

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Teclistamab (Tecvayli®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.08.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.5.1 Mortalität	15
1.5.2 Morbidität	15
1.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	19
1.5.4 Verträglichkeit	19
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse der Studie MajesTEC-1 zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
BCMA	B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen)
CAR-T	Chimärer Antigen-Rezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells)
CD38	Cluster of Differentiation 38
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels
EQ-5D VAS	EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IVIG	intravenöses Immunglobulin
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification)
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
KI	Konfidenzintervall
MCID	Minimal Clinically Important Difference
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
n	Anzahl gültiger Ereignisse
N	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population
NA	nicht verfügbar
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PR	partiellles Ansprechen (Partial Response)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PZN	Pharmazentralnummer
RP2D	empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Teclistamab
Handelsname:	Tecvayli®
ATC-Code:	L01FX24
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45453
Pharmazentralnummer (PZN)	18093723 (10 mg/ml Injektionslösung) 18093752 (90 mg/ml Injektionslösung)
ICD-10-GM-Code	ICD-10 C90.00 – Multiples Myelom ohne Angabe einer kompletten Remission ICD-10 C90.01 – Multiples Myelom in kompletter Remission
Alpha-ID	Multiples Myelom (alphabetische Sortierung): I115395: Anaplastisches Plasmozytom I110218: Bence-Jones-Plasmozytom I21324: Hupert-Krankheit I11396: IgG [Immunglobulin G]-Plasmozytom I21326: Kahler-Buzzolo-Krankheit I21325: Kahler-Krankheit I21323: Malignes Plasmom I116106: Medulläres Plasmozytom I96470: Monostotisches Plasmazellenmyelom I21327: Morbus Kahler I94178: Multipler Plasmazelltumor I21328: Multiples Myelom I21320: Multiples Plasmazellenmyelom I64265: Multiples Plasmozytom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I24347: Myelom I18647: Myelomatose I21329: Myelozytom I116107: Plasmazellmyelom I21321: Reticulosis plasmacellularis I21322: Retikulosarkom mit plasmazellulärer Differenzierung I31055: Hupert-Krankheit in kompletter Remission I31063: IgA [Immunglobulin A]-Plasmozytom in kompletter Remission I31064: IgG [Immunglobulin G]-Plasmozytom in kompletter Remission I31057: Kahler-Buzzolo-Krankheit in kompletter Remission I31056: Kahler-Krankheit in kompletter Remission I31054: Malignes Plasmom in kompletter Remission I116108: Medulläres Plasmozytom in kompletter Remission I31058: Morbus Kahler in kompletter Remission I31059: Multiples Myelom in kompletter Remission I31051: Multiples Plasmazellenmyelom in kompletter Remission I31062: Myelom in kompletter Remission I31050: Myelomatose in kompletter Remission I31060: Myelozytom in kompletter Remission I116109: Plasmazellmyelom in kompletter Remission I31061: Plasmozytom in kompletter Remission I31052: Reticulosis plasmacellularis in kompletter Remission I31053: Retikulosarkom mit plasmazellulärer Differenzierung in kompletter Remission
Abkürzungen: ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; ID: Identifikationsnummer; IgA: Immunglobulin A; IgG: Immunglobulin G; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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 immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor, und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	Decision Date: 23.08.2022 Notification Date: 24.08.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Es liegt kein weiteres Anwendungsgebiet vor.	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom mit mindestens drei Vortherapien	<p>Eine patientenindividuelle Therapie 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 (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason - Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		<ul style="list-style-type: none"> - Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason - Lenalidomid + Dexamethason - Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) - Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln) - Melphalan - Doxorubicin - Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison) - Vincristin - Dexamethason - Prednisolon - Prednison - Best-Supportive-Care <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die Janssen-Cilag GmbH nahm am 10.06.2020 für den Wirkstoff Teclistamab in der Indikation erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom nach § 8 AM-NutzenV ein Beratungsgespräche beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Anspruch (Vorgangsnummern 2020-B-041). Mit dem Schreiben vom 13.04.2022 teilte der G-BA eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) mit (2022-B-031-z (2020-B-041)). Mit dem Beschluss von Melphalanflufenamid vom 16.03.2023 nahm der G-BA weitere Arzneimittelkombinationen in die zVT auf. Die neu benannte zVT für das

gegenständliche Anwendungsgebiet lautet wie in der Tabelle 1-6 genannt. Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Teclistamab ergibt sich im gegenständlichen Anwendungsgebiet aus den Ergebnissen der zulassungsbegründenden Studie MajesTEC-1. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Für die patientenberichteten Endpunkte werden die Ergebnisse der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Teclistamab herangezogen. Die Analysen beruhen auf dem nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt der Studie MajesTEC-1 vom 16.03.2022.

1.5.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Das Multiple Myelom ist eine maligne hämatologische Erkrankung. Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens* ist eines der zentralen Therapieziele in der Behandlung des Multiplen Myeloms.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* beträgt das mediane Gesamtüberleben unter Teclistamab 18,27 Monate.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* beträgt das mediane Gesamtüberleben unter Teclistamab 13,21 Monate.

1.5.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* sowie der *EQ-5D VAS*, den *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* und dem *PGI-S* abgeleitet. Zudem werden die klinisch relevanten Endpunkte *PFS*, *Ansprechen*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *Dauer des Ansprechens* sowie die *MRD-Negativitätsrate* dargestellt.

Progressionsfreies Überleben

Die Bedeutung des *PFS* als klinisch relevanter Endpunkt zeigt sich in der herausgehobenen Rolle als primärer Endpunkt in pivotalen klinischen Studien in der Onkologie. *PFS* ist geeignet,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bereits nach kurzer Studiendauer belastbare Aussagen über die Wirksamkeit von Therapien zu treffen. Des Weiteren stellt die Progressionsfreiheit ein relevantes Therapieziel dar. Insbesondere mehrfach vorbehandelte Patienten sollen möglichst lange in stabiler Remission gehalten werden, um eine positive Prognose im Hinblick auf den Gesundheitszustand und das Gesamtüberleben aufrechtzuerhalten. Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren wird kontrovers diskutiert, aufgrund der klinischen Bedeutung des Endpunktes werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier dargestellt.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* beträgt das mediane *PFS* unter Teclistamab 11,3 Monate.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* beträgt das mediane *PFS* unter Teclistamab 4,4 Monate.

Ansprechen

Das Erreichen eines bestmöglichen Ansprechens mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen ist das erste Ziel der Behandlung und demnach von hoher klinischer Relevanz. Das Ansprechen auf die Therapie misst die Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark und ist der früheste messbare Erfolg einer Behandlung. Darüber hinaus gibt es auch Auskunft über die Wirksamkeit und Prognose einer Therapie. Als Konsequenz hieraus ist das Ansprechen relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie. Die Endpunkte, die das Ansprechen betreffen, werden aufgrund ihrer klinischen Relevanz zur Unterstützung der Evidenz berichtet.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* liegt die *Gesamtansprechrates* unter Teclistamab bei 63 %. Ein *Komplettes Ansprechen oder besser* erreichen 39,4 % der Studienteilnehmer und ein *Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser* 58,8 % der Studienteilnehmer. 32,7 % der Studienteilnehmer erreichen ein *Stringentes komplettes Ansprechen*, 6,7 % der Studienteilnehmer ein *Komplettes Ansprechen*, 19,4 % der Studienteilnehmer ein *Sehr gutes partielles Ansprechen* und 4,2 % der Studienteilnehmer ein *Partielles Ansprechen*.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* liegt die *Gesamtansprechrates* unter Teclistamab bei 52,2 %. Ein *Komplettes Ansprechen oder besser* erreichen 27,5 % der Studienteilnehmer und ein *Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser* 47,5 % der Studienteilnehmer. 27,5 % der Studienteilnehmer erreichen ein *Stringentes komplettes Ansprechen*, 20,0 % der Studienteilnehmer ein *Sehr gutes partielles Ansprechen* und 5,0 % der Studienteilnehmer ein *Partielles Ansprechen*.

Zeit bis zum Ansprechen

Das Ansprechen soll möglichst rasch und umfassend erfolgen, weshalb die *Zeit bis zum Ansprechen* ein zusätzlicher relevanter Wirksamkeitsendpunkt in der Therapie des Multiplen Myeloms ist. In diesem Zusammenhang ist die *Zeit bis zum Ansprechen* relevant für die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie. Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* wird aufgrund seiner klinischen Relevanz zur Unterstützung der Evidenz berichtet.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zum besten Ansprechen* unter Teclistamab 3,94 Monate. Die mediane *Zeit bis zum ersten Ansprechen* beträgt 1,18 Monate.

In der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zum besten Ansprechen* unter Teclistamab 4,01 Monate. Die mediane *Zeit bis zum ersten Ansprechen* beträgt 1,25 Monate.

Dauer des Ansprechens

Die *Dauer des Ansprechens* gilt als Beleg für die Wirkung einer Therapie und als essenzielles Therapieziel im Multiplen Myelom. Der Patient profitiert umso mehr, je länger die Zeitspanne anhält, in der die Gefahr eines Fortschreitens der Erkrankung reduziert wird. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird aufgrund seiner klinischen Relevanz zur Unterstützung der Evidenz berichtet.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* beträgt die mediane *Dauer des Ansprechens* in der Population mit bewertbarem Ansprechen (\geq PR) unter Teclistamab 18,43 Monate.

In der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* wurde die mediane *Dauer des Ansprechens* in der Population mit bewertbarem Ansprechen (\geq PR) noch nicht erreicht.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Häufig ist das progrediente Voranschreiten der Erkrankung durch das Auftreten charakteristischer, schwerwiegender Symptome geprägt. In der Behandlung des Multiplen Myeloms werden Patienten daher eng überwacht. Sofern sich in der patientenindividuellen Betrachtung ein Hinweis auf eine bevorstehende Manifestation von bedrohlichen Symptomen ergibt, erfolgt in aller Regel eine unmittelbare Intervention, indem eine neue Myelomtherapie eingeleitet wird, um bereits das erstmalige Auftreten schwerwiegender Symptome zu verhindern. Der Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie steht somit in unmittelbarem Zusammenhang mit einer drohenden spürbaren Zunahme der Morbidität, welche das Unterlassen dieser Intervention zur Folge hätte, und stellt daher ein patientenrelevantes Ereignis dar.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* sowie der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* wurde die mediane *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* noch nicht erreicht.

MRD-Negativitätsrate

Durch Bestimmung der MRD-Negativität lässt sich die vollständige Eliminierung der Myelomzellen feststellen. Dies fungiert als wichtiger prognostischer Faktor im Hinblick auf eine verzögerte Krankheitsprogression und ein verlängertes Gesamtüberleben. Dem Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA derzeit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

keine eigenständige Patientenrelevanz beigemessen, allerdings werden die Ergebnisse aufgrund der klinischen Relevanz zur Unterstützung der Evidenz berichtet.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* liegt die *MRD-Negativitätsrate* mit einem Schwellenwert von 10^{-5} unter der Therapie mit Teclistamab bei 26,7 %. Für den Schwellenwert von 10^{-6} liegt die *MRD-Negativitätsrate* bei 18,2 %.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* liegt die *MRD-Negativitätsrate* mit einem Schwellenwert von 10^{-5} unter der Therapie mit Teclistamab bei 17,5 %. Für den Schwellenwert von 10^{-6} liegt die *MRD-Negativitätsrate* bei 7,5 %.

EQ-5D VAS

Die VAS des patientenberichteten generischen Fragebogens EQ-5D-5L ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand der *EQ-5D VAS* 9,89 Monate.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand der *EQ-5D VAS* 5,29 Monate.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf die Symptomatik zu detektieren.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für *Fatigue* 6,64 Monate, 3,45 Monate für *Schmerz*, 13,96 Monate für *Insomnie* und 14,49 Monate für *Appetitlosigkeit*. Für die übrigen Symptomskalen (*Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Obstipation, Diarrhoe*) wurde die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* noch nicht erreicht.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für *Fatigue* 4,93 Monate, 3,06 Monate für *Schmerz*, 6,67 Monate für *Dyspnoe* und 7,00 Monate für *Insomnie*. Für die übrigen Symptomskalen (*Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe*) wurde die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* noch nicht erreicht.

PGI-S

Der patientenberichtete Fragebogen *PGI-S* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung zu detektieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand des *PGI-S* 3,06 Monate.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand des *PGI-S* 2,99 Monate.

1.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Die Skala zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* sowie die *Funktionsskalen* des patientenberichteten Fragebogens *EORTC QLQ-C30* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand des *EORTC QLQ-C30 Items Allgemeiner Gesundheitszustand* 7,13 Monate. Gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* für die *Rollenfunktion* 8,74 Monate, 4,34 Monate für die *Emotionale Funktion* und 12,19 Monate für die *Soziale Funktion*. Für die übrigen Funktionsskalen (*Physische Funktion*, *Kognitive Funktion*, *Soziale Funktion*) wurde die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* noch nicht erreicht.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand des *EORTC QLQ-C30 Items Allgemeiner Gesundheitszustand* 7,00 Monate. Gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* für die *Rollenfunktion* 4,93 Monate, 6,90 Monate für die *Emotionale Funktion*, 7,00 Monate für die *Kognitive Funktion* und 4,83 Monate für die *Soziale Funktion*. Für die Funktionsskala *Physische Funktion* wurde die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* noch nicht erreicht.

1.5.4 Verträglichkeit

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Teclistamab zunächst in den Gesamtraten dargestellt.

Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* tritt bei allen 165 Studienteilnehmern ein *Unerwünschtes Ereignis (UE)* auf (100,0 %), darunter Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (91,5 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (80,0 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (76,4 %) sowie Erkrankungen des Immunsystems (73,9 %). Auch *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigen sich bei fast allen Studienteilnehmern dieser Kohorte (94,5 %). Unter diesen sind besonders häufig Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (86,7 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (45,5 %). *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten bei 64,8 % der Studienteilnehmer dieser Kohorte auf, unter denen am häufigsten Infektionen und parasitäre Erkrankungen (40,6 %) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (13,3 %)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

beobachtet werden. Lediglich 2 Studienteilnehmer brachen aufgrund von UE die Therapie mit Teclistamab ab (1,2 %).

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* tritt bei allen 40 Studienteilnehmern ein UE auf (100,0 %), darunter Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (87,5 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (82,5 %), Erkrankungen des Immunsystems (70,0 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (65,0 %). Auch *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigen sich bei fast allen Studienteilnehmern dieser Kohorte (92,5 %). Unter diesen sind besonders häufig Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (85,0 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (30,0 %). *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten bei 60,0% der Studienteilnehmer dieser Kohorte auf, unter denen am häufigsten Infektionen und parasitäre Erkrankungen (25,0 %) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (12,5 %) beobachtet werden. Kein Studienteilnehmer brach aufgrund von UE die Therapie mit Teclistamab ab.

Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC und PT

Die zuvor genannten häufig beobachteten UE werden im Folgenden auf Ebene der SOC und auf Ebene der individuellen PTs unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz näher charakterisiert.

SOC Erkrankungen des Immunsystems

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* weisen 73,9 % der Studienteilnehmer und in der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* 70,0 % der Studienteilnehmer *Gesamt UE* aus der *SOC Erkrankungen des Immunsystems* auf. Fast alle der in dieser SOC aufgetretenen UE sind von einem geringen Schweregrad. In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* sind bei 8,5 % der Studienteilnehmer die UE innerhalb dieser SOC schwerwiegend. In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* sind bei nur 10,0 % der Studienteilnehmer die UE innerhalb dieser SOC schwerwiegend. Es treten innerhalb der SOC auf der Ebene der individuellen PT in beiden Kohorten die beiden PT Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie Hypogammaglobulinämie auf.

72,1 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und 65,0 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* weisen auf der Ebene *Gesamt UE* ein Zytokin-Freisetzungssyndrom auf, von denen fast alle vom Schweregrad 1 und 2 sind. Lediglich bei einem Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* zeigt sich ein Zytokin-Freisetzungssyndrom vom Schweregrad 3. Bei 8,5 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und bei 7,5 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* sind die Zytokin-Freisetzungssyndrome schwerwiegend. Bei keinem Studienteilnehmer der beiden Kohorten führt ein Zytokin-Freisetzungssyndrom zum Therapieabbruch.

14,5 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und 10,0 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* weisen auf der Ebene *Gesamt UE* einen PT Hypogammaglobulinämie auf, von denen die meisten vom Schweregrad 1 und 2 sind. Nur 1,8 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und keiner der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* zeigt ein Schweregrad 3 oder größer.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Keines der Ereignisse ist schwerwiegend. Zudem führt bei keinem Studienteilnehmer der beiden Kohorten eine Hypogammaglobulinämie zum Therapieabbruch.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* der Studie MajesTEC-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (91,5 %). 86,7 % der Studienteilnehmer weisen in dieser *SOC schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* auf. Bei 64,5 % der Studienteilnehmer tritt der PT *Neutropenie*, bei 37,0 % der PT *Anämie*, bei 32,7 % der PT *Lymphopenie*, bei 21,2 % der PT *Thrombozytopenie* und bei 7,3 % der Studienteilnehmer der PT *Leukopenie* als *Schweres UE* auf. Für 4,8 % der Studienteilnehmer werden in der gegenständlichen *SOC Schwerwiegende UE* gemeldet, wobei für 0,6 % der Studienteilnehmer *Schwerwiegende UE* für den PT *Anämie* und für 1,2 % *Schwerwiegende UE* für den PT *Neutropenie* berichtet werden. Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* führen diese zu keinem Abbruch der Therapie mit Teclistamab.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* der Studie MajesTEC-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (87,5 %). 85,0 % der Studienteilnehmer weisen in dieser *SOC Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* auf. Bei 62,5 % der Studienteilnehmer tritt der PT *Neutropenie*, bei 42,5 % der PT *Lymphopenie*, bei 35,0 % der PT *Anämie*, bei 30,0 % der PT *Thrombozytopenie* und bei 7,5 % der PT *Leukopenie* und der PT *Febrile Neutropenie* als *Schweres UE* auf. Für 12,5 % der Studienteilnehmer werden in der gegenständlichen *SOC Schwerwiegende UE* gemeldet (7,5 % PT *Febrile Neutropenie*; 5,0 % PT *Anämie*). Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* führen diese zu keinem Abbruch der Therapie mit Teclistamab.

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* der Studie MajesTEC-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (76,6 %). 45,5 % der Studienteilnehmer weisen in dieser *SOC schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* auf. Bei 12,7 % der Studienteilnehmer tritt der PT *COVID-19* und bei 12,7 % der PT *Pneumonie* als *schweres UE* auf. Für 40,6 % der Studienteilnehmer werden in der gegenständlichen *SOC Schwerwiegende UE* gemeldet, wobei für 14,5 % der Studienteilnehmer *Schwerwiegende UE* für den PT *COVID-19* und für 10,3 % der Studienteilnehmer *Schwerwiegende UE* für den PT *Pneumonie* berichtet werden. Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* führen diese insgesamt nur bei 1,2 % der Studienteilnehmer zu einem Abbruch der Therapie mit Teclistamab.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* der Studie MajesTEC-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (65,0 %). 30,0 % der Studienteilnehmer weisen in dieser *SOC Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* auf. Bei 7,5 % der Studienteilnehmer tritt der PT *COVID-19* als *Schweres*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE auf. Für 25,0 % der Studienteilnehmer werden in der SOC *Schwerwiegende UE* gemeldet, wobei für 10,0 % der Studienteilnehmer *Schwerwiegende UE* für den PT *COVID-19* berichtet wurden. Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* führen diese insgesamt zu keinem Abbruch der Therapie mit Teclistamab.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* der Studie MajesTEC-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (80,0 %). Die meisten der aufgetretenen UE sind von einem geringen Schweregrad. 9,1 % der Studienteilnehmer weisen in dieser SOC *Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* auf. Für 13,3 % der Studienteilnehmer wurden in der gegenständlichen SOC *Schwerwiegende UE* berichtet. Es treten keine im Zusammenhang mit der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* in Verbindung stehende Abbrüche der Behandlung mit Teclistamab auf.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* der Studie MajesTEC-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (82,5 %). Die meisten der in dieser SOC aufgetretenen UE sind von einem geringen Schweregrad. 7,5 % der Studienteilnehmer weisen in dieser SOC *Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* auf. Bei 5,0 % der Studienteilnehmer tritt der PT *Asthenie* in der Kategorie der *Schweren UE* auf. Für 10,0 % der Studienteilnehmer werden in der gegenständlichen SOC *Schwerwiegende UE* berichtet. Es treten keine im Zusammenhang mit der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* in Verbindung stehende Abbrüche der Behandlung mit Teclistamab auf.

Insgesamt treten unter der Therapie mit Teclistamab in der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* behandlungsbedingt 27 Todesfälle (16,1 %) auf, wovon 6 Fälle (3,6 %) der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* zuzuordnen sind. Spezifisch zu nennen sind hierbei die PT *Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes* (2,4 %), *Multiorgandysfunktionssyndrom* (0,6 %) und *Organversagen* (0,6 %). In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* treten behandlungsbedingt insgesamt 8 Todesfälle (20,0 %) auf, wovon 2 Fälle (5,0 %) der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* zuzuordnen sind. Spezifisch zu nennen sind hierbei die PT *Multiorgandysfunktionssyndrom* (2,5 %) und *Plötzlicher Tod* (2,5 %).

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom mit mindestens drei Vortherapien	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die nachfolgende Tabelle 1-8 fasst das Ausmaß des Zusatznutzens von Teclistamab unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz der Studie MajesTEC-1 und der patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit zusammen.

Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse der Studie MajesTEC-1 zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MajesTEC-1 ^a Kein Beleg für einen Zusatznutzen			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte nicht-BCMA vortherapiert	Kohorte BCMA vortherapiert
Endpunktkategorie Mortalität			
Gesamtüberleben	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	68/165 (41,2) 18,27 [15,08; NA]	17/40 (42,5) 13,21 [8,31; 14,42]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie			
MajesTEC-1 ^a			
Kein Beleg für einen Zusatznutzen			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte nicht-BCMA vortherapiert	Kohorte BCMA vortherapiert
Endpunktkategorie Morbidität			
PFS			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	85/165 (51,5) 11,30 [8,77; 17,15]	24/40 (60,0) 4,40 [1,31; NA]
Ansprechen			
Gesamtansprechrates	n/N (%)	104/165 (63,0)	21/40 (52,5)
Komplettes Ansprechen oder besser	n/N (%)	65/165 (39,4)	11/40 (27,5)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser	n/N (%)	97/165 (58,8)	19/40 (47,5)
Stringentes komplettes Ansprechen	n/N (%)	54/165 (32,7)	11/40 (27,5)
Komplettes Ansprechen	n/N (%)	11/165 (6,7)	0/40 (0,0)
Sehr gutes partielles Ansprechen	n/N (%)	32/165 (19,4)	8/40 (20,0)
Partielles Ansprechen	n/N (%)	7/165 (4,2)	2/40 (5,0)
Zeit bis zum Ansprechen			
Zeit bis zum besten Ansprechen	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	104/165 (63,0) 3,94 [3,29; 4,70]	21/40 (52,5) 4,01 [2,30; 4,93]
Zeit bis zum ersten Ansprechen	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	104/165 (63,0) 1,18 [1,18; 1,45]	21/40 (52,5) 1,25 [1,18; 3,68]
Dauer des Ansprechens			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	33/104 (31,7) 18,43 [14,95; NA]	5/21 (23,8) NA [10,51; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	64/165 (38,8) NA [12,68; NA]	15/40 (37,5%) NA [5,49; NA]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie			
MajesTEC-1 ^a			
Kein Beleg für einen Zusatznutzen			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte nicht-BCMA vortherapiert	Kohorte BCMA vortherapiert
MRD-Negativitätsrate			
Schwellenwert 10 ⁻⁵	n/N (%)	44/165 (26,7)	7/40 (17,5)
Schwellenwert 10 ⁻⁶	n/N (%)	30/165 (18,2)	3/40 (7,5)
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	35/125 (28,0) 9,89 [4,83; NA]	13/40 (32,5) 5,29 [3,06; 8,84]
EORTC QLQ-C30 – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte			
Fatigue	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	49/125 (39,2) 6,64 [3,06; 8,74]	16/40 (40,0) 4,93 [1,41; 7,00]
Übelkeit und Erbrechen	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	10/125 (8,0) NA [NA; NA]	5/40 (12,5) NA [NA; NA]
Schmerz	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	58/125 (46,4) 3,45 [1,61; 5,42]	20/40 (50,0) 3,06 [1,25; 8,61]
Dyspnoe	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	30/125 (24,0) NA [6,64; NA]	13/40 (32,5) 6,67 [3,32; NA]
Insomnie	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	38/125 (30,4) 13,96 [5,29; NA]	12/40 (30,0) 7,00 [2,50; NA]
Appetitlosigkeit	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	26/125 (20,8) 14,49 [12,26; NA]	6/40 (15,0) NA [6,67; NA]
Obstipation	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	28/125 (22,4) NA [NA; NA]	10/40 (25,0) NA [3,32; NA]
Diarrhoe	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	23/125 (18,4) NA [NA; NA]	4/40 (10,0) NA [NA; NA]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	66/125 (52,8) 3,06 [1,45; 3,45]	22/40 (55,0) 2,99 [1,22; 3,06]
Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30 – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte			
Allgemeiner Gesundheitszustand	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	43/125 (34,4) 7,13 [3,09; NA]	13/40 (32,5) 7,00 [3,02; NA]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie			
MajesTEC-1 ^a			
Kein Beleg für einen Zusatznutzen			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte nicht-BCMA vortherapiert	Kohorte BCMA vortherapiert
Rollenfunktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	41/125 (32,8) 8,74 [4,89; NA]	15/40 (37,5) 4,93 [3,06; NA]
Emotionale Funktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	49/125 (39,2) 4,34 [3,02; 8,51]	14/40 (35,0) 6,90 [1,25; NA]
Physische Funktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	26/125 (20,8) NA [NA; NA]	8/40 (20,0) NA [5,06; NA]
Kognitive Funktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	29/125 (23,2) NA [7,10; NA]	12/40 (30,0) 7,00 [1,25; NA]
Soziale Funktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	40/125 (32,0) 12,19 [3,06; NA]	16/40 (40,0) 4,83 [1,25; NA]
Endpunktkategorie Verträglichkeit			
Gesamt UE (ergänzend dargestellt)	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	165/165 (100,0%) 0,07 [NA; NA]	40/40 (100,0%) 0,07 [0,07; 0,10]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	156/165 (94,5%) 0,20 [0,16; 0,23]	37/40 (92,5%) 0,20 [0,10; 0,85]
Schwerwiegende UE	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	107/165 (64,8%) 4,34 [3,02; 7,13]	24/40 (60,0%) 3,94 [0,85; 8,54]
UE, die zum Therapieabbruch führen	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	2/165 (1,2%) NA [NA; NA]	0/40 (0,0%) NA [NA; NA]
a: Datenschnitt (16.03.2022) Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions Questionnaire Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Ereignisse; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NA: nicht verfügbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); UE: Unerwünschtes Ereignis			

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie MajesTEC-1 zeigen in der Gesamtschau in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität übereinstimmende Vorteile für Teclistamab. Teclistamab zeigt bei dem im Anwendungsgebiet untersuchten mehrfach vorbehandelten Patientenkollektiv nicht nur ein hohes und rasches Ansprechen, sondern zudem auch ein langanhaltendes und sehr tiefes Ansprechen. Des Weiteren zeigt sich unter der Therapie mit Teclistamab eine besonders langanhaltende progressionsfreie Überlebenszeit. Hierdurch ergibt sich ein therapierelevanter Nutzen bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gleichzeitiger Verbesserung krankheitsbedingter Symptome und gesundheitsbezogener Lebensqualität.

Hinsichtlich der Sicherheit zeigt Teclistamab ein vorhersehbares und kontrollierbares Nebenwirkungsprofil, das hauptsächlich unerwünschte Ereignisse umfasst, die in der Regel reversibel sind und nicht zu einem Abbruch der Therapie mit Teclistamab führen. Die unerwünschten Ereignisse lassen sich in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung kontrollieren. Neue Therapien stellen eine Herausforderung im Hinblick auf den Umgang mit Nebenwirkungen dar. Bei der zulassungsbegründenden Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine Studie zur Erstanwendung am Menschen. Der Umgang mit innovativen Substanzen erfordert ein besonders umsichtiges Reagieren auf Veränderungen des Zustands der Studienteilnehmer, wobei sich ein routinierter Umgang mit Substanzen eines neuen Wirkmechanismus erst im Laufe der Zeit einstellt. Die Maßnahmen im Studienprotokoll bezüglich der Nebenwirkungen wurden kontinuierlich an neue Erkenntnisse und veränderte Bedingungen (z. B. die COVID-19 Pandemie) angepasst. Die derzeit generierten Erfahrungen in der Anwendung von Teclistamab auch außerhalb der Studie ermöglichen einen sichereren Umgang mit dem für den Wirkstoff spezifischen Nebenwirkungsprofil. Dazu gehören unter anderem die prophylaktische Substitution von IVIG zur Behebung des Antikörpermangels, die prophylaktische Gabe von Tocilizumab zur Verminderung des Auftretens von CRS sowie die Verlängerung des Dosierungsintervalls auf ein zweiwöchentliches Schema.

Insgesamt stellt Teclistamab bedingt durch den neuen Wirkmechanismus eine zusätzliche, äußerst wertvolle Therapieoption für mehrfach vorbehandelte Patienten dar, die auch bei Mehrfachresistenzen eingesetzt werden kann. Insbesondere in hinteren Therapielinien beim Vorliegen einer mehrfach-refraktären Erkrankung ergibt sich ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf, da aufgrund der Mehrfachresistenzen die verbleibenden therapeutischen Optionen mit einer kürzeren Remissionszeit und einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergehen, den die Behandlung mit Teclistamab adressiert. Mit Teclistamab kann nicht nur eine hohe Ansprechrate, sondern auch ein tiefes und dauerhaftes Ansprechen erreicht werden, das mit klinisch erwartbaren und kontrollierbaren Nebenwirkungen einhergeht.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet aufgrund der einarmigen zulassungsbegründenden Studie MajesTEC-1 **kein Beleg für einen Zusatznutzen** für Teclistamab.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Zur Quantifizierung der Zielpopulation sind keine direkten, publizierten Zahlen verfügbar. Es liegt allerdings ein Nutzenbewertungsverfahren in der gegenständlichen Indikation vor, aus dem sich die Größe der Zielpopulation übertragen lässt. Zur Bestimmung der Zielpopulation, wird daher der G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Ciltacabtagene Autoleucel (Vorgangsnummer: 2023-02-15-D-919) aus dem Jahr 2023 herangezogen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für mit einem Proteasom-inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper vorbehandelte mehrfach refraktäre und progrediente Patienten existiert derzeit kein eindeutiges Behandlungsschema. Die Therapiesituation für dieses Patientenkollektiv ist trotz einer immer weiterwachsenden Therapielandschaft im Multiplen Myelom herausfordernd und es stehen nur wenige wirksame Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Während Therapien mit chimären Antigen-Rezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells, CAR-T) mit Besonderheiten bezogen auf die patientenindividuelle Eignung verbunden sind, sind die weiteren neu zugelassenen Therapien mit Einschränkungen hinsichtlich des klinischen Nutzens und des Sicherheitsprofils verbunden. Demnach stehen nicht für das gesamte Patientenkollektiv wirksame und geeignete Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Teclistamab ist der erste bispezifische Antikörper, der CD3-positive T-Zellen zu BCMA-exprimierenden Myelomzellen umleitet, um eine T-Zell-vermittelte zytotoxische Lyse der Myelomzelle zu induzieren. Teclistamab wirkt im Gegensatz zu konventionellen Therapieoptionen auf das für Myelomzellen spezifische Oberflächenprotein BCMA, welches

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ein schon etabliertes Target in der Myelomtherapie darstellt. Aufgrund seines neuen bispezifischen Wirkmechanismus kann Teclistamab auch bei bestehenden Mehrfachresistenzen erfolgreich eingesetzt werden. BCMA als spezifische Zielstruktur der Myelomzelle in Verbindung mit der Aktivierung von T-Zellen in der Nähe der Myelomzelle bilden die Grundlage für die hohe Wirksamkeit von Teclistamab. Als gebrauchsfertige, subkutan anzuwendende Injektion stellt Teclistamab zudem eine anwendungsfreundliche Option dar, die eine sofortige Induktion der Behandlung auch bei Patienten mit hohem Therapiedruck ermöglicht.

In der zulassungsbegründenden Studie MajesTEC-1 konnte bei mehrfach refraktären mit PI, IMiD und Anti-CD38-Antikörper vorbehandelten progredienten Studienteilnehmer mit Teclistamab ein sehr tiefes Ansprechen erreicht werden, das mit einem besonders langanhaltenden progressionsfreien Überleben assoziiert ist. Das PFS beträgt unter Teclistamab 11,3 Monate, das mediane Überleben 18,3 Monate, die Gesamtansprechrates 63,0 % und die mediane Dauer des Ansprechens 18,4 Monate bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,1 Monaten. Darüber hinaus liegt die Gesamtansprechrates, die Teclistamab in der Studie MajesTEC-1 gezeigt hat, höher als bei anderen Wirkstoffen in ähnlichen Patientenpopulationen (32 % ORR mit Belantamab-Mafodotin, 26,2 % ORR mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason) und ist zudem vergleichbar mit der CAR-T-Zelltherapie Idecabtagene Vicleucel (67,1 % ORR).

Trotz der eingeschlossenen mehrfach vorbehandelten Studienteilnehmer, die auf die derzeit verfügbaren Therapien nicht angesprochen haben, erreichte ein Großteil der Studienteilnehmer (39,4 %) ein *Komplettes Ansprechen oder besser*. Unter den Studienteilnehmern, die ein *Komplettes Ansprechen oder besser* zeigten, erlangten 46,2 % der Studienteilnehmer einen MRD-Negativitätsstatus von 10^{-5} . Neue Daten zeigen zudem, dass Studienteilnehmer mit einem *Kompletten Ansprechen oder besser* unter Teclistamab ein besonders langanhaltendes medianes PFS und eine signifikante Verbesserung im Überleben erreichten. Der Anteil der Studienteilnehmer mit einem *Kompletten stringenten Ansprechen* lag unter Teclistamab in der Studie MajesTEC-1 bei 32,7 %. Im Hinblick auf die Tiefe des Ansprechens ähnelt die Wirksamkeit von Teclistamab somit einer aktuellen Standard-Erstlinientherapie (ca. 30 % *Komplettes stringenten Ansprechen* unter einer Standard-Erstlinientherapie).

Darüber hinaus kann Teclistamab auch für Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Nutzen sein, deren Behandlungsoptionen aufgrund ihrer Vortherapien stark eingeschränkt sind und die bereits mit einer gegen BCMA-gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat- oder CAR-T-Zell-Therapie behandelt wurden (Kohorte C der Studie MajesTEC-1).

Hinsichtlich der Sicherheit zeigt Teclistamab ein vorhersehbares und kontrollierbares Nebenwirkungsprofil, das hauptsächlich unerwünschte Ereignisse umfasst, die in der Regel reversibel sind. In der Studie MajesTEC-1 brachen nur 2 von 165 Studienteilnehmern (1,2 %) aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie mit Teclistamab ab. Teclistamab zeigt ein überwiegend hämatotoxisches Nebenwirkungsprofil. In der Studie MajesTEC-1 traten Zytopenien auch vom Schweregrad 3 und 4 auf, einschließlich Neutropenien, Anämien und Thrombozytopenien. Zudem umfassten unerwünschte Ereignisse Infektionen, die zum einen im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenhang mit der sekundären Schwächung des Immunsystems durch die Therapie mit Teclistamab stehen und zum anderen in einer Patientenpopulation auftreten, die aufgrund der mit der Grunderkrankung verbundenen Immunschwäche und der immunsuppressiven Wirkung vorangegangener Myelomtherapien daher anfälliger für Infekte ist. Diese häufig mit der Behandlung mit bispezifischen Antikörpern assoziierten Infektionen kann durch eine antivirale, anti-bakterielle und anti-fungale Prophylaxe entgegenwirkt werden. Neue Daten deuten zudem darauf hin, dass eine Supplementierung mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg) das Risiko für schwere Infektionen reduzieren kann. Zudem kann nach partiellem oder komplettem Ansprechen der Wechsel auf eine weniger häufige Dosierung von Teclistamab die Häufigkeit von Infektionen, bei gleichbleibend dauerhaftem und tiefem Ansprechen, reduzieren. Weiterhin traten in der Studie MajesTEC-1 aufgrund der T-Zell-Aktivierung durch Teclistamab bei dem überwiegenden Anteil der Studienteilnehmer (72,1 %) Zytokin-Freisetzungssyndrome auf. Die meisten waren davon vom Schweregrad 1 oder 2, von vorübergehender Natur (die mittlere Dauer betrug 2 Tage) und sind vollständig resolviert, mit Ausnahme eines Ereignisses des Schweregrades 3, das nach zwei Tagen vollständig abgeklungen war. Neuere Daten weisen darauf hin, dass durch die einmalige prophylaktische Gabe des anti-IL-6R Antikörpers Tocilizumab die Häufigkeit von Zytokin-Freisetzungssyndromen reduziert werden konnte, ohne dabei das Ansprechen von Teclistamab zu beeinträchtigen. Insgesamt lassen sich die unerwünschten Ereignisse in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung kontrollieren. Der Umgang mit innovativen Substanzen erfordert ein besonders umsichtiges Reagieren auf Veränderungen des Zustands der Studienteilnehmer, wobei sich ein routinierter Umgang mit Substanzen eines neuen Wirkmechanismus erst im Laufe der Zeit einstellt. Die Maßnahmen im Studienprotokoll bezüglich der Nebenwirkungen der zulassungsbegründenden einarmigen Phase I/II-Studie MajesTEC-1 wurden kontinuierlich an neue Erkenntnisse und veränderte Bedingungen (z.B. die COVID-19 Pandemie) angepasst. Die derzeit generierten Erfahrungen in der Anwendung von Teclistamab auch außerhalb der Studie ermöglichen einen sichereren Umgang mit dem für den Wirkstoff spezifischen Nebenwirkungsprofil.

Insgesamt stellt Teclistamab bedingt durch den neuen Wirkmechanismus eine zusätzliche, äußerst wertvolle Therapieoption für mehrfach vorbehandelte Patienten dar, die auch bei Mehrfachresistenzen eingesetzt werden kann. Zudem ist es als gebrauchsfertiges subkutan appliziertes Arzneimittel eine anwendungsfreundliche und sofort verfügbare Option. Insbesondere in hinteren Therapielinien beim Vorliegen einer mehrfach refraktären Erkrankung ergibt sich ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf, da aufgrund der Mehrfachresistenzen die verbleibenden therapeutischen Optionen mit einer kürzeren Remissionszeit und einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergehen, den die Behandlung mit Teclistamab adressiert. Zudem stellt es als gebrauchsfertige, subkutan appliziertes Arzneimittel eine anwendungsfreundliche Option dar, die eine sofortige Induktion der Behandlung auch bei Patienten mit hohem Therapiedruck ermöglicht. Mit Teclistamab kann nicht nur eine hohe Ansprechrate, sondern auch ein tiefes und dauerhaftes Ansprechen erreicht werden, das mit klinisch erwartbaren und kontrollierbaren Nebenwirkungen einhergeht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom mit mindestens drei Vortherapien	ca. 1.210 bis 1.310 Patienten (ca. 1.260 Patienten im Mittel)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Multiples Myelom mit mindestens drei Vortherapien	Erwachsene Patienten 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 während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Kein Beleg für einen Zusatznutzen	ca. 1.210 bis 1.310 Patienten

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom mit mindestens drei Vortherapien	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 312.220,71 € oder 234.808,58 € <u>Folgejahre:</u> 309.648,50 € oder 154.824,25 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Teclistamab wird wöchentlich bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität verabreicht. Bei Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten auf die Behandlung mit Teclistamab ansprechen (komplettes Ansprechen oder besser), kann eine reduzierte Dosierungshäufigkeit alle zwei Wochen in Betracht gezogen werden. Demzufolge ergeben sich im ersten Behandlungsjahr Kosten in Höhe von 312.220,71€ bei wöchentlicher und bei reduzierter Dosierungshäufigkeit ab dem 7. Monat 234.808,54€. In den Folgejahren fallen Kosten in Höhe von 309.648,50 € und bei reduzierter Dosierungshäufigkeit 154.824,25 € an.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Multiples Myelom mit mindestens drei Vortherapien	Eine patientenindividuelle Therapie (siehe Abschnitt 1.4) unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Bewusstseinsstrübung (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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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