

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

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

Wirkstoff: Talquetamab

Dossierbewertung vom 15. Dezember 2023

Datum des Amendments: 9. Februar 2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund	5
2 Liste der verwendeten Quellen	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Charakterisierung der Studienpopulation	6
3.2 Morbidität.....	6
3.3 Lebensqualität	9
Referenzen	11

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allgemeine Angaben der Studie MonumentAL-1, Kohorte RP2D TCRDT vortherapiert, Datenschnitt 17.01.2023	6
Tabelle 2: Veränderung der „Krankheitssymptomatik“ gemessen mittels EORTC QLQ-C30 – MMRM-Analyse, Phase II, Studienteil 3 der Studie MonumentAL-1, All-treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023.....	7
Tabelle 3: Veränderung der „Krankheitssymptomatik“ gemessen mittels PGIS - MMRM-Analyse, Phase II, Studienteil 3 der Studie MonumentAL-1, Datenschnitt 17.01.2023	8
Tabelle 4: Veränderung der Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 – MMRM, Phase II, Studienteil 3 der Studie MonumentAL-1, Datenschnitt 17.01.2023.....	9

Abkürzungsverzeichnis

EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MMRM	Mixed model for repeated measures
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PRO	Patient-Reported Outcome
RP2D	Recommended Phase 2 Dose (Empfohlene Phase-II-Dosierung)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – 30-item Core Module
SGB	Sozialgesetzbuch
TCRDT	T Cell Redirection Therapy (T-Zell-Redirektionstherapie)
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus erwachsene 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, eingeschlossen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 14.09.2023 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie MonumentAL-1 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine laufende multizentrische, internationale, einarmige und offene Phase-I/II-Studie.

Die Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung fand am 22. Januar 2024 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Mit der schriftlichen Stellungnahme reichte der pU MMRM-Analysen für den EORTC QLQ-C30 und PGIS für die aggregierten Daten der Kohorte A + C (RP2D nicht-TCRDT vortherapiert) sowie der Kohorte B (RP2D TCRDT vortherapiert) jeweils zum letzten Zyklus mit > 70 % Rücklaufquote ein. Darüber hinaus reichte er allgemeine Angaben der Studie MonumentAL-1 für die Kohorte RP2D TCRDT vortherapiert (Kohorte B, N = 31, Zuschnitt hinsichtlich der Refraktärität auf die letzte Therapielinie) nach.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der mit der Stellungnahme eingereichten Ergebnisse.

2 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Talquetamab wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Dossier zu Talquetamab [2]
- Nutzenbewertung [1]
- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22.01.2024, inklusive nachgereichter Analysen [3,4]

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In Tabelle 1 sind die allgemeinen Angaben zum Studienverlauf der Studie MonumentAL-1 für die Kohorte RP2D TCRDT vortherapiert (Kohorte B) mit dem für die Nutzenbewertung relevanten Zuschnitt hinsichtlich der Refraktärität auf die letzte Therapielinie dargestellt.

Tabelle 1: Allgemeine Angaben der Studie MonumentAL-1, Kohorte RP2D TCRDT vortherapiert, Datenschnitt 17.01.2023

Studie MonumentAL-1 Allgemeine Angaben	TCRDT vortherapiert
	N = 31
Personen, die noch in Behandlung sind, n (%)	9 (29,0)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	22 (71,0)
Aufgrund von:	
UE	2 (6,5)
Krankheitsprogression	17 (54,8)
Entscheidung Ärztin/Arzt	3 (9,7)
Abbruch der Studie, n (%)	15 (48,4)
Aufgrund von:	
Tod	14 (45,2)
Tod durch COVID-19	0 (0)
Lost to Follow-up	1 (3,2)
Behandlungsdauer (Monate)	
Mittelwert (SD)	7,5 (7,0)
Median (min; max)	4,1 (0,46; 23,26)
Dauer Follow-up (Monate)	
Mittelwert (SD)	11,1 (5,5)
Median (min; max)	15,9 (1,0; 23,26)

Abkürzungen: RP2D: empfohlene Phase-II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung; TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis

3.2 Morbidität

In den Tabellen 2 und 3 sind die mittels MMRM berechneten Veränderungen gegenüber Baseline für die Krankheitssymptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 und PGIS zum letzten Zyklus, zu dem sich die Rücklaufquoten (laut Angabe des pU) nicht unter 70 % belaufen, dargestellt. Entsprechend werden Zyklus 3, Tag 1 für die nicht-TCRDT vortherapierte Kohorte und Zyklus 1, Tag 1 für die TCRDT vortherapierte Kohorte dargestellt. Zyklus 1, Tag 1 entspricht dem Zeitpunkt der Gabe der ersten vollständigen Dosis von Talquetamab. Die Erhebung der PRO-Instrumente erfolgte laut Studienprotokoll vor jeglichen klinischen Tests und Studienprozeduren. Vor der ersten vollständigen Dosis erfolgte eine Step-Up-Dosierung, welche 2–4 Tage vor Zyklus 1 abgeschlossen sein sollte. Zyklus 1, Tag 1 kann daher nur die kurzfristigen Veränderungen in Folge der Step-Up-Dosierung abbilden und ist daher nur sehr eingeschränkt interpretierbar.

Tabelle 2: Veränderung der „Krankheitssymptomatik“ gemessen mittels EORTC QLQ-C30 – MMRM-Analyse, Phase II, Studienteil 3 der Studie MonumentAL-1, All-treated-Population, Datenschnitt 17.01.2023

Studie MonumentAL-1 EORTC QLQ-C30¹⁾ (Krankheitssymptomatik)	Nicht-TCRDT vortherapiert N = 231	TCRDT vortherapiert N = 19
Appetitlosigkeit		
Baseline, n (%)	209 (90,5)	16 (84,2)
MW (SD)	20,9 (27,3)	22,9 (29,2)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	190 (82,3)	15 (79,0)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	163 (70,6)	– ²⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI], p-Wert	28,6 [23,9; 33,4] < 0,0001	15,7 [2,2; 29,1] 0,02
Obstipation		
Baseline, n (%)	212 (91,8)	16 (84,2)
MW (SD)	13,1 (24,3)	14,6 (29,7)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	195 (84,4)	15 (79,0)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	167 (72,3)	– ²⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI], p-Wert	1,8 [-1,6; 5,2] 0,29	27,1 [14,6; 39,6] < 0,0001
Diarrhö		
Baseline, n (%)	210 (90,9)	16 (84,2)
MW (SD)	16,2 (26,0)	10,4 (16,0)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	195 (84,4)	15 (79,0)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	164 (71,0)	– ²⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI], p-Wert	-2,4 [-5,8; 1,0] 0,16	-7,2 [-13,1; -1,3] 0,02
Insomnie		
Baseline, n (%)	210 (90,9)	16 (84,2)
MW (SD)	28,1 (28,4)	33,3 (32,2)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	193 (83,6)	15 (79,0)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	163 (70,6)	– ²⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI], p-Wert	1,3 [-2,8; 5,5] 0,53	11,2 [-1,5; 24,0] 0,08
Fatigue		
Baseline, n (%)	211 (91,3)	16 (84,2)
MW (SD)	45,1 (25,9)	45,8 (32,9)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	194 (84,0)	15 (79,0)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	165 (71,4)	– ²⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI], p-Wert	1,8 [-1,3; 4,9] 0,26	11,4 [1,6; 21,1] 0,02
Übelkeit und Erbrechen		
Baseline, n (%)	213 (92,2)	16 (84,2)
MW (SD)	5,1 (11,9)	5,2 (10,0)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	196 (84,9)	15 (79,0)

Studie MonumentAL-1 EORTC QLQ-C30¹⁾ (Krankheitssymptomatik)	Nicht-TCRDT vortherapiert N = 231	TCRDT vortherapiert N = 19
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	166 (71,9)	– ²⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI], p-Wert	1,4 [-0,3; 3,0] 0,10	7,1 [2,9; 11,3] 0,001
Schmerz		
Baseline, n (%) MW (SD)	212 (91,8) 41,3 (30,5)	16 (84,2) 54,2 (36,3)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	196 (84,9)	15 (79,0)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	166 (71,9)	– ²⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI], p-Wert	-7,3 [-10,7; -3,9] < 0,0001	2,3 [-9,3; 13,9] 0,69
Dyspnoe		
Baseline, n (%) MW (SD)	212 (91,8) 21,7 (27,9)	16 (84,2) 29,2 (29,5)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	195 (84,4)	15 (79,0)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	166 (71,9)	– ²⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI], p-Wert	-5,8 [-9,0; -2,5] 0,0005	0,7 [-8,2; 9,5] 0,88

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

²⁾ Rücklaufquoten < 70 %.

³⁾ LS-Means basierend auf MMRM-Modell.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (Least-Squares-Means); MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung; TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy).

Tabelle 3: Veränderung der „Krankheitssymptomatik“ gemessen mittels PGIS – MMRM-Analyse, Phase II, Studienteil 3 der Studie MonumentAL-1, Datenschnitt 17.01.2023

Studie MonumentAL-1 PGIS¹⁾	Nicht-TCRDT vortherapiert N = 231	TCRDT vortherapiert N = 19
Baseline, n (%) MW (SD)	214 (92,7) 3,4 (1,0)	16 (84,2) 4,1 (0,7)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	196 (84,9)	15 (79,0)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	172 (74,5)	– ²⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI], p-Wert	-0,6 [-0,7; -0,4] < 0,0001	-0,3 [-0,8; 0,2] 0,29

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

²⁾ Rücklaufquoten < 70 %.

³⁾ LS-Means basierend auf MMRM-Modell.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (Least-Squares-Means); MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; MW: Mittelwert; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; SD: Standardabweichung; TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy).

Zu Zyklus 3 deuten sich signifikante Veränderungen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (Symptomskalen EORTC QLQ-C30) in der nicht-TCRDT vortherafierten Kohorte in den Domänen Appetitlosigkeit, Schmerz und Dyspnoe an. Im Vergleich zu Baseline ist zu Monat 3 der Schweregrad für das Symptom Appetitverlust erhöht, während der Schweregrad der Symptome Schmerz und Dyspnoe vermindert ist. Darüber hinaus deutet sich eine Verminderung der „Krankheitssymptomatik“ mittels PGIS zu Monat 3 in der nicht-TCRDT vortherafierten Kohorte im Vergleich zu Baseline an.

In der TCRDT vortherafierten Kohorte deuten sich zu Zyklus 1 Erhöhungen des Symptomschweregrades für die EORTC-QLQ-C30-Skalen Appetitlosigkeit, Obstipation, Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu Baseline an. Für das Symptom Diarrhö deutet sich eine Verminderung an.

Basierend auf den unkontrollierten Daten lassen sich keine Schlussfolgerungen bezüglich der Effekte von Talquetamab auf die Morbidität ableiten.

3.3 Lebensqualität

In Tabelle 4 sind die mittels MMRM berechneten Veränderungen gegenüber Baseline für die Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 zum letzten Zyklus, zu dem sich die Rücklaufquoten (laut Angabe des pU) nicht unter 70 % belaufen, dargestellt. Es gelten die gleichen Anmerkungen wie unter Morbidität beschrieben.

Tabelle 4: Veränderung der Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 – MMRM, Phase II, Studienteil 3 der Studie MonumentAL-1, Datenschnitt 17.01.2023

Studie MonumentAL-1 EORTC QLQ-C30¹⁾ (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)	Nicht-TCRDT vortherafiert N = 231	TCRDT vortherafiert N = 19
Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität		
Baseline, n (%) MW (SD)	211 (91,3) 56,7 (22,3)	15 (79,0) 47,2 (26,7)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	193 (83,6)	14 (73,7)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	165 (71,4)	– ²⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI], p-Wert	0,6 [-2,1; 3,4] 0,66	-7,3 [-16,8; 2,1] 0,12
Physische Funktion		
Baseline, n (%) MW (SD)	213 (92,2) 66,2 (23,5)	16 (84,2) 61,3 (27,2)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	196 (84,9)	15 (79,0)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	168 (72,7)	– ²⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI], p-Wert	-1,5 [-4,0; 1,1] 0,26	-3,1 [-12,8; 6,6] 0,51
Rollenfunktion		
Baseline, n (%) MW (SD)	211 (91,3) 64,3 (30,1)	16 (84,2) 57,3 (36,0)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	194 (84,0)	15 (79,0)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	167 (72,3)	– ²⁾

Studie MonumentAL-1 EORTC QLQ-C30¹⁾ (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)	Nicht-TCRDT vortherapiert N = 231	TCRDT vortherapiert N = 19
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI], p-Wert	-4,3 [-8,2; -0,5] 0,03	-16,3 [-26,8; -5,8] 0,004
Kognitive Funktion		
Baseline, n (%) MW (SD)	213 (92,2) 81,0 (22,6)	16 (84,2) 71,9 (26,3)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	196 (84,9)	15 (79,0)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	167 (72,3)	- ²⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI], p-Wert	0,7 [-1,78; 3,25] 0,57	-1,7 [-9,52; 6,21] 0,67
Emotionale Funktion		
Baseline, n (%) MW (SD)	213 (92,2) 72,0 (23,0)	16 (84,2) 58,9 (28,8)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	196 (84,9)	15 (79,0)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	167 (72,3)	- ²⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI], p-Wert	3,9 [1,4; 6,4] 0,002	6,8 [-2,6; 16,2] 0,14
Soziale Funktion		
Baseline, n (%) MW (SD)	211 (91,3) 72,4 (27,7)	16 (84,2) 51,0 (33,0)
Angaben Zyklus 1, Tag 1, n (%)	193 (83,6)	15 (79,0)
Angaben Zyklus 3, Tag 1, n (%)	166 (71,9)	- ²⁾
Veränderung zu Baseline, LS-Means ³⁾ [95%-KI], p-Wert	-3,0 [-6,6; 0,7] 0,11	-13,1 [-25,8; -0,5] 0,04

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

²⁾ Rücklaufquoten < 70 %.

³⁾ LS-Means basierend auf MMRM-Modell.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (Least-Squares-Means); MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung; TCRDT: T-Zell-Redirektionstherapie (T Cell Redirection Therapy).

Innerhalb der nicht-TCRDT vortherapierten Kohorte deutet sich eine Erhöhung der emotionalen Funktion und eine Verminderung der Rollenfunktion zu Zyklus 3 in Vergleich zu Baseline an. In der TCRDT vortherapierten Kohorte deutet sich ebenfalls eine Verminderung der Rollenfunktion zu Zyklus 1 in Vergleich zu Baseline an. Daneben deutet sich in dieser Kohorte eine Verminderung der sozialen Funktion zu Zyklus 1 in Vergleich zu Baseline an.

Aufgrund des unkontrollierten Designs lassen sich keine Aussagen hinsichtlich der Effekte von Talquetamab auf die Lebensqualität ableiten.

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Talquetamab [online]. Berlin (GER): G-BA; 15.12.2023. [Zugriff: 30.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7005/2023-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Talquetamab_D-981.pdf.
2. **Janssen-Cilag.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Talquetamab (Talvey) Modul 4 A: Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 13.09.2023. [Zugriff: 30.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7004/2023_09_13_Modul4A_Talquetamab.pdf.
3. **Janssen-Cilag.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Talquetamab / Talvey [unveröffentlicht]. 05.01.2024.
4. **Janssen-Cilag.** Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Talquetamab / Talvey; Nachreichungen nach mündlicher Anhörung [unveröffentlicht]. 25.01.2024.