

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10578 Berlin

22. Dezember 2023

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V**

Teclistamab

veröffentlicht am 1. Dezember 2023

Vorgangsnummer 20203-09-01-D-978

IQWiG Bericht Nr. 1675

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Teclistamab (Tecvayli®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Überlebenszeit
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Remissionsrate
 - 4.3.2.2. Progressionsfreies Überleben
 - 4.3.2.3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 - 4.3.2.4. Nebenwirkungen
 - 4.4. G-BA Bericht
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Teclistamab (Tecvayli®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Multiplen Myelom und das erste Verfahren zu diesem bispezifischen Antikörper. Es ist zugelassen als Monotherapie für Patientinnen und Patienten (Pat.), die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde der Bericht vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	nicht belegt	-	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Bei Teclistamab handelt es sich um einen bispezifischen Antikörper mit gegen B-cell maturation antigen (BCMA) und CD3 gerichteter Spezifität.
- Aufgrund des Orphan-Drug-Status wird vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Standard ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Allgemeinzustandes und relevanter Komorbiditäten.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische Phase I/II-Studie MajesTEC-1 mit 165 Pat.
- Teclistamab führte zu einer Ansprechrquote von 63%, die Mehrheit erreichte eine stringente komplette Remission. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 11,3 Monaten, der Median der Gesamtüberlebenszeit bei 18,3 Monaten.
- Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 94,5% der Pat. auf. Im Vordergrund stand die hämatologische Toxizität. Ein Cytokine-Release-Syndrom aller Schweregrade trat 72,1% der Pat. auf, ein ICANS bei 14,5%. 12 Pat. der Zulassungsstudie starben an COVID-19.
- Die hohe Rate schwerer Infektionen, auch mit atypischen Erregern, erfordert ein gezieltes Management einschl. Prophylaxe mit Immunglobulinsubstitution bei Hypogammaglobulinämie.
- Die Prognose von Pat. nach einer BCMA-gezielten Vortherapie war signifikant schlechter als bei Pat. ohne eine solche Vorgeschichte. Im Dossier scheint in vielen Ergebnistabellen ein Fehler dahingehend aufgetreten zu sein, dass die Gesamtzahl der Pat. aus MajesTEC-1 (n=165) ausgewertet wurde, in der Überschrift aber „nicht-BCMA vorthapiert“ steht.

Teclistamab ist eine hoch wirksame Ergänzung der Therapie von Pat. mit rezidiviertem / refraktärem MM nach mindestens 3 Vortherapien in Gestalt einer subkutan applizierten Einzelsubstanz. Erreichte Remissionen sind in der Mehrheit tief (\geq VGPR). Aufgrund des Fehlens von Daten vergleichender Studien ist ein Zusatznutzen weder nachweis- noch quantifizierbar.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten

Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion.

Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1-3]. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.

3. Stand des Wissens

Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.

Das Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Therapielinien ist noch inhomogener aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufe, u. a. bedingt durch den Zugewinn zusätzlicher genetischer Aberrationen, unterschiedliches Ansprechen auf frühere Therapielinien, mögliche Folgeerscheinungen der Erstlinientherapie und den vielfältigen Wandel der Erst- und Zweitlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Pat., die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Pat., die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit gleich mehreren der neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden.

Pat., die gegen einen Anti-CD38 Antikörper, einen Proteasominhibitor und einen Immunmodulator refraktär waren, haben eine schlechte Prognose. In Studien aus den letzten Jahren lag die mediane Überlebenszeit von Pat., die bereits mit einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden oder refraktär gegenüber diesen Therapien waren, zwischen 12-15 Monaten [1-3]. Es besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Patientengruppe. Optionen sind:

- neue Arzneimittel (alphabetische Reihenfolge): Belantamab Mafodotin (falls verfügbar), Carfilzomib, Ciltacabtagen Autoleucler, Daratumumab, Elotuzumab, Idecabtagen Vicleucler, Isatuximab, Ixazomib, Panobinostat, Pomalidomid, Selinexor, Teclistamab, Venetoclax/Bortezomib;
- erneuter Einsatz von immunmodulierenden Substanzen, Proteasom-Inhibitoren und/oder Anti-CD38-Antikörpern, präferenziell ein anderes Präparat;
- konventionelle Zytostatika (alphabetische Reihenfolge): Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin, Melflufen und Melphalan sowie im Off-Label-Use Cisplatin / Etoposid) unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen erwogen werden.

Als bispezifischer Antikörper bindet Teclistamab mit dem einen Fab-Arm an die Untereinheit CD3 des T-Zell-Rezeptors (T Cell Receptor, TCR) auf der T-Zelle, mit dem anderen Arm an die extrazellulären Anteile von BCMA.

Daten aus der Zulassungsstudie von Teclistamab sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Ciltacabtagen Autoleucler beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	VGPR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴
--------	------	-----------	---------------	----------------	-------------------	------------------	-----------------

MajesTEC-1 [4, Dossier]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK ⁵	-	Teclistamab	165	58,8 ⁶	11,3	18,27
-------------------------	---	---	-------------	-----	-------------------	------	-------

¹ N - Anzahl Pat.; ² VGPR – sehr gutes partielles Ansprechen; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ PI – Proteasom-Inhibitor, IMiD – Immunmodulator; Anti-CD38 AK – Anti-CD38-Antikörper ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;**

4. Dossier und Bewertung von Teclistamab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und aufgrund des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der in Kapitel 3 (Stand des Wissens) aufgeführten Arzneimittel.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale Phase-I/II-Studie MajesTEC-1. In dieser wurden 2 Kohorten gebildet:

- nicht BCMA-vortherapiert 125
- BCMA-vortherapiert 40

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Datenschnitt für die Nutzenbewertung war der 16. März 2022.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6].

4. 3. Patientenrelevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median der Gesamtüberlebenszeit in MajesTEC-1 lag beim letzten Datenschnitt bei 18,27 Monaten. Ein Plateau ist nicht erkennbar. Der Median der Gesamtüberlebenszeit in der Kohorte der BCMA-vortherapierten Pat. lag bei 13,21.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsrate

Die Ansprechrage war primärer Endpunkt der Phase-II-Studie. Sie betrug 63,0%. In der weiteren Analyse erreichten 58,8% der Pat. ein sehr gutes partielles oder besseres Ansprechen (VGPR). Bei 26,7% der Pat. wurde eine MRD-Negativität (Schwellenwert 10^{-5}) erreicht.

4. 3. 2. 2. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Teclistamab führte in der Gesamtstudie zu einer medianen, progressionsfreien Überlebenszeit von 11,3 Monaten, in der Kohorte der BCMA-vorbehandelten Pat. bei 4,4 Monaten.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in MajesTEC-1 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS und PGI-S erhoben. Die Auswertungen sind deskriptiv und beschränken sich auf den intraindividuellen Vergleichen gegenüber der Baseline. Die Rücklaufquoten waren relativ niedrig.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 94,5% der Pat. auf [24, Dossier]. Die häufigsten Nebenwirkungen im Grad 3/4 waren Neutropenie (64,2%), Anämie (37,0%) und Thrombozytopenie (21,2%). Ein Cytokine-Release-Syndrom aller Schweregrade trat bei 72,1% der Pat. auf, bei einem Pat. im Schweregrad 3. Ein Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) wurde bei 14,5% der Pat. dokumentiert.

19 Pat. starben aufgrund unerwünschter Ereignisse, davon 12 an COVID-19.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist kurz. Aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarms wird die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ vorgeschlagen.

Der Bericht wurde ohne Fachexpertise und ohne Patientenbeteiligung erstellt.

5. Kombinationstherapie

Die Gabe von Teclistamab erfolgt als Monotherapie.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Teclistamab ist ein neuer bispezifischer Antikörper zur Therapie des rezidivierten/refraktären MM. Wie andere, zwischenzeitlich zugelassene Arzneimittel bindet es an das B-Cell Maturation Antigen (BCMA). Das Patientenkollektiv der Zulassungsstudie MajesTEC-1 entspricht dem, was wir zunehmend in den Praxen und Ambulanzen sehen: Pat., die nicht mehr auf Proteasom-Inhibitoren, immunmodulatorische Substanzen (Lenalidomid) und Daratumumab ansprechen. Diese Pat. haben eine ungünstige Prognose, hier besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Zu diskutieren in der frühen Nutzenbewertung von Teclistamab sind vor allem:

Wirksamkeit

Die Gesamtansprechrate liegt bei über 60%, mehr als die Hälfte der Pat. erreicht mindestens eine sehr gute partielle Remission (VGPR). Diese Daten liegen weit oberhalb der Ansprechraten der meisten anderen Therapieoptionen in dieser Behandlungssituation. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

Vergleich mit anderen Arzneimitteln in dieser Behandlungssituation

Der pU legt keine Daten zum Vergleich von Teclistamab mit anderen Arzneimitteln vor. Aus unserer Sicht geeignet wäre ein Vergleich mit Daten aus LocoMMotion vor, einer internationalen, prospektiven Beobachtungsstudie bei Pat. mit Multiplem Myelom, die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben,

einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers. Diese Daten waren zwar vom G-BA im Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Ciltacabtagen Autoleucel nicht für die Bewertung des Zusatznutzens akzeptiert worden, sie bieten aber eine auch für den deutschen Versorgungsstand akzeptable Vergleichskohorte.

In einer wissenschaftlichen Analyse wurden die Ergebnisse von MajesTEC-1 auf der Basis individueller Patientendaten mit den Ergebnissen der Studien APOLLO (Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason), POLLUX (Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason), CASTOR (Daratumumab, Bortezomib, Dexamethason) und EQUULEUS verglichen (Daratumumab, Carfilzomib, Dexamethason) verglichen [5]. Hier zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Teclistamab bei der Remissionsrate (OR 4,81; $p < 0,0001$), bei der VGPR (OR 12,07; $p < 0,0001$), beim progressionsfreien Überleben (HR 0,59; $p = 0,0001$) und beim der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,54; $p < 0,0001$).

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum entspricht der zielgerichteten Immuntherapie, sowohl bei den CAR-T-Zellen als auch bei den bispezifischen Antikörpern. Zur Prophylaxe und zur Therapie liegen inzwischen detaillierte Empfehlungen vor.

Die hohe Todesfallrate durch COVID-19 in der Rekrutierungsphase bis März 2021 gehört hoffentlich der Vergangenheit an, zeigt aber das immunsuppressive Potenzial von Teclistamab. Von besonderer Bedeutung ist die durch Teclistamab induzierte Hypogammaglobulinämie. Eine Substitution mit Immunglobulinen reduziert das Risiko schwerer Infektionen um den Faktor 10 [6].

Weitere Daten

Daten direkt vergleichender Studien zu Teclistamab stehen aus.

Teclistamab ist eine hoch wirksame Ergänzung der Therapie von Pat. mit rezidiviertem / refraktärem MM nach mindestens 3 Vortherapien. Aufgrund des Fehlens von Daten vergleichender Studien ist ein Zusatznutzen weder nachweis- noch quantifizierbar.

6. Literatur

1. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-035OL%20KF.html>
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
3. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al.: Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 32:309-322, 2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.11.014](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014)
4. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N et al.: Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl Med 387:495-505, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2203478](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203478)
5. Mateos MV, Chari A, Usmani SZ et al.: Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of APOLLO, POLLUX, CASTOR, and EQUULEUS Clinical Trials in Patients With Triple-class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 23:385-393, 2023. DOI: [10.1016/j.clml.2023.02.006](https://doi.org/10.1016/j.clml.2023.02.006)

6. Lancman G, Parsa K, Kotlarz K et al.: IVIg Use Associated with Ten-Fold Reduction of Serious Infections in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. *Blood Cancer Discovery*, 4:440-451, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-23-0049>

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Monika Engelhardt (Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Klinik I, Hämatologie/Onkologie, Freiburg), Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Prof. Dr. Stefan Knop (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Martin Kortüm (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Markus Munder (Universitätsmedizin Mainz, III. Medizinische Klinik, Mainz), Prof. Dr. Marc Raab (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) und Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.