

Teclistamab (multiples Myelom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-91

Version: 1.0

Stand: 21.11.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1675

DOI: 10.60584/A23-91

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Teclistamab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.09.2023

Interne Projektnummer

A23-91

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-91>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Teclistamab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-91>.

Schlagwörter

Teclistamab, Multiples Myelom, Nutzenbewertung

Keywords

Teclistamab, Multiple Myeloma, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Raphaela Gorris
- Christiane Balg
- Reza Fathollah-Nejad
- Tatjana Hermanns
- Anne Hüning
- Petra Kohlepp
- Jona Lilienthal
- Katrin Nink

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Teclistamab wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-Cluster-of-Differentiation 38(CD38)-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Teclistamab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2023 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.13
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.15
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.16
I 6 Literatur	I.18
I Anhang A Suchstrategien.....	I.19
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.20

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Teclistamab	I.6
Tabelle 3: Teclistamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Teclistamab	I.11
Tabelle 5: Teclistamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.16

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CD38	Cluster of Differentiation 38
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Teclistamab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Teclistamab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-Cluster-of-Differentiation 38(CD38)-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Teclistamab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>Erwachsene 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</p>	<p>eine patientenindividuelle Therapie^{b, c, d} unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib Monotherapie ▪ Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin ▪ Bortezomib + Dexamethason ▪ Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason ▪ Carfilzomib + Dexamethason ▪ Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason ▪ Daratumumab Monotherapie ▪ Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Lenalidomid + Dexamethason ▪ Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason ▪ Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason ▪ Pomalidomid + Dexamethason ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison ▪ Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Best supportive Care^e <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird. 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. 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; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt grundsätzlich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie. Die einzelnen vom pU benannten Therapien im Rahmen der patientenindividuellen Therapie weichen jedoch zum Teil von denen ab, die gemäß G-BA als geeignet erachtet werden.

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pU keine relevante randomisierte kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Teclistamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

Der pU schließt als bestverfügbare Evidenz für Teclistamab die 1-armige zulassungsbegründende Studie MajesTEC-1 in seine Nutzenbewertung ein, leitet aus dieser allerdings keinen Zusatznutzen für Teclistamab ab. Da die Studie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ermöglicht, ist sie nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Teclistamab geeignet. Insgesamt legt der pU somit keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Teclistamab zur Behandlung von Erwachsenen 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, liegen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Teclistamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Teclistamab.

Tabelle 3: Teclistamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Erwachsene 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</p>	<p>eine patientenindividuelle Therapie^{b, c, d} unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib Monotherapie ▪ Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin ▪ Bortezomib + Dexamethason ▪ Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason ▪ Carfilzomib + Dexamethason ▪ Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason ▪ Daratumumab Monotherapie ▪ Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Lenalidomid + Dexamethason ▪ Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason ▪ Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason ▪ Pomalidomid + Dexamethason ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison ▪ Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Best supportive Care^e <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>

Tabelle 3: Teclistamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</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 zweckmäßigen Vergleichstherapie 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; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Teclistamab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-Cluster-of-Differentiation 38(CD38)-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Teclistamab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</p>	<p>eine patientenindividuelle Therapie^{b, c, d} unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib Monotherapie ▪ Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin ▪ Bortezomib + Dexamethason ▪ Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason ▪ Carfilzomib + Dexamethason ▪ Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason ▪ Daratumumab Monotherapie ▪ Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Lenalidomid + Dexamethason ▪ Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason ▪ Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason ▪ Pomalidomid + Dexamethason ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison ▪ Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Best supportive Care^e <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird. 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. 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; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt grundsätzlich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie. Hierfür bezieht sich der pU auf ein Beratungsgespräch vom 10.06.2020, eine nachfolgende Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA vom 13.04.2022 sowie dem Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren von Melphalanflufenamid [2]. Die einzelnen vom pU benannten Therapien im Rahmen der patientenindividuellen Therapie weichen jedoch zum Teil von denen ab, die gemäß G-BA als geeignet erachtet werden. Beispielsweise benennt der pU die Wirkstoffe Vincristin und Dexamethason als Monotherapien und nicht als Kombinationen mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln.

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Kapitel I 3).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Teclistamab (Stand zum 01.06.2023)
- bibliografische Recherche zu Teclistamab (letzte Suche am 01.06.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Teclistamab (letzte Suche am 08.08.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Teclistamab (letzte Suche am 08.08.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Teclistamab (letzte Suche am 22.09.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Direkter Vergleich

Durch die Überprüfung wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Teclistamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

In Modul 4 A führt der pU die laufende RCT MajesTEC-9 [3] auf. Der pU gibt an, dass ein Teil der Studienpopulation in das vorliegende Anwendungsgebiet falle. Er zieht die Studie jedoch nicht für seine Nutzenbewertung heran, da noch keine Studienergebnisse vorliegen. Die Studie MajesTEC-9 ist allein aus diesem Grund für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Das primäre Ende der Studie wird für das Jahr 2025 erwartet. Auf Basis der verfügbaren Studieninformationen ist nicht zu beurteilen, ob die Studie grundsätzlich für eine Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet relevant wäre.

Weitere Untersuchungen

Der pU führt eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Teclistamab durch und identifiziert die 1-armige Studie MajesTEC-1 [4], auf deren Basis die Zulassung von Teclistamab erfolgte. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen wird verzichtet, da die vom pU unter weiteren Untersuchungen vorgelegten Daten aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind. Dies wird im Folgenden erläutert.

Vorgelegte Evidenz des pU

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

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine laufende 1-armige Studie mit Teclistamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mit mindestens 3 Therapielinien vortheraPIert waren, darunter ein Proteasominhibitor, ein immunmodulatorischer Wirkstoff und ein monoklonaler Anti-CD38-Antikörper. Die Studie setzt sich aus 2 Studienphasen zusammen. In der 1. Phase wurde diejenige Dosierung von Teclistamab ermittelt, mit der die in der 2. Phase eingeschlossenen 165 Patientinnen und Patienten behandelt wurden.

Da die Studie MajesTEC-1 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ermöglicht, ist sie nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Teclistamab geeignet. Insgesamt legt der pU somit keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Teclistamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, liegen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Teclistamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Teclistamab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Teclistamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Erwachsene 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</p>	<p>eine patientenindividuelle Therapie^{b, c, d} unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib Monotherapie ▪ Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin ▪ Bortezomib + Dexamethason ▪ Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason ▪ Carfilzomib + Dexamethason ▪ Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason ▪ Daratumumab Monotherapie ▪ Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason ▪ Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason ▪ Lenalidomid + Dexamethason ▪ Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason ▪ Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason ▪ Pomalidomid + Dexamethason ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison ▪ Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▪ Best supportive Care^e <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>

Tabelle 5: Teclistamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</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 zweckmäßigen Vergleichstherapie 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; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Melphalanflufenamid (Multiples Myelom (nach mind. 3 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason)) [online]. 2023 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/883/#beschluesse>.
3. Janssen Research & Development. A Study Comparing Teclistamab Monotherapy Versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PvD) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MajesTEC-9) [online]. 2023 [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05572515>.
4. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 2022; 387(6): 495-505. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2203478>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
teclistamab OR JNJ-64007957

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
teclistamab OR jnj64007957 OR jnj-64007957 OR (jnj 64007957)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
teclistamab OR jnj64007957 OR jnj-64007957 OR jnj 64007957

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Janssen-Cilag International NV ist als Zulassungsinhaber verantwortlich für ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem einschließlich der Anpassungen des Risk-Management-Plans und dessen Umsetzung. Die Fachinformationsangaben sind bei der Verordnung und Anwendung des Arzneimittels Tecvayli® zu berücksichtigen.

Anwendungsgebiet von Teclistamab im Multiplen Myelom

Tecvayli® wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor, und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen einschließlich des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Tecvayli® soll von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms eingeleitet und überwacht werden.

Tecvayli® soll von Ärzten mit entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal und mit geeigneter medizinischer Ausrüstung angewendet werden, um schwere Reaktionen, einschließlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms, zu behandeln. Aufgrund des Risikos für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom sollen die Patienten angewiesen werden, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben und sie sollen im Rahmen des Tecvayli® Step-up Dosierungsschemas in einem Zeitraum von 48 Stunden nach Anwendung einer jeden Dosis auf Anzeichen und Symptome täglich überwacht werden.

Bei der Therapieinitiierung sind entsprechend aufgeführte Gegenanzeigen zu beachten.

Zur Prävention einer Herpes zoster-Virusreaktivierung soll vor Beginn der Behandlung mit Tecvayli® eine antivirale Prophylaxe zur Prävention einer Herpes zoster-Virusreaktivierung gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien in Betracht gezogen werden.

Die Patienten sollen so lange mit Tecvayli® behandelt werden, bis es zu einer Krankheitsprogression oder zu einer inakzeptablen Toxizität kommt.

Arzneimittel zur Vorbehandlung

Die folgenden Arzneimittel zur Vorbehandlung müssen 1 bis 3 Stunden vor jeder Dosis des Tecvayli® Step-up Dosierungsschemas (siehe Tabelle 1 der Fachinformation) angewendet werden, um das Risiko für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

- Kortikosteroid (orales oder intravenöses Dexamethason 16 mg)
- Antihistaminikum (orales oder intravenöses Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)
- Antipyretika (orales oder intravenöses Paracetamol 650 bis 1.000 mg oder Äquivalent)

Die Anwendung von Arzneimitteln zur Vorbehandlung kann auch vor der Anwendung nachfolgender Dosen von Tecvayli® bei den folgenden Patienten erforderlich sein:

- Patienten, die im Rahmen des Tecvayli® Step-up Dosierungsschemas aufgrund von Dosisverzögerungen (siehe Tabelle 2 der Fachinformation) die Dosis wiederholen, oder
- Patienten, bei denen nach der vorangegangenen Dosis ein Zytokin-Freisetzungssyndrom aufgetreten ist (siehe Tabelle 3 der Fachinformation)

Art der Anwendung

- Die in der Fachinformation beschriebenen Vorbereitungs- und Anwendungsanweisungen in diesem Abschnitt genau befolgt werden, um mögliche Dosierungsfehler der Durchstechflasche mit Tecvayli® 10 mg/ml und Tecvayli® 90 mg/ml zu minimieren.
- Tecvayli® darf nur durch subkutane Injektion angewendet werden. Tecvayli® darf nicht intravenös angewendet werden.
- Die Durchstechflasche mit Tecvayli® 10 mg/ml und Tecvayli® 90 mg/ml sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Durchstechflasche mit unterschiedlichen Konzentrationen von Tecvayli® sollen nicht kombiniert werden, um die Erhaltungsdosis zu erreichen. Bei der Vorbereitung und Anwendung von Tecvayli® ist eine aseptische Technik anzuwenden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Weitere Hinweise

Eine Zusammenfassung des Sicherheitsprofils, einschließlich der Auflistungen der Nebenwirkungen sowie Häufigkeitsangaben sind im Abschnitt 4.8 der Fachinformation beschrieben. Darüber hinaus sind folgende Punkte bei der Anwendung von Tecvayli® zu beachten:

- Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Tecvayli® durchgeführt.*
- Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Tecvayli® abgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und bis fünf Monate nach der letzten Dosis von Tecvayli® eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. In klinischen Studien haben männliche Patienten mit einer weiblichen Partnerin im gebärfähigen Alter während der Behandlung und drei Monate lang nach der letzten Teclistamab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet.*
- Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Teclistamab bei Schwangeren oder tierexperimentelle Daten zur Bewertung des Risikos von Teclistamab während der Schwangerschaft vor. Die Anwendung von Tecvayli® während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.*
- Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen von Tecvayli® bei gestillten Neugeborenen sollen Patientinnen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Tecvayli® und mindestens fünf Monate nach der letzten Dosis nicht zu stillen.*
- Es liegen keine Daten zur Wirkung von Teclistamab auf die Fertilität vor.*
- Tecvayli® hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund des Potenzials für das Auftreten eines ICANS besteht bei Patienten, die Tecvayli® erhalten, das Risiko einer Bewusstseinstörung (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen angewiesen werden, während des und in einem Zeitraum von 48 Stunden nach Beendigung des Tecvayli® Step-up Dosierungsschemas sowie beim erstmaligen Auftreten neurologischer Symptome (Tabelle 1 der Fachinformation) kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 der Fachinformation).*
- Im Falle einer Überdosierung soll der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden, und es soll sofort eine angemessene Behandlung der Symptome eingeleitet werden.*

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Tecvayli® vermarktet wird, alle Patienten/Betreuer, die erwartungsgemäß mit der Anwendung von Teclistamab in Kontakt kommen, Zugang zu einer Patientenkarte haben bzw. eine Patientenkarte erhalten, welche die Patienten über die Risiken eines Zytokin-Freisetzungssyndroms informiert und aufklärt. Die Patientenkarte enthält auch einen Warnhinweis für medizinisches Fachpersonal, das den Patienten behandelt, dass der Patient Teclistamab erhält. Die Patientenkarte enthält die folgenden Kernaussagen:

- Eine Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms*
- Eine Beschreibung, wann bei Anzeichen und Symptomen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms dringend ein Arzt aufzusuchen ist oder ein Notarzt gerufen werden muss*
- Die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes“*

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.6
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.6
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.7
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.8
II 2.1 Behandlungsdauer	II.9
II 2.2 Verbrauch.....	II.10
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.10
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.10
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.10
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.12
II 2.7 Versorgungsanteile	II.14
II 3 Literatur.....	II.15

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.12

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CD	Cluster of Differentiation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung des multiplen Myeloms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Teclistamab [1]. Demnach wird Teclistamab angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor sowie einen Anti-Cluster-of-Differentiation(CD)-38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher Bedarf an Therapien mit neuen Wirkmechanismen, die auch bei Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom und mit vielfachen Resistenzen zu einem möglichst tiefen und langanhaltenden Ansprechen führen können und bei guter Verträglichkeit die Lebensqualität aufrechterhalten.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU legt für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Ciltacabtagen Autoleucel (im selben Anwendungsgebiet) aus dem Jahr 2023 zugrunde [2]. Darin ist eine Anzahl von ca. 1210 bis 1310 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angegeben.

Diese Anzahl beruht auf dem Verfahren zu Idecabtagen vicleucel (im selben Anwendungsgebiet) aus dem Jahr 2022. In der entsprechenden Dossierbewertung wurden Patientenzahlen für die GKV-Zielpopulation berechnet (ca. 1200 bis 1300) [3]. Die etwas höhere Anzahl mit einer Spanne von ca. 1210 bis 1310 Patientinnen und Patienten in dem

Beschluss zu Ciltacabtagen Autoleucel [2] berücksichtigt eine Steigerungsrate von 0,8 % zum Jahr 2023 [4].

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die ursprünglich Anzahl von ca. 1200 bis 1300 Patientinnen und Patienten wurde in der Dossierbewertung zu Idecabtagen vicleucel (im selben Anwendungsgebiet) unter Hinweis auf bestehende Unsicherheiten als bestmögliche Schätzung mit den bis dato zur Verfügung stehenden Daten ermittelt [3].

Zur späteren vom entsprechenden pU erhobenen Steigerungsrate von 0,8 % wurde auf Unsicherheiten aufgrund neu eingeführter Behandlungsoptionen in der Dossierbewertung hingewiesen [4]. Es wurde zudem deutlich gemacht, dass aktuelle Daten insbesondere im Hinblick auf die veränderte Therapiesituation erforderlich sind.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet für die Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des multiplen Myeloms eine jährliche Steigerungsrate in Höhe von -0,74 % für die Inzidenz und 0,80 % für die 5-Jahres-Prävalenz. Dazu zieht er die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz von Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose aus der Gruppe C90.- (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), der Jahre 2014 und 2019 des Zentrums für Krebsregisterdaten heran.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Teclistamab	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	ca. 1210–1310	Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Patientenzahl auf den Beschluss des G-BA zu Ciltacabtagen Autoleucel aus dem Jahr 2023 [2]. Die Patientenzahl beruht auf einer bestmöglichen Schätzung mit den bis dato zur Verfügung stehenden Daten innerhalb der Dossierbewertung eines vorherigen Verfahrens [3] unter Berücksichtigung einer Steigerungsrate [4]. Die Schätzung ist mit Unsicherheiten behaftet [3,4].
a. Angabe des pU CD: Cluster of Differentiation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab Monotherapie
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason
- Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison
- Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln

- Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Best supportive Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU gibt an, dass die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell unterschiedlich sind und daher die Kosten der einzelnen Therapieoptionen nicht weiter aufgeschlüsselt werden. Abweichend von der Angabe des pU wäre eine Quantifizierung der Kosten je Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombination möglich gewesen.

Nachfolgend werden die Angaben zu Teclistamab kommentiert. Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten macht der pU jeweils Angaben sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch je Folgejahr. Der pU weist darauf hin, dass Teclistamab sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden kann. Er stellt die Kosten für den ambulanten Bereich dar.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Teclistamab entsprechen weitgehend der Fachinformation [1].

Da in der Fachinformation [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt (sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch je Folgejahr), auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Behandlung mit Teclistamab wird laut Fachinformation gemäß eines Step-up-Dosierungsschemas [1] eingeleitet. Dabei kann der Zeitraum zwischen der 1. und 2. Step-up-Dosis als auch zwischen der 2. Step-up-Dosis und der 1. Erhaltungsdosis 2 bis 7 Tage betragen. Der pU wählt für seine Berechnungen einen zeitlichen Abstand von 2 Tagen.

Nach der 1. Erhaltungsdosis wird die Behandlung laut Fachinformation mit einem wöchentlichen Dosierungsschema (jeweils mit einer Dosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht) fortgeführt [1]. Bei Patientinnen und Patienten, „die über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten ein vollständiges oder besseres Ansprechen zeigen“ [1], kann ein 2-wöchentliches Dosierungsschema (jeweils ebenfalls mit einer Dosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht) in Betracht gezogen werden. Der pU stellt beide Dosierungsschemata für die Erhaltungsdosis dar, d. h. ein wöchentliches Dosierungsschema sowie ein wöchentliches und ab dem 7. Monat 2-wöchentliches Dosierungsschema. Dabei rundet der pU die Anzahl an Behandlungstagen auf

ganze Zahlen pro Jahr. Bei Berechnung der Anzahl auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine entsprechend abweichende Anzahl der Behandlungstage pro Jahr. Zudem ergibt sich bei einem längeren Zeitraum zwischen den Dosen innerhalb des Step-up-Dosierungsschemas eine niedrigere Anzahl an Behandlungstagen im 1. Behandlungsjahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen der Fachinformation [1].

Der Verbrauch von Teclistamab richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [5] zugrunde.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Teclistamab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2023 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU erläutert, dass die Kosten für eine Vorbehandlung mit einem Kortikosteroid, Antihistaminikum und Antipyretikum im ambulanten Bereich im Rahmen des Sprechstundenbedarfs abgegolten seien. Daher stellt der pU keine zugehörigen Kosten dar. Abweichend vom Vorgehen des pU sollten die Kosten für diese Wirkstoffe vor jeder Dosis des Step-up-Dosierungsschemas veranschlagt werden.

Zudem können weitere Kosten z. B. für die Überwachung des Immunglobulinspiegels für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden [1].

Der pU setzt Kosten in Höhe von 100,00 € pro Gabe von Teclistamab für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern an. Abweichend von den Angaben des pU entfallen diese Kosten, da das erforderliche Injektionsvolumen ohne weitere Herstellungsschritte direkt aus der Durchstechflasche von Teclistamab entnommen wird [1].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Teclistamab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient

- für das 1. Behandlungsjahr in Höhe von
 - 312 220,71 € bei einem wöchentlichen Dosierungsschema der Erhaltungsdosis
 - 234 808,58 € bei einem wöchentlichen und ab dem 7. Monat 2-wöchentlichen Dosierungsschema der Erhaltungsdosis

- je Folgejahr in Höhe von
 - 309 648,50 € bei einem wöchentlichen Dosierungsschema der Erhaltungsdosis
 - 154 824,25 € bei einem 2-wöchentlichen Dosierungsschema der Erhaltungsdosis.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind bei der vom pU veranschlagten Anzahl an Gaben plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Kosten gemäß Hilfstaxe sind – abweichend vom Vorgehen des pU – nicht anzusetzen.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Teclistamab	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	1. Behandlungsjahr 306 820,71 ^b oder 230 708,58 ^c	0	1. Behandlungsjahr 5400 ^b oder 4100 ^c	1. Behandlungsjahr 312 220,71 ^b oder 234 808,58 ^c	Die Arzneimittelkosten sind bei der vom pU zugrunde gelegten Anzahl an Gaben plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Kosten gemäß Hilfstaxe sind – abweichend vom Vorgehen des pU – nicht anzusetzen.
		je Folgejahr 304 448,50 ^b oder 152 224,25 ^d	0	je Folgejahr 5200 ^b oder 2600 ^d	je Folgejahr 309 648,50 ^b oder 154 824,25 ^d	
patientenindividuelle Therapie ^e		patientenindividuell unterschiedlich				Abweichend von der Angabe des pU wäre eine Quantifizierung der Kosten je Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombination möglich gewesen.
<p>a. Angaben des pU b. Kosten bei einem wöchentlichen Dosierungsschema der Erhaltungsdosis c. Kosten bei einem wöchentlichen und ab dem 7. Monat 2-wöchentlichen Dosierungsschema der Erhaltungsdosis d. Kosten bei einem 2-wöchentlichen Dosierungsschema der Erhaltungsdosis</p>						

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>e. unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bortezomib Monotherapie ▫ Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin ▫ Bortezomib + Dexamethason ▫ Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason ▫ Carfilzomib + Dexamethason ▫ Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ▫ Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason ▫ Daratumumab Monotherapie ▫ Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason ▫ Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason ▫ Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason ▫ Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason ▫ Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason ▫ Lenalidomid + Dexamethason ▫ Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason ▫ Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason ▫ Pomalidomid + Dexamethason ▫ Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▫ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison ▫ Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▫ Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▫ Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▫ Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▫ Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▫ Best supportive Care <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass ein genauer Versorgungsanteil derzeit noch nicht ermittelbar sei. Er führt in diesem Zusammenhang Kontraindikationen und Therapieabbrüche auf. Teclistamab könne sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Janssen-Cilag International. Fachinformation TECVAYLI Injektionslösung. 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Ciltacabtagen autoleucel (rezidiertes / refraktäres Multiples Myelom, nach mind. 3 Vortherapien) [online]. [Zugriff: 27.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6126/2023-08-17_AM-RL-XII_Ciltacabtagen%20autoleucel_D-919_BAnz.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-01_idecabtagen-vicleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ciltacabtagene Autoleucel (multiples Myelom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 13.06.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g23-04_ciltacabtagene-autoleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
5. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.