten Kohorte: 87,1 %) auf. In der Systemorganklasse Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort lag die Inzidenz in der TCRDT vorththerapierten Kohorte über 90 % (nicht-TCRDT vorththerapierten Kohorte: 70,8 %; TCRDT vorththerapierten Kohorte: 93,5 %). In der Systemorganklasse Gastrointestinale Störungen betrug die Inzidenz in der nicht-TCRDT vorththerapierten Kohorte 76,4 % und der TCRDT vorththerapierten Kohorte 93,5 %.

Schwere UE mit einer Inzidenz über 10 % in der all treated-Population traten in den Systemorganklassen Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Untersuchungen auf.

Schwerwiegende UE umfassen die Systemorganklassen Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Immunsystems, Erkrankungen des Nervensystems, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Blutes

und des Lymphsystems sowie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (siehe Tabelle 17).

Bezüglich der prädefinierten UE von besonderem Interesse gab es entsprechend Fachinformationsangaben für die Studienteilnehmenden die Anweisung, sich nach Anwendung aller Dosen im Rahmen der Talquetamab Step-up Phase jeweils 48 Stunden lang in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufzuhalten, damit Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS überwacht werden konnten.

Gemäß den Angaben des EPAR scheint das Sicherheitsprofil von Talquetamab in Bezug auf CRS, Zytopenien und die meisten neurologischen Befunde, einschließlich ICANS, dem zu entsprechen, was von bispezifischen Antikörpern und CAR-T Therapien zu erwarten ist. Angemessene Hinweise zum Umgang mit anderen Hauptrisiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Talquetamab, wie motorische Störungen, Infektionen, Haut- und Nagel-Toxizitäten und orale Toxizität, sind in der Produktinformation enthalten.

Der Effekt von Talquetamab auf die Sicherheit kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Talquetamab ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Personen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Die Nutzenbewertung von Talquetamab basiert auf der nicht-TCRDT vorththerapierten sowie der TCRDT vorththerapierten Kohorte der zulassungs begründenden Studie MonumentAL-1. Es handelt sich bei der Studie MonumentAL-1 um eine laufende, multizentrische, internationale, einarmige und offene Phase I/II-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Talquetamab für erwachsene Personen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom untersucht wurde.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie MonumentAL-1 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Talquetamab ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden Zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 19: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MonumentAL-1, All treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023

MonumentAL-1 Darstellung der Ergebnisse	Nicht-TCRDT vorththerapiert		TCRDT vorththerapiert
	Kohorte A + C N=288		Kohorte B N=31
Mortalität			
Todesfälle ¹⁾ , n (%)	81 (28,1)		14 (45,2)
Mediane Überlebensdauer (Monate), Median [95%-KI] ²⁾	n. e. [25,56; n. e.]		n. e. [8,15; n. e.]
Gesamtüberleben zu Monat 12, % [95%-KI]	77,0 [71,5; 81,6]		59,6 [39,6; 74,9]
Morbidität			
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)³⁾⁴⁾			
	Kohorte A N=122	Kohorte C N=109	
Appetitverlust			
Baseline, n (%)	114 (93,4)	95 (87,2)	-. ⁶⁾
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	-. ⁵⁾	87 (79,8)	-. ⁶⁾
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	92 (75,4)	-. ⁶⁾	-. ⁶⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁷⁾ [95% CI]	27,3 [21; 33,55]	16 [9,17; 22,74]	-. ⁶⁾
Obstipation			

MonumentAL-1 Darstellung der Ergebnisse	Nicht-TCRDT vortherapiert		TCRDT vortherapiert
	Kohorte A + C N=288		Kohorte B N=31
Baseline, n (%)	114 (93,4)	98 (89,9)	.. ⁶⁾
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	.. ⁵⁾	89 (81,7)	.. ⁶⁾
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	93 (76,2)	.. ⁶⁾	.. ⁶⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁶⁾ [95% CI]	1,3 [-3,45; 6,04]	8,5 [4,06; 12,94]	.. ⁶⁾
Diarrhö			
Baseline, n (%)	113 (92,6)	97 (89,0)	.. ⁶⁾
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	.. ⁵⁾	89 (81,7)	.. ⁶⁾
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	91 (74,6)	.. ⁶⁾	.. ⁶⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁶⁾ [95% CI]	3,1 [-1,38; 7,49]	-5,9 [-10,68; -1,09]	.. ⁶⁾
Schlaflosigkeit			
Baseline, n (%)	114 (93,4)	96 (88,1)	.. ⁶⁾
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	.. ⁵⁾	87 (79,8)	.. ⁶⁾
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	91 (74,6)	.. ⁶⁾	.. ⁶⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁶⁾ [95% CI]	3,2 [-2,43; 8,73]	10,6 [4,93; 16,32]	.. ⁶⁾
Fatigue			
Baseline, n (%)	114 (93,4)	97 (89,0)	.. ⁶⁾
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	.. ⁵⁾	88 (80,7)	.. ⁶⁾
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	92 (75,4)	.. ⁶⁾	.. ⁶⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁶⁾ [95% CI]	1,2 [-3,07; 5,45]	1,2 [-2,93; 5,35]	.. ⁶⁾
Übelkeit/Erbrechen			
Baseline, n (%)	115 (94,3)	98 (89,9)	.. ⁶⁾
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	.. ⁵⁾	89 (81,7)	.. ⁶⁾
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	93 (76,3)	.. ⁶⁾	.. ⁶⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁶⁾ [95% CI]	2,5 [0,34; 4,74]	2,1 [-0,1; 4,23]	.. ⁶⁾
Schmerzen			
Baseline, n (%)	115 (94,3)	97 (89,0)	.. ⁶⁾
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	.. ⁵⁾	89 (81,7)	.. ⁶⁾
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	93 (76,3)	.. ⁶⁾	.. ⁶⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁶⁾ [95% CI]	-10 [-14,63; -5,33]	-0,5 [-5,17; 4,15]	.. ⁶⁾
Dyspnoe			
Baseline, n (%)	114 (93,4)	98 (89,9)	.. ⁶⁾
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	.. ⁵⁾	89 (81,7)	.. ⁶⁾

MonumenTAL-1 Darstellung der Ergebnisse	Nicht-TCRDT vortherapiert		TCRDT vortherapiert
	Kohorte A + C N=288		Kohorte B N=31
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	92 (75,4)		-. ⁶⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁶⁾ [95% CI]	-6,3 [-10,69; -1,98]	-2,5 [-6,82; 1,86]	-. ⁶⁾
Krankheitssymptomatik (PGIS)⁸⁾⁴⁾			
Baseline, n (%)		228 (98,7)	-. ⁶⁾
MW (SD)		3,4 (0,96)	-. ⁶⁾
Zyklus 3 Tag 1		174 (75,3)	-. ⁶⁾
MW (SD)		2,8 (0,95)	-. ⁶⁾
Lebensqualität			
Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)⁹⁾⁴⁾			
	Kohorte A N=122	Kohorte C N=109	
Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität			
Baseline, n (%)	114 (93,4)	97 (89,0)	-. ⁶⁾
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	-. ⁵⁾	87 (79,8)	-. ⁶⁾
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	92 (75,4)	-. ⁶⁾	-. ⁶⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% CI]	2,3 [-1,12; 5,68]	-4,8 [-8,98; -0,69]	-. ⁶⁾
Körperliche Funktion			
Baseline, n (%)	115 (94,3)	98 (89,9)	-. ⁶⁾
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	-. ⁵⁾	89 (81,7)	-. ⁶⁾
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	94 (77,1)	-. ⁶⁾	-. ⁶⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% CI]	-2,1 [-5,58; 1,34]	-2,5 [-6,19; 1,12]	-. ⁶⁾
Rollenfunktion			
Baseline, n (%)	114 (93,4)	97 (89,0)	-. ⁶⁾
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	-. ⁵⁾	88 (80,7)	-. ⁶⁾
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	93 (76,2)	-. ⁶⁾	-. ⁶⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% CI]	-4,8 [-9,93; 0,34]	-10,5 [-15,77; -5,15]	-. ⁶⁾
Kognitive Funktion			
Baseline, n (%)	115 (94,3)	98 (89,9)	-. ⁶⁾
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	-. ⁵⁾	89 (81,7)	-. ⁶⁾
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	93 (76,2)	-. ⁶⁾	-. ⁶⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% CI]	0,3 [-3,04; 3,64]	1,8 [-1,82; 5,33]	-. ⁶⁾
Emotionale Funktion			
Baseline, n (%)	115 (94,3)	98 (89,9)	-. ⁶⁾

MonumentAL-1 Darstellung der Ergebnisse	Nicht-TCRDT vortherapiert		TCRDT vortherapiert
	Kohorte A + C N=288		Kohorte B N=31
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	- ⁵⁾	89 (81,7)	- ⁶⁾
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	93 (76,2)	- ⁶⁾	- ⁶⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% CI]	1,8 [-1,57; 5,26]	1,2 [-2,25; 4,67]	- ⁶⁾
Soziale Funktion			
Baseline, n (%)	115 (94,3)	96 (88,1)	- ⁶⁾
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	- ⁵⁾	86 (78,9)	- ⁶⁾
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	93 (76,2)	- ⁶⁾	- ⁶⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ⁴⁾ [95% CI]	-7,5 [-12,37; -2,58]	-13,3 [-18,44; -8,13]	- ⁶⁾
Sicherheit¹⁰⁾			
UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)		224 (77,8)	30 (96,8)
SUE, n (%)		146 (50,7)	19 (61,3)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)		19 (6,6)	2 (6,5)

¹⁾ Todesfälle n (%): Kohorte A: 48 (33,6%); Kohorte C: 33 (22,8%).

²⁾ Median: Kaplan-Meier-Methode.

³⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer schwereren Krankheitssymptomatik.

⁴⁾ Die Erhebung der PRO-Daten wurde ab Phase II (Studienteil 3) vorgenommen.

⁵⁾ In der NB nicht dargestellt, da längere Beobachtungswerte mit akzeptablen Rücklaufquoten für Zyklus 3, Tag 1 vorliegen.

⁶⁾ Rücklaufquoten ≤ 70 %.

⁷⁾ LS-MEANS basierend auf MMRM-Modell.

⁸⁾ Skala 0 und 4. Höhere Werte gehen mit höheren Symptomschweregrad einher.

⁹⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.

¹⁰⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind im Ergebniskapitel 3.5 Sicherheit dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy); PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – 30-item Core Module (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy).

Referenzen

1. **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. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365-376.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Talvey (talquetamab): European public assessment report EMEA/H/C/005864/0000 [online]. 20.07.2023. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 26.09.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. **European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).** EORTC Quality of Life Questionnaire: Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30), Version 3.0 [online]. Lyon (FRA): Mapi Research Trust; 1995. [Zugriff: 26.09.2023]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/eortc-quality-of-life-questionnaire-core-questionnaire>.
4. **Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al.** The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition) [online]. Brussels (BEL): European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. [Zugriff: 26.09.2023]. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
5. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Niraparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-98 [online]. Köln (GER): IQWiG; 25.02.2021. [Zugriff: 27.07.2023]. (IQWiG-Berichte; Band 1060). URL: https://www.iqwig.de/download/a20-98_niraparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
6. **Janssen-Cilag.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Talquetamab (Talvey) Modul 4 A: Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem 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 [unveröffentlicht]. 13.09.2023.
7. **Janssen-Cilag.** Zusatzanalysen der Studie MonumentAL-1 (Kohorte RP2D nicht-TCRDT vorththerapiert - Kohorte A und C). Datenschnitt 17.01.2023 [unveröffentlicht]. 2023.
8. **Janssen-Cilag.** Zusatzanalysen der Studie MonumentAL-1 (Kohorte RP2D TCRDT vorththerapiert - Kohorte B (tailored)). Datenschnitt 17.01.2023 [unveröffentlicht]. 2023.
9. **Janssen-Cilag International.** Talvey 2 mg/ml Injektionslösung, Talvey 40 mg/ml Injektionslösung [Fachinformation] [online]. 08.2023. [Zugriff: 26.09.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. **Janssen Research and Development.** 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): clinical protocol [unveröffentlicht]. 2022.
11. **Janssen Research and Development.** 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): clinical study report, Datenschnitt 17.01.2023 [unveröffentlicht]. 2023.
12. **Janssen Research and Development.** 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): statistical analysis plan (phase 2 part 3) [unveröffentlicht]. 2022.
 13. **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. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328-e346.
 14. **Nixon A, Doll H, Kerr C, Burge R, Naegeli AN.** Interpreting change from patient reported outcome (PRO) endpoints: patient global ratings of concept versus patient global ratings of change, a case study among osteoporosis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:25.

Anhang

Gesamtansprechen

Tabelle 20: Gesamtansprechen gemäß IRC; Studie MonumentAL-1; all treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023

Studie MonumentAL-1 Gesamtansprechen gemäß IRC	Kohorte A + C N=288	Kohorte B N=31
Gesamtansprechen gemäß IRC, n (%)		
sCR	77 (26,7)	8 (25,8)
CR	104 (36,1)	10 (32,3)
VGPR	173 (60,1)	16 (51,6)
PR	37 (12,8)	2 (6,5)
Gesamtansprechrates, n %	210 (72,9)	18 (58,1)

Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen; IRC: Unabhängiges Gutachterkomitee; ITT: Intention-to-Treat; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; PR: Partielles Ansprechen; sCR: stringentes vollständiges Ansprechen; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen.