

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft zur frühen  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Teclistamab  
Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien**

Berlin, den 22. Dezember 2023

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
Bundesärztekammer  
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Teclistamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1675,  
Multiples Myelom

Auftrag: A23-91, Version 1.0, Stand: 21.11.2023:

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6961/2023-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Teclistamab\\_D-978.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6961/2023-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Teclistamab_D-978.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2023-09-01-D-978:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/989/>

## **Inhaltsverzeichnis**

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte.....	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	4
Bewertung der AkdÄ.....	6
Studie .....	6
Studienpopulation.....	6
Bewertung der AkdÄ.....	6
Endpunkte.....	6
Nutzen.....	6
Bewertung der AkdÄ .....	7
Schaden.....	7
Bewertung der AkdÄ .....	7
Nutzen-Schaden-Verhältnis .....	7
Bewertung der AkdÄ .....	7
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
Bewertung des IQWiG .....	8
Bewertung der AkdÄ.....	8
Fazit .....	8
Literaturverzeichnis .....	8

## TEIL 1: Allgemeine Aspekte

### Arzneimittel

Teclistamab wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Teclistamab ist ein bispezifischer IgG4-PAA-Antikörper („full size“), der auf den CD3-Rezeptor auf der Oberfläche von T-Zellen und auf das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) abzielt, das auf der Oberfläche von Zellen der B-Zellreihe des malignen multiplen Myeloms sowie von B- und Plasmazellen im Spätstadium exprimiert wird. Mit seinen dualen Bindungsstellen ist Teclistamab in der Lage, CD3+-T-Zellen in die Nähe von BCMA+-Zellen zu bringen, wodurch es zu einer Aktivierung der T-Zellen und der anschließenden Lyse und dem Tod der BCMA+-Zellen kommt. Ausgelöst wird dies durch sezerniertes Perforin und verschiedene Granzyme (Enzyme aus der Gruppe der Serinproteasen), die in den sekretorischen Vesikeln der zytotoxischen T-Zellen gespeichert sind. Dieser Effekt tritt unabhängig auf von der Spezifität der T-Zell-Rezeptoren oder der Abhängigkeit von Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) der Klasse 1 auf der Oberfläche der Antigen-präsentierenden Zellen.

Innerhalb des ersten Behandlungsmonats wurden eine Aktivierung der T-Zellen, eine Umverteilung der T-Zellen, eine Verringerung der B-Zellen und eine Induktion von Zytokinen im Serum beobachtet.

Innerhalb eines Monats nach der Behandlung mit Teclistamab war bei der Mehrheit der Responder eine Verringerung des löslichen BCMA festzustellen. Bei Patienten, die stärker auf Teclistamab ansprachen, wurde eine stärkere Verringerung des löslichen BCMA beobachtet (1).

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1:** Fragestellung der Nutzenbewertung von Teclistamab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen	eine patientenindividuelle Therapie <sup>b,c,d</sup> unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"><li>• Bortezomib Monotherapie</li><li>• Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin</li><li>• Bortezomib + Dexamethason</li></ul>

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
<p>immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>• Carfilzomib + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab Monotherapie</li> <li>• Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason</li> <li>• Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason</li> <li>• Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> <li>• Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison</li> <li>• Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> <li>• Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> <li>• Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> <li>• Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> <li>• Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> <li>• Best Supportive Care</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der ZVT die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird.</p> <p>d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>e. Als Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>CD: Cluster of Differentiation</p>	

## **Bewertung der AkdÄ**

Die Festlegung der ZVT entspricht den aktuell in der Versorgung angestrebten Therapie-standards bzw. den Leitlinien (2, 3). Sie ist aber nur teilweise relevant. Von einem großen Teil der angegebenen Therapieregime ist für die avisierte Patientenpopulation kein relevanter Nutzen zu erwarten.

In den vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Studien wurde die ZVT nicht angemessen umgesetzt. Vergleichende Studien liegen nicht vor. Dies erschwert die Übertragbarkeit der Ergebnisse erheblich.

## **Studie**

### **Studienpopulation**

Als bestverfügbare Evidenz für Teclistamab schließt der pU die zulassungsbegründende Studie MajesTEC-1 (4, 5) in seine Nutzenbewertung ein, leitet aus dieser allerdings keinen Zusatznutzen für Teclistamab ab.

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine laufende ein-armige Studie mit Teclistamab.

In diese Phase-1/2-Studie wurden Patienten aufgenommen, die ein rezidiertes oder refraktäres multiples Myelom nach mindestens drei Therapielinien hatten, einschließlich einer Dreifachbehandlung mit einem immunmodulatorischen Arzneimittel, einem Proteasom-inhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper. Die Patienten erhielten eine wöchentliche subkutane Injektion von Teclistamab (in einer Dosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht [KG]), nachdem sie zuvor Dosen von 0,06 mg/kg KG und 0,3 mg/kg KG erhalten hatten. Der primäre Endpunkt war das Gesamtansprechen (ORR) (partielles Ansprechen oder besser).

## **Bewertung der AkdÄ**

Die in der einzig relevanten Studie beschriebene Patientenpopulation hat eine höhere Exposition gegenüber anderen Wirkstoffen (70 % Penta-Drug, 89 % refraktär auf vorangegangene Linie) als in der Definition für die Zulassung (Exposition gegen drei Wirkstoffklassen) angegeben.

## **Endpunkte**

### **Nutzen**

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,1 Monaten lag die Ansprechrate bei 63,0 %, wobei 65 Patienten (39,4 %) ein komplettes Ansprechen oder besser erreichten. Insgesamt 44 Patienten (26,7 %) wiesen keine minimale Resterkrankung (MRD) auf; die MRD-Negativitätsrate unter den Patienten mit vollständigem oder besserem Ansprechen betrug 46 %. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 18,4 Monate (95 % Konfidenzintervall [CI] 14,9 bis nicht abschätzbar). Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens betrug 11,3 Monate (95 % CI 8,8–17,1).

### Bewertung der AkdÄ

Die vorgelegten Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit, auch bei stark vorbehandelten Patienten (insbesondere hohe Remissionsraten für ORR, aber auch für „complete response“ (CR) und „stringent complete response“ (sCR) (4, 5).

### Schaden

Häufige unerwünschte Ereignisse waren das Zytokinfreisetzungssyndrom (bei 72,1 % der Patienten; Grad 3 0,6 %; kein Grad 4), Neutropenie (bei 70,9 %; Grad 3 oder 4 64,2 %), Anämie (bei 52,1 %; Grad 3 oder 4 37,0 %) und Thrombozytopenie (bei 40,0 %; Grad 3 oder 4 21,2 %). Infektionen waren häufig (bei 76,4 %; Grad 3 oder 4 44,8 %). Neurotoxische Ereignisse traten bei 24 Patienten (14,5 %) auf, darunter Immun-Effektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom bei fünf Patienten (3,0 %; alle Grad 1 oder 2).

### Bewertung der AkdÄ

Die Toxizität von Teclistamab ist erheblich, die behandlungsbedingte Mortalität ist sehr hoch: Im Modul 4A des Dossiers des pU (S. 60 und 568) werden für die nicht BCMA(B-cell maturation antigen)-vortherapierte Kohorte von 165 Patienten 27 (16,1 %) behandlungsbedingte Todesfälle berichtet, von denen 15 (9,1 %) Infektionen zuzuordnen sind. Für die BCMA-vortherapierte Kohorte von 40 Patienten werden 8 (20 %) behandlungsbedingte Todesfälle berichtet.

Die Angaben im Assessment Report der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (4) (S. 95) sind für die „treatment emergent mortality“ in der nicht BCMA-vorbehandelten Kohorte gleich: Grad-5-Toxizität: 27/165 (16,4 %). Für die BCMA-vorbehandelte Kohorte wird hier eine geringere Grad-5-Toxizität angegeben: 4/53 (7,5 %).

In der Publikation von Moreau et al. (5) sind die Angaben zur nicht BCMA-vorbehandelten Kohorte (165 Patienten) bezüglich der behandlungsbedingten Mortalität nicht korrekt: Hier werden 19 (11,5 %) letale unerwünschte Ereignisse (UE) berichtet, von denen werden nur fünf (3 %) auf Teclistamab zurückgeführt. 14 weitere letale UE (zehn COVID-Infektionen, zwei Pneumonien, ein hypovolämischer Schock, eine intraabdominelle Blutung) werden hingegen nicht auf die Therapie mit Teclistamab bezogen.

Auch wenn bereits durch das Myelom eine Immunsuppression besteht, ist diese Zuordnung nicht nachvollziehbar. Die Angaben zur Therapiemortalität im Modul 4A des pU und im Assessment Report der EMA von Teclistamab sind um ein Mehrfaches höher.

### Nutzen-Schaden-Verhältnis

#### Bewertung der AkdÄ

Insbesondere für die sehr stark vorbehandelten Patienten („penta-drug exposed“) bietet sich mit Teclistamab eine Therapieoption an, mit der teilweise nochmals eine Remission und somit vermutlich eine Lebensverlängerung erreicht werden können.

Dem stehen jedoch eine nicht unerhebliche Toxizität und ein erhöhtes Infektionsrisiko entgegen. Angesichts der Toxizität wurde eine zeitliche Begrenzung der Therapie angeregt (6).

Von der EMA wurde im August 2023 für Patienten mit einer CR oder sCR über mindestens sechs Monate eine Reduktion der Behandlungsfrequenz auf eine zweiwöchentliche Applikation autorisiert. Eine zeitliche Begrenzung ist derzeit jedoch nicht vorgesehen (7).

Insgesamt sind die vorgelegten Daten für eine ausreichende Nutzen-Schaden-Bewertung unzureichend. Es ist keine Bewertung für die Patienten möglich, die vergleichsweise wenige Therapien zuvor erhalten haben und die Einschlusskriterien nur knapp erfüllen (nicht „penta-drug exposed“ Rezidiv, aber nicht refraktär auf vorletzte Linie).

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

#### **Bewertung des IQWiG**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Teclistamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, liegen im Vergleich zur ZVT keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Teclistamab gegenüber der ZVT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.15–I.17].

#### **Bewertung der AkdÄ**

Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an.

Anhand der vorgelegten Daten lässt sich keine valide Bewertung des Zusatznutzens von Teclistamab vornehmen. Die bisher vorgelegten Studienergebnisse deuten aber auf eine hohe Wirksamkeit von Teclistamab hin.

#### **Fazit**

Die AkdÄ sieht für Teclistamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, im Vergleich zur ZVT einen **Zusatznutzen** als **nicht belegt** an.

#### **Literaturverzeichnis**

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation „Tecvayli® Injektionslösung“. Stand: August; 2023.
2. Callander NS, Baljevic M, Adekola K, Anderson LD, Campagnaro E, Castillo JJ et al. NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. J Natl Compr Canc Netw 2022; 20(1):8–19. doi: 10.6004/jnccn.2022.0002.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom; Version 1.0, AWMF-Registernummer: 018/0350L; Februar 2022. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0350L\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom\\_2022-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0350L_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf).

4. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Tecvayli® (Teclistamab) – Assessment Report: EMA/789141/2022, Procedure No. EMEA/H/C/005865/0000; 21.7.2022. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf).
5. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. The New England journal of medicine 2022; 387(6):495–505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478.
6. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2022; 387(18):1721–3. doi: 10.1056/NEJMc2211969.
7. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Tecvayli® (Teclistamab) – Produktinformation; 21.7.2022. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_de.pdf).