

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Teclistamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien)

Vom 15. Februar 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	36
4.	Verfahrensablauf .....	36
5.	Beschluss.....	38
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	52
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>62</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	62
2.	Bewertungsentscheidung.....	62
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	62
2.2	Nutzenbewertung.....	62
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>63</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	64
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	69
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	70
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	70
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	72
5.1	Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH .....	72
5.2	Stellungnahme Roche Pharma AG .....	88
5.3	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	93

5.4	Stellungnahme Amgen GmbH.....	105
5.5	Stellungnahme Oncopeptides AB .....	110
5.6	Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH .....	120
5.7	Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG.....	127
5.8	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	134
5.9	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) .....	139
5.10	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	151
5.11	Stellungnahme Prof. Dr. Christof Scheid, GMMG Studiengruppe .....	156
5.12	Stellungnahme der DGHO, DGMM, GMMG.....	161
D.	Anlagen .....	174
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	174
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	190

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Teclistamab am 1. September 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 31. August 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Teclistamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Teclistamab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Teclistamab (Tecvayli) gemäß Fachinformation**

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.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Februar 2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teclistamab:**

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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- 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.

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Teclistamab folgende Wirkstoffe zugelassen:

Belantamab-Mafodotin<sup>2</sup>, Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Ciltacabtagen autoleucel, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Melphalanflufenamid, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Selinexor, Talquetamab und Vincristin.

Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner sowie an die Art der vorangegangenen Therapie gebunden.

zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt somit im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Belantamab-Mafodotin – Beschluss vom 5. Oktober 2023
- Ciltacabtagen autoleucel – Beschluss vom 17. August 2023
- Selinexor – Beschlüsse vom 16. März 2023
- Melphalanflufenamid – Beschluss vom 16. März 2023
- Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022
- Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
- Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022
- Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021
- Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021
- Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022
- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019

---

<sup>2</sup>Es liegt eine Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel der EMA vom Dezember 2023 vor, die bedingte Zulassung von Belantamab-Mafodotin nicht zu verlängern. Eine diesbezügliche Entscheidung der Europäischen Kommission ist zum Zeitpunkt der Beschlussfassung noch ausstehend.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits mindestens drei Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie Ansprechen und Verträglichkeit der vorangegangenen Myelomtherapie eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.

Dabei geht bezüglich der rezidierten Erkrankungssituation aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten im ersten Rezidiv eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass einem therapeutischen Vorteil der Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind. Für Patientinnen und Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte laut S3-Leitlinie geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie sinnvoll und möglich ist. Weiterhin liegt eine Empfehlung dahingehend vor, dass auch eine Therapie mit klassischen Zytostatika geprüft werden sollte.

Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen in Bezug auf die Therapiesituation mit mindestens drei Vortherapien auf ein heterogenes Patientenkollektiv ab. Daraus folgt ebenfalls, dass für die Therapiesituation eine individuelle Therapie zu wählen ist, welche durch patientenbezogene Faktoren bestimmt wird, wobei auch hier den Vortherapien sowie dem Ansprechen auf diese eine gewichtige Rolle beigemessen wird. Sofern die Patientinnen und Patienten auf eine Therapie ein adäquates und langes Ansprechen zeigten, kann gemäß wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften grundsätzlich zudem eine Re-Therapie in Frage kommen. Auch können immunmodulierende Substanzen oder Proteasom-Inhibitoren in späteren Linien erneut eingesetzt werden, wobei präferenziell ein anderes Präparat dieser Substanzklassen zum Einsatz kommen sollte. Neben Kombinationstherapien mit neuartigen Wirkstoffen wird seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ebenfalls auf klassische Zytostatika verwiesen.

Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in Betracht.

Für das Zytostatikum Carmustin gehen aus der vorliegenden Evidenz keine hinreichenden Empfehlungen hinsichtlich eines Einsatzes als Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet hervor.

Für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zeigte sich in der Nutzenbewertung des G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Beschluss vom 4. November 2021). Gleiches gilt für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, wonach ein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 15. Juli 2021).

Belantamab-Mafodotin verfügt über eine bedingte Zulassung als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Es liegt eine Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel der EMA vom Dezember 2023 vor, die bedingte Zulassung von Belantamab-Mafodotin nicht zu verlängern. Eine diesbezügliche Entscheidung der europäischen Kommission ist derzeit noch ausstehend.

Mit Beschluss vom 5. Oktober 2023 stufte der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens des Orphan Drugs Belantamab-Mafodotin allein aufgrund des aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein.

Belantamab-Mafodotin wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Bei dem Wirkstoff Selinexor handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie (Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) sowie mindestens vier Vortherapien (Kombination mit Dexamethason). Sowohl für die Kombination von Selinexor mit Bortezomib und Dexamethason als auch für die Kombination von Selinexor mit Dexamethason wurde mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Für die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) und Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) wurde jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche für beide Therapieoptionen keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte.

Melphalanflufenamid ist eine Therapieoption für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien. Für Melphalanflufenamid hat der G-BA

mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Bei Talquetamab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die Therapiesituation nach mindestens drei Vortherapien. Der Wirkstoff wurde am 21.08.2023 zugelassen und ist erst seit kurzer Zeit in Deutschland verfügbar. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Talquetamab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zusammenfassend kommen die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationstherapien Carmustin, Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, Belantamab-Mafodotin, Selinexor, Idecabtagen vicleucel, Ciltacabtagen autoleucel, Melphalanflufenamid und Talquetamab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

In Übereinstimmung mit der Empfehlung der S3-Leitlinie geht der G-BA zudem davon aus, dass für einige Patienten keine weitere antineoplastische/myelomspezifische Therapie in Betracht kommt, sondern eine Best-Supportive-Care für diese die geeignete Behandlung darstellt. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Teclistamab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Teclistamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der pivotalen Studie MajesTEC-1 vor.

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine offene, einarmige Phase I/II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Teclistamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, deren vorherige Therapielinien einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper enthielten.

Die noch laufende Studie wird seit Mai 2017 in insgesamt 39 Studienzentren in Europa und Nordamerika durchgeführt und setzt sich aus zwei 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 werden.

Endpunkte der Studie sind neben der Sicherheit und Verträglichkeit von Teclistamab unter anderem Endpunkte zum Ansprechen, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben sowie in Phase 2 der Studie auch patientenberichtete Endpunkte. Das geplante Studienende ist zwei Jahre, nachdem die letzte Teilnehmerin oder der letzte Teilnehmer die Anfangsdosis von Teclistamab erhalten hat.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie MajesTEC-1 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Teclistamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Ein Zusatznutzen von Teclistamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, ist somit nicht belegt.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Teclistamab liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie MajesTEC-1 vor. Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie MajesTEC-1 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher ist ein Zusatznutzen von Teclistamab als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, nicht belegt.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Teclistamab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die für die Bewertung des Zusatznutzens von Teclistamab vorgelegten Ergebnisse der Studie MajesTEC-1 sind aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens von Teclistamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Für die derzeit laufende randomisierte kontrollierte Studie MajesTEC-9 zum Vergleich von Teclistamab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason und Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason werden im August 2025 die ersten Ergebnisse erwartet.<sup>3</sup>

Vor diesem Hintergrund, dass klinische Daten erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Teclistamab vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus der Studie MajesTEC-9 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Januar 2027 als angemessen erachtet.

---

<sup>3</sup> <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05572515>

### Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier Ergebnisse aus der Analyse zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie MajesTEC-9 vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Insbesondere kann eine Abänderung der Frist gewährt werden, wenn bis spätestens 2 Monate vor Ablauf der Geltungsdauer des Beschlusses ein Antrag auf Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes für Teclistamab gestellt wurde, welches das vorliegende Anwendungsgebiet vollständig oder teilweise einschließt und darauf gestützt ein Fristverlängerungsantrag beim G-BA gestellt wird.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Teclistamab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Teclistamab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 5 Verfo). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Teclistamab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 Verfo) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tecvayli mit dem Wirkstoff Teclistamab.

Tecvayli wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Teclistamab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Teclistamab legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der einarmigen Studie MajesTEC-1 vor.

Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Ein Zusatznutzen von Teclistamab als Monotherapie bei Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, ist daher nicht belegt.

Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Januar 2027 befristet.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese basieren auf den Angaben im Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) sowie zu Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) im selben Anwendungsgebiet. Da es sich vorliegend um dieselbe Zielpopulation handelt, wird das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers als plausibel erachtet.

Die im Zusammenhang mit den Nutzenbewertungen zu den genannten Wirkstoffen festgestellten Unsicherheiten bestehen weiterhin.

Dennoch handelt es sich bei den vorliegenden Angaben um die bestmögliche Schätzung auf Basis der aktuell zur Verfügung stehenden Daten.

Daraus ergeben sich etwa 1210 bis 1310 Personen in der GKV-Zielpopulation.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecvayli (Wirkstoff: Teclistamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Teclistamab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen, dass alle Patientinnen und Patienten sowie betreuende Personen, 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 CRS informiert und aufklärt. Die Patientenkarte enthält auch einen Warnhinweis für medizinisches Fachpersonal, dass der Patient bzw. die Patientin Teclistamab erhält.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für Bortezomib Monotherapie und in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wird eine Therapiedauer von 8 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason über mehr als 24 Zyklen sollte auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren, da über 24 Zyklen hinausgehende Daten zur Verträglichkeit und Toxizität nur in begrenztem Umfang vorliegen.

Die maximale kumulative Gesamtdosis für Doxorubicin beträgt 450 - 550 mg/m<sup>2</sup> KOF. Auf dieser Basis werden näherungsweise 6 bis 9 Zyklen Behandlungsdauer für die Doxorubicin-Monotherapie (in einer Dosierung von 60 bis 75 mg/m<sup>2</sup>) und näherungsweise 7 bis 18 Zyklen Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Doxorubicin (in einer Dosierung von 30 bis 60 mg/m<sup>2</sup>) zugrunde gelegt.

Bei der Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln wird für das Behandlungsschema und die Dosierungen von Vincristin, Carmustin, Melphalan, Cyclophosphamid und Prednison auf die Studie der ECOG (1997)<sup>10</sup> abgestellt.

Bei der Kombination von Melphalan mit Prednison bzw. Prednisolon folgen Behandlungsschemata und Dosierungen den zugrundeliegenden Fachinformationen von Melphalan, Prednison bzw. Prednisolon.

Die Kostendarstellung der Kombination von Dexamethason mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ist durch bereits adressierte Therapieoptionen<sup>4</sup> hinreichend abgebildet.

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte Kombination „Doxorubicin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln“ konnte hierbei keine Studie identifiziert werden, die eine Darstellung der Kosten ermöglicht. Daher können die Kosten nicht beziffert werden.

---

4 Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason  
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason  
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason  
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason  
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason  
Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason  
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason  
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason  
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als geeigneter Komparator im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Teclistamab</i>				
Teclistamab	<u>Step-up-Dosierungsschema:</u> Tag 1, 3, 5	3,0	1	<u>1. Jahr:</u> 3,0
	<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u> 1 x alle 7 Tage	25,0	1	25,0
	<u>Erhaltungsdosierungsschema bei vollständigem oder besserem Ansprechen:</u> 1 x alle 14 Tage	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Bortezomib Monotherapie</i>				
Bortezomib	<u>Tag 1, 4, 8, 11:</u> 21-Tage-Zyklus	8,0	4	32,0
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</i>				
Bortezomib	<u>Tag 1, 4, 8, 11:</u> 21-Tage-Zyklus	8,0	4	32,0
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	<u>Tag 4:</u> 21-Tage-Zyklus	8,0	1	8,0
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Bortezomib	<u>Tag 1, 4, 8, 11:</u> 21-Tage-Zyklus	4,0 – 8,0	4	16,0 – 32,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12:</u> 21-Tage-Zyklus	4,0 - 8,0	8	32,0 – 64,0
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>1. -12. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16	13,0	<u>1. - 12. Zyklus:</u>	<u>1. Jahr:</u> 76,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	<u>ab 13. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus		6	
Lenalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	8	104,0
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 – 8:</u> 1 x alle 7 Tage  <u>Woche 9 - 24</u> 1 x alle 14 Tage  <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23,0	1	<u>1. Jahr:</u> 23,0
Lenalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. Jahr:</u> 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	<u>1. Jahr:</u> 29,0 <sup>5</sup>
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 – 8:</u> 1 x alle 7 Tage  <u>Woche 9 - 24</u> 1 x alle 14 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23,0	1	<u>1. Jahr:</u> 23,0

<sup>5</sup> An Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation und 20 mg am Tag nach der Daratumumab-Gabe angewendet

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	<u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage			
Pomalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. Jahr:</u> 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	<u>1. Jahr:</u> 29,0 <sup>6</sup>
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 – 9:</u> 1 x alle 7 Tage  <u>Woche 10 – 24:</u> 1 x alle 21 Tage  <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 21,0	1	<u>1. Jahr:</u> 21,0
Bortezomib	<u>Tag 1, 4, 8 und 11:</u> 21-Tage-Zyklus	8,0	4	32,0
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der Bortezomib-Zyklen	8,0	6 (Zyklus 1 - 3) 7 (Zyklus 4 - 8)	53,0 <sup>6</sup>
<i>Daratumumab-Monotherapie</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 – 8:</u> 1 x alle 7 Tage  <u>Woche 9 – 24:</u> 1 x alle 14 Tage  <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23,0	1	<u>1. Jahr:</u> 23,0
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22  <u>ab 3. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4  <u>ab 3. Zyklus</u> 2	<u>1. Jahr</u> 30,0

<sup>6</sup> An Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation und 20 mg am Tag nach der Daratumumab-Gabe angewendet

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Lenalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22  <u>ab 3. Zyklus:</u> Tag 1 28 - Tage Zyklus	13,0	<u>1. - 2. Zyklus:</u> 4  <u>ab 3. Zyklus:</u> 1	<u>1. Jahr:</u> 19,0
Pomalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>				
Isatuximab	<u>1. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22  <u>ab 2. Zyklus:</u> Tag 1, 15  28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. Zyklus:</u> 4  <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	<u>1. Jahr:</u> 28,0
Pomalidomid	<u>Tag 1 -21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>1. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22  <u>ab 2. Zyklus:</u> Tag 1, 15  28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. Zyklus:</u> 4  <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	<u>1. Jahr:</u> 28,0
<i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Ixazomib	Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	3	39,0
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28- Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage- Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Lenalidomid	Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>1. - 4. Zyklus:</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 <u>ab 5. Zyklus:</u> Tag 1 - 4 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. - 4. Zyklus:</u> 12  <u>ab 5. Zyklus:</u> 4	<u>1. Jahr:</u> 84,0
<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Panobinostat	<u>1. - 16. Zyklus:</u> Tag 1, 3, 5, 8, 10, 12  21-Tage-Zyklus	8,0 – 16,0	6	48,0 – 96,0
Bortezomib	<u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 4, 8, 11  <u>9. - 16. Zyklus:</u> Tag 1, 8 21-Tage-Zyklus	8,0 – 16,0	<u>1. – 8. Zyklus:</u> 4  <u>9. - 16. Zyklus:</u> 2	32,0 – 48,0
Dexamethason	<u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12  <u>9. - 16. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9 21-Tage-Zyklus	8,0 – 16,0	<u>1. – 8. Zyklus:</u> 8  <u>9. - 16. Zyklus:</u> 4	64,0 – 96,0
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Pomalidomid	Tag 1 – 14: 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Bortezomib	<u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 4, 8, 11  <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1, 8  21-Tage-Zyklus	17,4	<u>1. - 8. Zyklus:</u> 4  <u>ab 9. Zyklus:</u> 2	<u>1. Jahr:</u> 50,8
Dexamethason	<u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12  <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9	17,4	<u>1. - 8. Zyklus:</u> 8  <u>ab 9. Zyklus:</u> 4	<u>1. Jahr:</u> 101,6

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	21-Tage-Zyklus			
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Pomalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)<sup>10</sup></i>				
Cyclophosphamid	Tag 1 eines 35-Tage-Zyklus	10,4	1	10,4
Melphalan	Tag 1 – 4 eines 35-Tage-Zyklus	10,4	4	41,6
Carmustin	Tag 1 eines 35-Tage-Zyklus	10,4	1	10,4
Vincristin <sup>7</sup>	Tag 1 eines 35-Tage-Zyklus	10,4	1	10,4
Prednison	<u>1.- 3. Zyklus:</u> Tag 1-7, 8 – 14  <u>ab 4. Zyklus:</u> Tag 1-7	10,4	<u>1.- 3. Zyklus:</u> 14  <u>ab 4. Zyklus:</u> 7	<u>1. Jahr:</u> 93,8
<i>Melphalan</i>				
Melphalan	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
<i>Melphalan in Kombination mit Prednisolon oder Prednison</i>				
Melphalan	Tag 1 eines 28 – 42-Tage-Zyklus	8,7 – 13,0	1	8,7 – 13,0
Prednisolon	Tag 1 – 4 eines 28 – 42-Tage-Zyklus	8,7 – 13,0	4	34,8 – 52,0
Melphalan	Tag 1 eines 28 – 42-Tage-Zyklus	8,7 – 13,0	1	8,7 – 13,0
Prednison	Tag 1 – 4 eines 28 – 42-Tage-Zyklus	8,7 – 13,0	4	34,8 – 52,0
<i>Doxorubicin-Monotherapie</i>				
Doxorubicin	Tag 1 21-Tage-Zyklus	6,0 – 9,0	1	6,0 – 9,0
<i>Doxorubicin (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)</i>				

<sup>7</sup> Die Einzeldosis von Vincristin sollte laut Fachinformation 2 mg nicht überschreiten.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Keine Angabe möglich.				
<i>Vincristin (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)<sup>10</sup></i>				
Cyclophosphamid	Tag 1 eines 35-Tage-Zyklus	10,4	1	10,4
Melphalan	Tag 1 – 4 35-Tage-Zyklus	10,4	4	41,6
Carmustin	Tag 1 35-Tage-Zyklus	10,4	1	10,4
Vincristin <sup>7</sup>	Tag 1 35-Tage-Zyklus	10,4	1	10,4
Prednison	<u>1.- 3. Zyklus:</u> Tag 1-7, 8 – 14  <u>ab 4. Zyklus:</u> Tag 1-7	10,4	<u>1.- 3. Zyklus:</u> 14  <u>ab 4. Zyklus:</u> 7	<u>1. Jahr:</u> 93,8
<i>Prednison (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)<sup>10</sup></i>				
Cyclophosphamid	Tag 1 eines 35-Tage-Zyklus	10,4	1	10,4
Melphalan	Tag 1 – 4 35-Tage-Zyklus	10,4	4	41,6
Carmustin	Tag 1 35-Tage-Zyklus	10,4	1	10,4
Vincristin <sup>7</sup>	Tag 1 35-Tage-Zyklus	10,4	1	10,4
Prednison	<u>1.- 3. Zyklus:</u> Tag 1-7, 8 – 14  <u>ab 4. Zyklus:</u> Tag 1-7	10,4	<u>1.- 3. Zyklus:</u> 14  <u>ab 4. Zyklus:</u> 7	<u>1. Jahr:</u> 93,8
<i>Prednisolon (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)<sup>10</sup></i>				
Cyclophosphamid	Tag 1 eines 35-Tage-Zyklus	10,4	1	10,4
Melphalan	Tag 1 – 4 35-Tage-Zyklus	10,4	4	41,6
Carmustin	Tag 1 35-Tage-Zyklus	10,4	1	10,4
Vincristin <sup>7</sup>	Tag 1 35-Tage-Zyklus	10,4	1	10,4
Prednison	<u>1.- 3. Zyklus:</u> Tag 1-7, 8 – 14	10,4	<u>1.- 3. Zyklus:</u> 14	<u>1. Jahr:</u> 93,8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	<u>ab 4. Zyklus:</u> Tag 1-7		<u>ab 4. Zyklus:</u> 7	
<i>Best-Supportive-Care</i>				
Best-Supportive-Care <sup>8</sup>	patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>9</sup>.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Teclistamab</i>					
Teclistamab	<u>Step-up-Dosierung:</u> <u>Tag 1:</u> 0,06 mg/kg  <u>Tag 3:</u> 0,3 mg/kg  <u>Tag 5:</u> 1,5 mg /kg  <u>Erhaltungsdosierung:</u>	<u>Step-up-Dosierung:</u> <u>Tag 1:</u> 4,66 mg  <u>Tag 3:</u> 23,31 mg  <u>Tag 5:</u> 116,55 mg  <u>Erhaltungsdosierung:</u>	<u>Step-up-Dosierung:</u> <u>Tag 1:</u> 1 x 30 mg  <u>Tag 3:</u> 1 x 30 mg  <u>Tag 5:</u> 1 x 153 mg  <u>Erhaltungsdosierung:</u>	1,0  1,0  1,0	<u>1. Jahr:</u> 2,0 x 30 mg  39,0 x 153 mg

8 Bei einem Vergleich von Teclistamab gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

9 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	1,5 mg/kg	116,55 mg	1 x 153 mg	38,0 (25,0 + 13,0)	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Bortezomib Monotherapie</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,48 mg	1 x 2,5 mg	32,0	32 x 2,5 mg
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,48 mg	1 x 2,5 mg	32,0	32 x 2,5 mg
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	30 mg/m <sup>2</sup>	57,3 mg	1 x 20 mg 1 x 50 mg	8,0	8 x 20 mg 8 x 50 mg
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,48 mg	1 x 2,5 mg	16,0 – 32,0	16 - 32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32,0 – 64,0	32 – 64 x 20 mg
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m <sup>2</sup>  <u>danach</u> 27 mg/m <sup>2</sup>	1. Zyklus Tag 1, 2 38,2 mg  <u>danach</u> 51,57 mg	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg  <u>danach</u> 1 x 60 mg	<u>1. Jahr</u> 76,0	<u>1. Jahr</u> 2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m <sup>2</sup>  <u>danach</u> 56 mg/m <sup>2</sup>	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 38,2 mg  <u>danach</u> 106,96 mg	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag</u> <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78,0	<u>1. Jahr</u> 154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104,0	104 x 20 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 23,0	<u>1. Jahr:</u> 23 x 1 800 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 29,0	<u>1. Jahr:</u> 29 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 23,0	<u>1. Jahr:</u> 23 x 1 800 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 29,0	<u>1. Jahr:</u> 29 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 21,0	<u>1. Jahr:</u> 21 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,48 mg	1 x 2,5 mg	32,0	32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53,0	53 x 20 mg
<i>Daratumumab Monotherapie</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 23,0	<u>1. Jahr:</u> 23 x 1 800 mg
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	10 mg/kg	777 mg	2 x 400 mg	<u>1. Jahr:</u> 30,0	<u>1. Jahr:</u> 60 x 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15,</u> <u>22:</u> 28 mg  <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15:</u> 28 mg  <u>Tag 8, 22:</u> 40 mg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28 mg  <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15:</u> 28 mg  <u>Tag 8, 22:</u> 40 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg  bzw. 1 x 40 mg	52,0	<u>1. Jahr:</u> 30 x 8 mg + 30 x 20 mg + 22 x 40 mg
<i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</i>					
Elotuzumab	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15,</u> <u>22:</u> 10 mg/kg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 777 mg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15,</u> <u>22:</u> 2 x 400 mg	<u>1. Jahr:</u> 19,0	<u>1. Jahr:</u> 60 x 400 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	<u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 20 mg/kg	<u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 1554 mg	<u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 4 x 400 mg		
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28 mg  <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 28 mg  <u>Tag 8, 15, 22:</u> 40 mg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28 mg  <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1</u> 28 mg  <u>Tag 8, 15, 22:</u> 40 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg  bzw. 1 x 40 mg	52,0	<u>1. Jahr:</u> 19 x 8 mg + 19 x 20 mg + 33 x 40 mg
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Isatuximab	10 mg/ kg	777 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28,0	<u>1. Jahr:</u> 28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	28,0	28 x 40 mg
<i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Ixazomib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	39,0	39 x 4 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 84,0	<u>1. Jahr:</u> 84 x 40 mg
<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Panobinostat	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	48,0 – 96,0	48 x 20 mg – 96 x 20 mg
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,48 mg	1 x 2,5 mg	32,0 – 48,0	32 x 2,5 mg – 48 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	64,0 – 96,0	64 x 20 mg – 96 x 20 mg
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	243,6	243,6 x 4 mg
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,48 mg	1 x 2,5 mg	50,8	50,8 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	101,6	101,6 x 20 mg
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
<i>Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)<sup>10</sup></i>					
Cyclophosphamid	400 mg/m <sup>2</sup>	764 mg	1 x 1000 mg	10,4	10,4 x 1 000 mg
Melphalan	8 mg/m <sup>2</sup>	15,28 mg	8 x 2 mg	41,6	332,8 x 2 mg
Carmustin	20 mg/m <sup>2</sup>	38,2 mg	1 x 100 mg	10,4	10,4 x 100 mg
Vincristin <sup>7</sup>	1,2 mg/m <sup>2</sup>	2mg	1 x 2 mg	10,4	10,4 x 2 mg
Prednison	<u>1.- 3. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 40 mg/m <sup>2</sup>  <u>Tag 8 – 14</u> 20 mg/m <sup>2</sup>  <u>ab 4. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 40 mg/m <sup>2</sup>	<u>1.- 3. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 76,4 mg  <u>Tag 8 – 14</u> 38,2 mg  <u>ab 4. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 76,4 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg 1 x 10 mg  bzw. 2 x 20 mg	93,8	<u>1. Jahr</u>  72,8 x 50 mg 114,8 x 20 mg 72,8 x 10 mg
<i>Melphalan-Monotherapie</i>					
Melphalan	0,4 mg/kg	31,08 mg	1 x 50 mg	13,0	13,0 x 50 mg
<i>Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon<sup>10</sup></i>					
Melphalan	<u>Tag 1:</u> 15 mg/m <sup>2</sup>	<u>Tag 1:</u> 28,65 mg	1 x 50 mg	8,7	8,7 x 50 mg
Melphalan	<u>Tag 1:</u> 15 mg/m <sup>2</sup>	<u>Tag 1:</u> 28,65 mg	1 x 50 mg	13,0	13,0 x 50 mg
Prednison	<u>Tag 1 – 4:</u> 2 mg/kg	<u>Tag 1 – 4:</u> 155,4 mg	3 x 50 mg + 1 x 5 mg	34,8	104,4 x 50 mg + 34,8 x 5 mg
Prednison	<u>Tag 1 – 4:</u>	<u>Tag 1 – 4:</u>	3 x 50 mg +	52,0	156,0 x 50 mg +

10 Oken MM, Harrington DP, Abramson N et al., Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma. Cancer 1997; 79(8): 1561-1567.  
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/%28SICI%291097-0142%2819970415%2979%3A8%3C1561%3A%3AAID-CNCR18%3E3.0.CO%3B2-W>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	2 mg/kg	155,4 mg	1 x 5 mg		52,0 x 5 mg
Prednisolon	<u>Tag 1 – 4:</u> 2 mg/kg	<u>Tag 1 – 4:</u> 155,4 mg	3 x 50 mg + 1 x 5 mg	34,8	104,4 x 50 mg + 34,8 x 5 mg
Prednisolon	<u>Tag 1 – 4:</u> 2 mg/kg	<u>Tag 1 – 4:</u> 155,4 mg	3 x 50 mg + 1 x 5 mg	52,0	156,0 x 50 mg + 52,0 x 5 mg
<i>Doxorubicin</i>					
Doxorubicin <sup>11</sup>	60 mg/m <sup>2</sup> – 75 mg/m <sup>2</sup>	114,6 mg – 143,25 mg	1 x 150 mg	6,0 – 9,0	6,0 x 150 mg – 9,0 x 150 mg
<i>Doxorubicin (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)</i>					
Keine Angabe möglich.					
<i>Vincristin (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)<sup>10</sup></i>					
Cyclophosphamid	400 mg/m <sup>2</sup>	764 mg	1 x 1000 mg	10,4	10,4 x 1 000 mg
Melphalan	8 mg/m <sup>2</sup>	15,28 mg	8 x 2 mg	41,6	332,8 x 2 mg
Carmustin	20 mg/m <sup>2</sup>	38,2 mg	1 x 100 mg	10,4	10,4 x 100 mg
Vincristin <sup>7</sup>	1,2 mg/m <sup>2</sup>	2 mg	1 x 2 mg	10,4	10,4 x 2 mg
Prednison	<u>1.- 3. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 40 mg/m <sup>2</sup>  <u>Tag 8 – 14</u> 20 mg/m <sup>2</sup>  <u>ab 4. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 40 mg/m <sup>2</sup>	<u>1.- 3. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 76,4 mg  <u>Tag 8 – 14</u> 38,2 mg  <u>ab 4. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 76,4 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg 1 x 10 mg  bzw. 2 x 20 mg	93,8	<u>1. Jahr</u>  72,8 x 50 mg 114,8 x 20 mg 72,8 x 10 mg
<i>Prednisolon (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)<sup>10</sup></i>					
Cyclophosphamid	400 mg/m <sup>2</sup>	764 mg	1 x 1000 mg	10,4	10,4 x 1 000 mg
Melphalan	8 mg/m <sup>2</sup>	15,28 mg	8 x 2 mg	41,6	332,8 x 2 mg
Carmustin	20 mg/m <sup>2</sup>	38,2 mg	1 x 100 mg	10,4	10,4 x 100 mg
Vincristin <sup>7</sup>	1,2 mg/m <sup>2</sup>	2 mg	1 x 2 mg	10,4	10,4 x 2 mg
Prednisolon	<u>1.- 3. Zyklus</u>	<u>1.- 3. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u>	1 x 50 mg 1 x 20 mg	93,8	<u>1. Jahr</u>

<sup>11</sup> Maximale kumulative Dosis entsprechend Fachinformation: 450 - 550 mg/m<sup>2</sup> KOF.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	<u>Tag 1-7</u> 40 mg/m <sup>2</sup>  <u>Tag 8 – 14</u> 20 mg/m <sup>2</sup>  <u>ab 4. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 40 mg/m <sup>2</sup>	76,4 mg  <u>Tag 8 – 14</u> 38,2 mg  <u>ab 4. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 76,4 mg	1 x 10 mg  bzw. 2 x 20 mg		72,8 x 50 mg 114,8 x 20 mg 72,8 x 10 mg
<i>Prednison (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)<sup>10</sup></i>					
Cyclophosphamid	400 mg/m <sup>2</sup>	764 mg	1 x 1000 mg	10,4	10,4 x 1 000 mg
Melphalan	8 mg/m <sup>2</sup>	15,28 mg	8 x 2 mg	41,6	332,8 x 2 mg
Carmustin	20 mg/m <sup>2</sup>	38,2 mg	1 x 100 mg	10,4	10,4 x 100 mg
Vincristin <sup>7</sup>	1,2 mg/m <sup>2</sup>	2 mg	1 x 2 mg	10,4	10,4 x 2 mg
Prednison	<u>1.- 3. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 40 mg/m <sup>2</sup>  <u>Tag 8 – 14</u> 20 mg/m <sup>2</sup>  <u>ab 4. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 40 mg/m <sup>2</sup>	<u>1.- 3. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 76,4 mg  <u>Tag 8 – 14</u> 38,2 mg  <u>ab 4. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 76,4 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg 1 x 10 mg  bzw. 2 x 20 mg	93,8	<u>1. Jahr</u>  72,8 x 50 mg 114,8 x 20 mg 72,8 x 10 mg
<i>Best-Supportive-Care</i>					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte,

berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Teclistamab 30 mg	1 ILO	1 311,51 €	2,00 €	71,99 €	1 237,52 €
Teclistamab 153 mg	1 ILO	6 486,15 €	2,00 €	367,13 €	6 117,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	2,00 €	8,26 €	175,11 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIF	197,03 €	2,00 €	10,28 €	184,75 €
Carfilzomib 30 mg	1 PIF	568,43 €	2,00 €	30,84 €	535,59 €
Carfilzomib 60 mg	1 PIF	1 125,54 €	2,00 €	61,69 €	1 061,85 €
Carmustin 100 mg	1 PLF	3 842,62 €	2,00 €	185,28 €	3 655,34 €
Cyclophosphamid 1000 mg	6 PIJ	127,45 €	2,00 €	6,43 €	119,02 €
Daratumumab 1800 mg	1 ILO	5 937,34 €	2,00 €	0,00 €	5 935,34 €
Dexamethason 8 mg <sup>12</sup>	100 TAB	123,41 €	2,00 €	8,87 €	112,54 €
Dexamethason 20 mg <sup>12</sup>	10 TAB	32,42 €	2,00 €	0,00 €	30,42 €
Dexamethason 20 mg <sup>12</sup>	20 TAB	54,09 €	2,00 €	0,00 €	52,09 €
Dexamethason 20 mg <sup>12</sup>	50 TAB	118,88 €	2,00 €	0,00 €	116,88 €
Dexamethason 40 mg <sup>12</sup>	50 TAB	188,03 €	2,00 €	0,00 €	186,03 €
Doxorubicin 150 mg <sup>12</sup>	1 ILO	418,36 €	2,00 €	0,00 €	416,36 €
Doxorubicin 100 mg <sup>12</sup>	1 IFK	285,79 €	2,00 €	0,00 €	283,79 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 20 mg	1 IFK	721,49 €	2,00 €	89,87 €	629,62 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg	1 IFK	1 778,90 €	2,00 €	224,69 €	1 552,21 €
Elotuzumab 400 mg	1 PIK	1 557,91 €	2,00 €	85,68 €	1 470,23 €
Isatuximab 100 mg	1 IFK	333,96 €	2,00 €	17,86 €	314,10 €
Isatuximab 500 mg	1 IFK	1 621,58 €	2,00 €	89,32 €	1 530,26 €
Ixazomib 4 mg	3 HKP	6 431,30 €	2,00 €	364,00 €	6 065,30 €
Lenalidomid 5 mg <sup>12</sup>	63 HKP	117,32 €	2,00 €	8,38 €	106,94 €

<sup>12</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Melphalan 2 mg	50 FTA	56,24 €	2,00 €	2,49 €	51,75 €
Melphalan 50 mg	1 TRS	52,34 €	2,00 €	2,27 €	48,07 €
Panobinostat 20 mg	6 HKP	4 656,41 €	2,00 €	262,64 €	4 391,77 €
Pomalidomid 4 mg	21 HKP	9 061,45 €	2,00 €	516,91 €	8 542,54 €
Prednisolon 5 mg <sup>12</sup>	100 TAB	15,43 €	2,00 €	0,33 €	13,10 €
Prednisolon 10 mg <sup>12</sup>	100 TAB	17,81 €	2,00 €	0,51 €	15,30 €
Prednisolon 20 mg <sup>12</sup>	100 TAB	21,62 €	2,00 €	0,81 €	18,81 €
Prednisolon 50 mg <sup>12</sup>	50 TAB	31,44 €	2,00 €	1,59 €	27,85 €
Prednison 5 mg <sup>12</sup>	100 TAB	16,74 €	2,00 €	0,43 €	14,31 €
Prednison 10 mg <sup>12</sup>	100 TAB	21,23 €	2,00 €	0,00 €	19,23 €
Prednison 20 mg <sup>12</sup>	100 TAB	29,29 €	2,00 €	1,42 €	25,87 €
Prednison 50 mg <sup>12</sup>	50 TAB	68,06 €	2,00 €	4,49 €	61,57 €
Vincristin 2 mg	1 DFL	37,66 €	2,00 €	1,25 €	34,41 €
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten; PLF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, PLF = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung; PLH = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; IFK = Infusionslösungskonzentrat, FTA = Filmtabletten,					

Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2024

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bei einer Therapie mit Teclistamab, Pomalidomid, Daratumumab und Lenalidomid sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich<sup>13</sup>. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich

<sup>13</sup> S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l\\_S3\\_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion\\_2021-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf)

notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>							
<i>Teclistamab</i>							
<i>HBV-Diagnostik</i>							
HBs-Antigen (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
HBV-DNA (GOP 32823)	-	-	-	-	89,50 €	1,0	89,50 €
<i>Prämedikation vor jeder Step-up-Dosis</i>							
Dexamethason 16 mg, i.v. <sup>12</sup>	10 AMP x 8 mg	20,38 €	2,00 €	0,72 €	17,66 €	3,0	17,66 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, oral <sup>12</sup>	10 TAB x 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	3,0	2,68 € - 3,01 €
	10 TAB x 1000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg, i.v.	5 ILO x 4 mg	23,72	2,00 €	5,29 €	16,43 €	3,0	32,86 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>							
<b><i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i></b>							
<i>Prämedikation</i>							
Dexamethason 40 mg, oral <sup>12</sup>	50 TAB x 40 mg	188,03 €	2,00 €	0,00 €	186,03 €	23	85,57 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, oral <sup>12</sup>	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	23	3,62 € - 6,92 €
	10 TAB x 1000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg, i.v.	5 ILO x 4 mg	23,72	2,00 €	5,29 €	16,43 €	23	151,16 €
<b><i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i></b>							
<i>Prämedikation</i>							
Dexamethason 20 mg, oral <sup>12</sup>	50 TAB x 40 mg	118,88 €	2,00 €	0,00 €	116,88 €	21	49,09 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, oral <sup>12</sup>	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	21	3,31 € - 6,32 €
	10 TAB x 1000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Dimetinden 1 mg/10 kg, i.v.	5 ILO x 4 mg	23,72	2,00 €	5,29 €	16,43 €	21	138,01 €
<b>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</b>							
<i>Prämedikation</i>							
Dexamethason 40 mg, oral <sup>12</sup>	50 TAB x 40 mg	188,03 €	2,00 €	0,00 €	186,03 €	23	85,57 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, oral <sup>12</sup>	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	23	3,62 € - 6,92 €
	10 TAB x 1000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg, i.v.	5 ILO x 4 mg	23,72	2,00 €	5,29 €	16,43 €	23	151,16 €
<b>Daratumumab Monotherapie</b>							
<i>Prämedikation</i>							
Methylprednisolon 60 mg - 100 mg, i.v.	3 PLH x 32 mg	25,32 €	2,00 €	6,36 €	16,96 €	23	260,05 € - 520,11 €
<i>Postmedikation</i>							
Methylprednisolon 20 mg, oral	100 TAB x 4 mg	29,35 €	2,00 €	1,43 €	25,92 €	46	42,69 €
	100 TAB x 16 mg	73,84 €	2,00 €	4,19 €	67,65 €	46	
<b>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>							
<i>Prämedikation in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>							
Dexamethason 8 mg, i.v. <sup>12</sup>	100 ILO x 8 mg	94,43 €	2,00 €	3,94 €	88,49 €	30	26,55 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	5 ILO x 4 mg	23,72	2,00 €	5,29 €	16,43 €	30	197,16 €
Famotidin 20 mg, oral <sup>12</sup>	100 TAB x 20 mg	20,18 €	2,00 €	0,70 €	17,48 €	30	5,24 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg, oral <sup>12</sup>	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	30	4,73 € - 9,03 €
	10 TAB x 1000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
<b>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</b>							
<i>Prämedikation in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>							
Dexamethason 8 mg, i.v. <sup>12</sup>	100 ILO x 8 mg	94,43 €	2,00 €	3,94 €	88,49 €	19	16,81 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	5 ILO x 4 mg	23,72	2,00 €	5,29 €	16,43 €	19	124,87 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Famotidin 20 mg, oral <sup>12</sup>	100 TAB x 20 mg	20,18 €	2,00 €	0,70 €	17,48 €	19	3,32 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg, oral <sup>12</sup>	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	19	2,99 € - 5,72 €
	10 TAB x 1000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
<b>Daratumumab</b>							
<b>Lenalidomid</b>							
<b>Pomalidomid</b>							
<b>HBV-Diagnostik</b>							
HBs-Antigen (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
HBV-DNA (GOP 32823)	-	-	-	-	89,50 €	1,0	89,50 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten; PLH = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung							

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

## Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

## Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

## Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Teclistamab (Tecvayli); Tecvayli Injektionslösung; Stand: August 2023.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. September 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 31. August 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Teclistamab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. September 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Teclistamab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 21. November 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Februar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Januar 2024 31. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Februar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

**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)**

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

Vom 15. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 1. Februar 2024 (BAnz AT 11.03.2024 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Teclistamab wie folgt ergänzt:**

## Teclistamab

Beschluss vom: 15. Februar 2024

In Kraft getreten am: 15. Februar 2024

BAnz AT 25.03.2024 B4

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2022):**

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.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Februar 2024):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teclistamab:**

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.

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Teclistamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### **Studienergebnisse nach Endpunkten:**

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

### **Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

<b>Endpunktkategorie</b>	<b>Effektrichtung/ Verzerrungspotential</b>	<b>Zusammenfassung</b>
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

ca. 1 210 – 1 310 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecvayli (Wirkstoff: Teclistamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Teclistamab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen, dass alle Patientinnen und Patienten sowie betreuende Personen, 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 CRS informiert und aufklärt. Die Patientenkarte enthält auch einen Warnhinweis für medizinisches Fachpersonal, dass die Patientin bzw. der Patient Teclistamab erhält.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
<i>Teclistamab</i>	
Teclistamab	241 038,82 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	159,60 € – 159,93 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
<i>Bortezomib-Monotherapie</i>	
Bortezomib	5 603,52 €
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</i>	
Bortezomib	5 603,52 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	17 454,64 €
Gesamt	23 058,16 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Bortezomib	2 801,76 € - 5 603,52 €
Dexamethason	104,18 € - 168,97 €
Gesamt	2 905,94 € - 5 772,49 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Carfilzomib	80 017,58 €
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	193,47 €
Gesamt	80 674,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Carfilzomib	150 928,12 €
Dexamethason	243,11 €
Gesamt	151 171,23 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	136 512,82 €
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	107,90 €
Gesamt	137 084,12 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	346,75 € - 350,05 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	124 642,14 €
Bortezomib	5 603,52 €
Dexamethason	147,30 €
Gesamt	130 392,96 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	296,81 € - 299,82 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	136 512,82 €
Pomalidomid	111 053,02 €
Dexamethason	107,90 €
Gesamt	247 673,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	346,75 € - 350,05 €
<i>Daratumumab-Monotherapie</i>	
Daratumumab	136 512,82 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	409,14 € - 669,20 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88 213,80 €
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	185,74 €
Gesamt	88 862,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	340,08 € - 344,38 €
<i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88 213,80 €
Pomalidomid	111 053,02 €
Dexamethason	188,58 €
Gesamt	199 455,40 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	254,39 € - 257,12 €
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>	
Isatuximab	69 231,68 €
Pomalidomid	111 053,02 €
Dexamethason	104,18 €
Gesamt	180 388,88 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Ixazomib	78 848,90 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	193,47 €
Gesamt	79 505,78 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	312,53 €
Gesamt	775,94 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Panobinostat	35 134,16 € - 70 268,32 €
Bortezomib	5 603,52 € - 8 405,28 €
Dexamethason	168,97 € - 233,76 €
Gesamt	40 906,65 € - 78 907,36 €
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Pomalidomid	99 093,46 €
Bortezomib	8 895,59 €
Dexamethason	237,50 €
Gesamt	108 226,55 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Pomalidomid	111 053,02 €
Dexamethason	193,47 €
Gesamt	111 246,49 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</i>	
Cyclophosphamid	206,30 €
Melphalan	344,45 €
Carmustin	38 015,54 €
Vincristin	357,86 €
Prednison	133,34 €
Gesamt	39 057,49 €
<i>Melphalan-Monotherapie</i>	
Melphalan	624,91 €
<i>Melphalan in Kombination mit Prednisolon oder Prednison</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Melphalan	418,21 € - 624,91 €
Prednisolon	62,71 € - 93,70 €
Gesamt	480,92 € - 718,61 €
Prednison	133,54 € - 199,54 €
Gesamt	551,75 € - 824,45 €
<i>Doxorubicin</i>	
Doxorubicin	2 498,16 € - 3 747,24 €
<i>Doxorubicin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</i>	
Nicht bezifferbar.	
<i>Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</i>	
Cyclophosphamid	206,30 €
Melphalan	344,45 €
Carmustin	38 015,54 €
Vincristin	357,86 €
Prednison	133,34 €
Gesamt	39 057,49 €
<i>Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln<sup>1</sup></i>	
<i>Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</i>	
Cyclophosphamid	206,30 €
Melphalan	344,45 €
Carmustin	38 015,54 €
Vincristin	357,86 €
Prednisolon	73,27 €
Gesamt	38 997,42 €
<i>Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</i>	
Cyclophosphamid	206,30 €

<sup>1</sup> Die Kostendarstellung der Kombination von Dexamethason mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ist bereits durch die folgenden Therapieoptionen hinreichend abgebildet:

- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Melphalan	344,45 €
Carmustin	38 015,54 €
Vincristin	357,86 €
Prednison	133,34 €
Gesamt	39 057,49 €
<i>Best-Supportive-Care</i>	
Best-Supportive-Care <sup>2</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024)

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
<i>Teclistamab</i>					
Teclistamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Step-Up: 3 Tage  Erhaltung: 38 Tage	41,0	4 100 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Bortezomib Monotherapie</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	4	32,0	3 200 €

<sup>2</sup> Bei einem Vergleich von Teclistamab gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	parenteralen Zubereitung				
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	Tag 4 21-Tage- Zyklus	8,0	800 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	16,0 – 32,0	1 600 € - 3 200 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1. - 12. Zyklus: 6 ab 13. Zyklus: 4	76,0	7 600 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	6	78,0	7 800 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>1. - 2.</u> Zyklus: 4  <u>ab 3.</u> Zyklus: 2	30,0	3 000 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</i>					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>1. - 2. Zyklus:</u> 4  <u>ab 3. Zyklus:</u> 1	19,0	1 900 €
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Isatuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>1. Zyklus:</u> 4  <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0	2 800 €
<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	<u>1. – 8. Zyklus:</u> 4  <u>9. - 16. Zyklus:</u> 2	32,0 – 48,0	3 200 € – 4 800€
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	<u>1. - 8. Zyklus:</u> 4  <u>ab 9. Zyklus:</u> 2	50,8	5 080 €
<i>Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Carmustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	1	10,4	1 040 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	parenteralen Zubereitung				
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
<i>Melphalan-Monotherapie</i>					
Melphalan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0	1 300 €
<i>Melphalan in Kombination mit Prednisolon oder Prednison</i>					
<i>Melphalan</i>	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	8,7 – 13,0	870 € - 1 300 €
<i>Doxorubicin-Monotherapie</i>					
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6,0 – 9,0	600 € - 900 €
<i>Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Carmustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	1	10,4	1 040 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	parenteralen Zubereitung				
<i>Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Carmustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
<i>Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Carmustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## **II. Inkrafttreten**

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Februar 2024 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Januar 2027 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
eines Beschlusses 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)  
**Teclistamab**  
(multiples Myelom, mindestens drei Vortherapien)

Vom 15. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 1. Februar 2024 (BAnz AT 11.03.2024 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Teclistamab wie folgt ergänzt:

### **Teclistamab**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2022):

Tecvyli wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Februar 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teclistamab:

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Teclistamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

† : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

‡ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

†† : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

‡‡ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅ : Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

### 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

ca. 1 210 bis 1 310 Patientinnen und Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecvayli (Wirkstoff: Teclistamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Teclistamab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen, dass alle Patientinnen und Patienten sowie betreuende Personen, die erwartungsgemäß mit der Anwendung von Teclistamab in Kontakt kommen, Zugang zu einer Patientenkarte haben beziehungsweise eine Patientenkarte erhalten, welche die Patienten über die Risiken eines CRS informiert und aufklärt. Die Patientenkarte enthält auch einen Warnhinweis für medizinisches Fachpersonal, dass die Patientin beziehungsweise der Patient Teclistamab erhält.



#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Teclistamab	
Teclistamab	241 038,82 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	159,60 € – 159,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Bortezomib-Monotherapie	
Bortezomib	5 603,52 €
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin	
Bortezomib	5 603,52 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	17 454,64 €
Gesamt	23 058,16 €
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	
Bortezomib	2 801,76 € – 5 603,52 €
Dexamethason	104,18 € – 168,97 €
Gesamt	2 905,94 € – 5 772,49 €
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Carfilzomib	80 017,58 €
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	193,47 €
Gesamt	80 674,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	
Carfilzomib	150 928,12 €
Dexamethason	243,11 €
Gesamt	151 171,23 €
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Daratumumab	136 512,82 €
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	107,90 €
Gesamt	137 084,12 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	346,75 € – 350,05 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	
Daratumumab	124 642,14 €
Bortezomib	5 603,52 €
Dexamethason	147,30 €
Gesamt	130 392,96 €



Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	296,81 € – 299,82 €
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	
Daratumumab	136 512,82 €
Pomalidomid	111 053,02 €
Dexamethason	107,90 €
Gesamt	247 673,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	346,75 € – 350,05 €
Daratumumab-Monotherapie	
Daratumumab	136 512,82 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	409,14 € – 669,20 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Elotuzumab	88 213,80 €
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	185,74 €
Gesamt	88 862,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	340,08 € – 344,38 €
Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason	
Elotuzumab	88 213,80 €
Pomalidomid	111 053,02 €
Dexamethason	188,58 €
Gesamt	199 455,40 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	254,39 € – 257,12 €
Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	
Isatuximab	69 231,68 €
Pomalidomid	111 053,02 €
Dexamethason	104,18 €
Gesamt	180 388,88 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Ixazomib	78 848,90 €
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	193,47 €
Gesamt	79 505,78 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	312,53 €
Gesamt	775,94 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €



### Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Panobinostat	35 134,16 € – 70 268,32 €
Bortezomib	5 603,52 € – 8 405,28 €
Dexamethason	168,97 € – 233,76 €
Gesamt	40 906,65 € – 78 907,36 €

### Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Pomalidomid	99 093,46 €
Bortezomib	8 895,59 €
Dexamethason	237,50 €
Gesamt	108 226,55 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €

### Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason

Pomalidomid	111 053,02 €
Dexamethason	193,47 €
Gesamt	111 246,49 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €

### Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln

Cyclophosphamid	206,30 €
Melphalan	344,45 €
Carmustin	38 015,54 €
Vincristin	357,86 €
Prednison	133,34 €
Gesamt	39 057,49 €

### Melphalan-Monotherapie

Melphalan	624,91 €
-----------	----------

### Melphalan in Kombination mit Prednisolon oder Prednison

Melphalan	418,21 € – 624,91 €
Prednisolon	62,71 € – 93,70 €
Gesamt	480,92 € – 718,61 €
Prednison	133,54 € – 199,54 €
Gesamt	551,75 € – 824,45 €

### Doxorubicin

Doxorubicin	2 498,16 € – 3 747,24 €
-------------	-------------------------

### Doxorubicin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln

Nicht bezifferbar.

### Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln

Cyclophosphamid	206,30 €
Melphalan	344,45 €
Carmustin	38 015,54 €
Vincristin	357,86 €
Prednison	133,34 €
Gesamt	39 057,49 €



Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln<sup>1</sup>

Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln

Cyclophosphamid	206,30 €
Melphalan	344,45 €
Carmustin	38 015,54 €
Vincristin	357,86 €
Prednisolon	73,27 €
Gesamt	38 997,42 €

Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln

Cyclophosphamid	206,30 €
Melphalan	344,45 €
Carmustin	38 015,54 €
Vincristin	357,86 €
Prednison	133,34 €
Gesamt	39 057,49 €

Best-Supportive-Care

Best-Supportive-Care <sup>2</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich
-----------------------------------	--------------------------------------

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
--------------------------	------------------	-----------------	----------------	--------------------------------------	--------------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel:

Teclistamab

Teclistamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Step-Up: 3 Tage  Erhaltung: 38 Tage	41,0	4 100 €
-------------	-------------------------------------------------------------------------------------	-------	-------------------------------------------------	------	---------

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib Monotherapie

Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
------------	---------------------------------------------------------------------------------	-------	---	------	---------

<sup>1</sup> Die Kostendarstellung der Kombination von Dexamethason mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ist bereits durch die folgenden Therapieoptionen hinreichend abgebildet:

- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

<sup>2</sup> Bei einem Vergleich von Teclistamab gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.



### Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin

Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	Tag 4 21-Tage-Zyklus	8,0	800 €

### Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	16,0 – 32,0	1 600 € – 3 200 €
------------	---------------------------------------------------------------------------------	-------	---	-------------	----------------------

### Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1. – 12. Zyklus: 6 ab 13. Zyklus: 4	76,0	7 600 €
-------------	---------------------------------------------------------------------------------	-------	----------------------------------------	------	---------

### Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	6	78,0	7 800 €
-------------	---------------------------------------------------------------------------------	-------	---	------	---------

### Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
------------	---------------------------------------------------------------------------------	-------	---	------	---------

### Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1. – 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 2	30,0	3 000 €
------------	-------------------------------------------------------------------------------------	-------	--------------------------------------	------	---------

### Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason

Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1. – 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 1	19,0	1 900 €
------------	-------------------------------------------------------------------------------------	-------	--------------------------------------	------	---------

### Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Isatuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1. Zyklus: 4 ab 2. Zyklus: 2	28,0	2 800 €
------------	-------------------------------------------------------------------------------------	-------	---------------------------------	------	---------

### Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1. – 8. Zyklus: 4 9. – 16. Zyklus: 2	32,0 – 48,0	3 200 € – 4 800 €
------------	---------------------------------------------------------------------------------	-------	-----------------------------------------	-------------	----------------------

### Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1. – 8. Zyklus: 4 ab 9. Zyklus: 2	50,8	5 080 €
------------	---------------------------------------------------------------------------------	-------	--------------------------------------	------	---------

### Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln

Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
-----------------	---------------------------------------------------------------------------------	-------	---	------	---------



Carmustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
<b>Melphalan-Monotherapie</b>					
Melphalan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0	1 300 €
<b>Melphalan in Kombination mit Prednisolon oder Prednison</b>					
Melphalan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	8,7 – 13,0	870 € – 1 300 €
<b>Doxorubicin-Monotherapie</b>					
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6,0 – 9,0	600 € – 900 €
<b>Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</b>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Carmustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
<b>Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</b>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Carmustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
<b>Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</b>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Carmustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,4	1 040 €



5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

– Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Februar 2024 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Januar 2027 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. August 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Teclistamab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teclistamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) - Gemeinsamer Bundesausschuss



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teclistamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Teclistamab
- **Handelsname:** Tecvayli
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiples Myelom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-09-01-D-978)

#### Modul 1

(PDF 481,76 kB)

#### Modul 2

(PDF 357,03 kB)

#### Modul 3A

(PDF 1,26 MB)

#### Modul 4A

(PDF 29,60 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,07 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Teclistamab (Tecvayli)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teclistamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) - Gemeinsamer Bundesausschuss  
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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teclistamab:

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.

Stand der Information: September 2023

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

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

01.12.2023 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teclistamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) - Gemeinsamer Bundesausschuss  
spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine  
Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2023 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 421,97 kB)

### Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 124,37 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2023
  - Mündliche Anhörung: 08.01.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

**Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Teclistamab - 2023-09-01-D-978*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.01.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Januar 2024 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Teclistamab**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	20.12.2023
Roche Pharma AG	15.12.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	18.12.2023
Amgen GmbH	19.12.2023
Oncoceptides AB	19.12.2023
Pfizer Pharma GmbH	19.12.2023
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	20.12.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)	20.12.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.12.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2023
Prof. Dr. Christof Scheid, GMMG Studiengruppe	22.12.2023
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) - verfristet	26.12.2023

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Janssen-Cilag GmbH</b>						
Fr. Dr. Huschens	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Sindern	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Fuchs	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Frosien	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Roche Pharma AG</b>						
Fr. Dr. Kellershohn	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Riplinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</b>						
Fr. Dr. Steinbach-Büchert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Gossens	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Amgen GmbH</b>						
Fr. Dr. Ertel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Floßmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Oncopeptides AB						
Fr. Sager	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Singer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Dr. Grabow-Schlesinger	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Hr. Kürschner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Fr. Zader	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Adad	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Hoppe	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Land	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Hr. Prof. Dr. Ludwig	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Dr. Spehn	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
GMMG Studiengruppe						
Hr. Prof. Dr. Goldschmidt	nein	ja	ja	ja	ja	nein
DGHO						
Fr. Prof. Dr. Weisel	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH

Datum	20.12.2023
Stellungnahme zu	Teclistamab / Tecvayli®
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (im Folgenden: Janssen) nimmt Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 01.12.2023 zum Wirkstoff Teclistamab (Tecvayli®) für die 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 (Vorgangsnummer 2023-09-01-D-978).</p> <p>Im Folgenden nimmt Janssen zu folgenden Themen Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"><li><b>1. Stellenwert von Teclistamab für die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom mit drei vorangegangenen Therapielinien</b></li><li><b>2. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></li><li><b>3. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</b></li><li><b>4. Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung</b></li></ol>	
<p><b>1. Stellenwert von Teclistamab für die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom mit drei vorangegangenen Therapielinien</b></p> <p>Für mit Proteasominhibitor (PI), Immunmodulator (Immunomodulatory imide Drug, IMiD) und Anti-CD38-Antikörper vorbehandelte mehrfach refraktäre und progrediente Patienten existiert derzeit kein eindeutiges Behandlungsschema. Die Therapiesituation für dieses Patientenkollektiv ist trotz einer immer</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weiterwachsenden Therapielandschaft im Multiplen Myelom herausfordernd und es stehen nur wenige wirksame Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.</p> <p>Teclistamab ist der erste bispezifische Antikörper, der CD3-positive T-Zellen zu BCMA-exprimierenden Myelomzellen (BCMA: B-Zell-Reifungsantigen) umlenkt, 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 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 bildet 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.</p> <p>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 einer besonders langanhaltenden progressionsfreien Überlebenszeit (progression free survival, PFS) assoziiert ist. Das PFS beträgt unter Teclistamab 11,3 Monate, das mediane Überleben 18,3 Monate, die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) 63,0 % und die mediane Dauer des Ansprechens 18,4</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Monate bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,1 Monaten (1). 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) (1).</p> <p>Trotz mehrfacher Vorbehandlungen der Studienteilnehmer, die auf die derzeit verfügbaren Therapien nicht angesprochen hatten, erreichte ein Großteil der Studienteilnehmer (39,4 %) eine CR oder besser (1, 2). Unter den Studienteilnehmern, die eine CR oder besser zeigten, erlangten 46,2 % der Studienteilnehmer einen MRD-Negativitätsstatus von <math>10^{-5}</math>. Neue Daten zeigen zudem, dass Studienteilnehmer mit einer CR oder besser unter Teclistamab ein besonders langanhaltendes medianes PFS und eine signifikante Verbesserung im Überleben erreichten (3). Der Anteil der Studienteilnehmer mit stringenter kompletter Ansprechen (stringent complete response; sCR) 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 % sCR unter einer Standard-Erstlinientherapie) (4, 5).</p> <p>Zudem 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-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirkstoff-Konjugat- oder CAR-T-Zell-Therapie behandelt wurden (Kohorte C der Studie MajesTEC-1; (1, 6, 7)).</p> <p>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 Studienteilnehmer (1,2 %) aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie mit Teclistamab ab (1). 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 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. Diesen häufig mit der Behandlung mit bispezifischen Antikörpern assoziierten Infektionen kann durch eine anti-virale, anti-bakterielle und anti-fungale Prophylaxe entgegenwirkt werden (8). Neue Daten deuten zudem darauf hin, dass eine Supplementierung mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) das Risiko für schwere Infektionen reduzieren kann (9). 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 (10). Weiterhin traten in der Studie MajesTEC-1 aufgrund der T-Zell-Aktivierung durch Teclistamab</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 auch 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 (11). 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 (12).</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ergibt sich ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf, da aufgrund der Mehrfachresistenzen die verbleibenden therapeutischen Optionen mit einer kürzeren Ansprechzeit 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.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Teclistamab nach § 35a SGB V.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.7, Z. 1f  I.12, Z. 5f	<p><b>2. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u>            „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.“</p> <p>„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.“</p> <p><u>Anmerkung:</u>            Die Beschreibung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im Nutzenbewertungsdossier zu Teclistamab erfolgte auf Grundlage</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der im Beschluss des Nutzenbewertungsverfahrens zu Melphalanflufenamid vom 16.03.2023 genannten zVT (13). Die dort benannte zVT entsprach zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzenbewertungsdossiers zu Teclistamab am 30.08.2023 der gültigen zVT. Die vom IQWiG erwähnte zVT wurde vom G-BA nach Einreichung des Nutzenbewertungsdossiers zu Teclistamab auf der Webseite des G-BA im September 2023 veröffentlicht und lag zum Einreichungszeitpunkt des Nutzenbewertungsdossiers von Teclistamab nicht vor. (13)</p> <p>Janssen hat daher die zVT zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzenbewertungsdossiers für Teclistamab korrekt wiedergegeben. Die zVT lautet zum Einreichungszeitpunkt des Dossiers wie folgt:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bortezomib Monotherapie</li><li>• Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin</li><li>• Bortezomib + Dexamethason</li><li>• Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason</li></ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carfilzomib + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</li> <li>• Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</li> <li>• Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</li> <li>• Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason</li> <li>• Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason</li> <li>• Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</li> </ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)</li> <li>• Melphalan</li> <li>• Doxorubicin</li> <li>• Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)</li> <li>• Vincristin</li> <li>• Dexamethason</li> <li>• Prednisolon</li> <li>• Prednison</li> <li>• Best-Supportive-Care</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Teclistamab nach § 35a SGB V.</p>
II.6, Z. 4f	<b>3. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</b>	

Zitat aus der Nutzenbewertung:

„Die ursprünglich [sic] 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.“

Anmerkung:

Janssen weist darauf hin, dass das gewählte Vorgehen prinzipiell dem der Dossierbewertung von Idecabtagen vicleucel (14) entspricht, das vom IQWiG als bestmögliche Schätzung mit den bis dato zur Verfügung stehenden Daten ermittelt wurde. Für die Erstellung des Nutzendossiers von Teclistamab wurde die letzte verfügbare Aktualisierung der Datenquellen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung herangezogen. Diese reflektiert somit bestmöglich den aktuellen Stand der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Vorgeschlagene Änderung:

Keine.

Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Teclistamab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.10, Z. 23f	<p><b>4. Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung</b></p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> “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]”</p> <p><u>Anmerkung:</u> Janssen weist darauf hin, dass es sich bei der Dosierung von Teclistamab um eine körperrgewichtsadaptierte Zubereitung handelt. Laut Fachinformation wird sowohl für die Step-up Dosierung als auch für die Erhaltungsdosierung die patientenindividuell benötigte Dosierung zunächst ausgerechnet und dann genau dosiert aus der Durchstechflasche entnommen. Zudem ist bei der Vorbereitung und Anwendung von Teclistamab eine aseptische Technik anzuwenden (15). Es fallen somit, entgegen der Darstellung durch das IQWiG, weitere Herstellungsschritte an, welche zu einer patientenindividuellen,</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mg-feinen Abrechnung gemäß des „Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen“ (Hilfstaxe) auf Basis §§ 4 und 5 der AMPPreisV führt, der zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband e.V. (DAV) abgeschlossen wurde. Dieser Vertrag sieht einen Arbeitspreis zur Abgeltung der Aufwände auch für die Sach- und Verwaltungskosten, insbesondere für Verbrauchsmaterial, Entsorgung und Dokumentation vor, der sich gemäß Entscheidung der Schiedsstelle für Arzneimittelversorgung und Arzneimittelabrechnung vom 14. Oktober 2022 auf 100 Euro für parenterale Zubereitungen mit Zytostatika, monoklonalen Antikörpern und Folinaten beläuft, wie auch in den Beschlüssen des G-BA zu Selpercatinib und Ravulizumab ausgeführt wurde (16, 17).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine Pauschale in Höhe von 100°Euro für die Zubereitung von Teclistamab soll weiterhin Berücksichtigung finden.</p>	<p>Der Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern in Höhe von 100 € wurde bei der Darstellung der Therapiekosten für Teclistamab berücksichtigt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. EMA. European Medicines Agency. Assessment report Tecvayli. International non-proprietary name: teclistamab. 2022 [abgerufen am: 03.07.2023]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf).
2. Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie MajesTEC-1 (Kohorte RP2D nicht-BCMA vortherapiert). Datenschnitt 16.03.2022. 2023.
3. van de Donk NWCJ, Moreau P, Garfall AL, Bhutani M, Oriol A, Nooka AK, et al. Long-term follow-up from MajesTEC-1 of teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16\_suppl):8011-8011.
4. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2019;380(22):2104-2115.
5. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10192):29-38.
6. Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie MajesTEC-1 (Kohorte RP2D BCMA vortherapiert - Kohorte C). Datenschnitt 16.03.2022. 2023.
7. Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie MajesTEC-1 (Kohorte RP2D BCMA vortherapiert - Kohorte C). AESI. Datenschnitt 16.03.2022. 2023.
8. Mohan M, Chakraborty R, Bal S, Nellore A, Baljevic M, D'Souza A, et al. Recommendations on prevention of infections during chimeric antigen receptor T-cell and bispecific antibody therapy in multiple myeloma. Br J Haematol. 2023.
9. Frerichs K, Verkleij C, Mateos MV, Zweegman S, Groen K, Kuipers I, et al. Abstract: P1506. TECLISTAMAB REDUCES POLYCLONAL IMMUNOGLOBULIN LEVELS AND IMPAIRS VACCINATION RESPONSES IN HEAVILY PRETREATED MM PATIENTS. Abstract Type: Poster Presentation during EHA2023. 2023:1-2; [https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/385954/kristine.frerichs.teclistamab.reduces.polyclonal.immunoglobulin.levels.and.html?f=menu%385953D385916%385952Abrowseby%385953D385958%385952Asortby%385953D385952%385952Ace\\_id%385953D382489%385952Aot\\_id%385953D327906%385952Atrend%385953D384016%385952Amarker%385953D384178](https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/385954/kristine.frerichs.teclistamab.reduces.polyclonal.immunoglobulin.levels.and.html?f=menu%385953D385916%385952Abrowseby%385953D385958%385952Asortby%385953D385952%385952Ace_id%385953D382489%385952Aot_id%385953D327906%385952Atrend%385953D384016%385952Amarker%385953D384178).
10. Usmani SZ, Karlin L, Benboubker L, Nahi H, San-Miguel J, Trancucci D, et al. Durability of responses with biweekly dosing of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma achieving a clinical response in the majesTEC-1 study. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16\_suppl):8034-8034.
11. van de Donk NWCJ, Garfall AL, Benboubker L, Uttervall K, Groen K, Rosiñol L, et al. Evaluation of prophylactic tocilizumab (toci) for the reduction of cytokine release syndrome (CRS) to inform the management of patients (pts) treated with teclistamab in MajesTEC-1. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16\_suppl):8033-8033.

12. Riedhammer C, Bassermann F, Besemer B, Bewarder M, Brunner F, Carpinteiro A, et al. *Real-World Analysis of Teclistamab in 115 RRMM Patients from Germany*. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):3329-3329.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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))*. Vom 16. März 2023. 2023 [abgerufen am: 27.06.2023]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5905/2023-03-16\\_AM-RL-XII\\_Melphalanflufenamid\\_D-868\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5905/2023-03-16_AM-RL-XII_Melphalanflufenamid_D-868_BAnz.pdf).
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung. Auftrag: G22-01. Version: 1.0. Stand: 29.03.2022*. 2022 [abgerufen am: 13.12.2023]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5391/2022-01-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Idecabtagen\\_vicleucel-D-779.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5391/2022-01-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Idecabtagen_vicleucel-D-779.pdf).
15. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation TECVAYLI® Injektionslösung*. Stand: August 2023. 2023.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum 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) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie)*. 2022 [abgerufen am: 13.12.2023]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15\\_AM-RL-XII\\_Selpercatinib\\_D-832\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum 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). Ravulizumab (Neues Anwendungsgebiet: Neuromyelitisoptica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv)*. Vom 7. Dezember 2023. 2023 [abgerufen am: 15.12.2023]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10021/2023-12-07\\_AM-RL-XII\\_Ravulizumab\\_D-952\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10021/2023-12-07_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-952_TrG.pdf)

## 5.2 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	15.12.2023
Stellungnahme zu	Teclistamab (Tecvayli®)
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG, Grenzach Wyhlen</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.12.2023 wurde die Nutzenbewertung zu Teclistamab (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teclistamab - Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-Cluster-of-Differentiation 38(CD38)-Antikörper, Monotherapie) veröffentlicht (1). Die Roche Pharma AG vertreibt Arzneimittel mit hohem Stellenwert im deutschen Versorgungsalltag im Therapiegebiet der Hämatologie. Roche ist weiterhin bestrebt, wirksame innovative Therapien für Patienten mit malignen hämatologischen Neoplasien, einschließlich dem Multiplen Myelom, zu entwickeln. Daher nimmt Roche folgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiGs für Teclistamab.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in der GKV-Zielpopulation</u></p> <p>In der Dossierbewertung zu Teclistamab vom 01.12.2023 (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-Cluster-of-Differentiation 38(CD38)-Antikörper, Monotherapie) folgt das IQWiG der Einschätzung des pU, bezüglich der Angaben der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in der GKV-Zielpopulation (1) .</p> <p>Der pU folgt in seinen Annahmen für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Ciltacabtagen Autoleucel (im selben Anwendungsgebiet) aus dem Jahr 2023 (2). In der Nutzenbewertung des IQWiG wird angemerkt, dass die Angaben mit Unsicherheiten behaftet sind.</p> <p>Roche unterstützt das Vorgehen, diesen Berechnungen zu folgen und diese Angaben zu akzeptieren. Trotz gegebener Unsicherheiten</p>	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hinsichtlich neu zur Verfügung stehender Behandlungsoptionen beziehen sich die Schätzungen auf die bis dato beste zur Verfügung stehende Evidenz (3).	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Teclistamab nach § 35a SGB V.

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Teclistamab (multiples Myelom): Projekt: A23-91: DataCite; 21.11.2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Wirkstoff: Ciltacabtagene Autoleucel; 15.5.2023.
3. IQWiG. Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom): IQWiG-Berichte – Nr. 1320; 29.3.2022.

### 5.3 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	18.12.2023
Stellungnahme zu	Teclistamab
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 21. November 2023 von Teclistamab in der Indikation Multiples Myelom durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [Vorgangsnummer D-978] (1). Teclistamab 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 (2, 3).</p> <p>Aus Sicht des IQWiG liegen in der Bewertung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. (1)</p> <p>Nachfolgend wird von AbbVie zur <b>Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für das vorliegende Bewertungsverfahren Stellung genommen.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde für das Verfahren folgende ZVT definiert (4):</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bortezomib Monotherapie</li><li>- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin</li></ul>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>- Bortezomib + Dexamethason</li><li>- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason</li><li>- Carfilzomib + Dexamethason</li><li>- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</li><li>- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</li><li>- Daratumumab Monotherapie</li><li>- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason</li><li>- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</li><li>- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</li><li>- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason</li><li>- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason</li><li>- Lenalidomid + Dexamethason</li><li>- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason</li><li>- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason</li><li>- Pomalidomid + Dexamethason</li><li>- Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li><li>- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison</li><li>- Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li></ul>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>- Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li><li>- Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li><li>- Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li><li>- Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li><li>- Best-Supportive-Care</li></ul> <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p> <p><u>Position von AbbVie:</u></p> <p>In den letzten Jahren wurden vermehrt innovative Therapieoptionen mit neuen Wirkmechanismen in fortgeschrittenen Therapielinien des Multiplen Myeloms erforscht, von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen und zum Teil bereits vom G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB bewertet (5-16). Diese innovativen Therapien stellen derzeit vorwiegend therapeutische Behandlungsansätze für das fortgeschrittene, rezidierte und refraktäre multiple Myelom dar. Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Behandlungssituation sind bereits mit den derzeitigen drei Hauptwirkstoffklassen vorbehandelt: Immunmodulatorische Substanzen, Proteasom-Inhibitoren und gegen CD38 gerichtete Antikörpertherapien. Möglicherweise sprechen die Patientinnen und Patienten im Rahmen einer weiteren Therapielinie auf Wirkstoffe dieser Substanzklassen nicht oder nicht ausreichend an. Das gegenständliche Anwendungsgebiet von</p>	<p>Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits mindestens drei Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie Ansprechen und Verträglichkeit der vorangegangenen Myelomtherapie eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.</p> <p>Dabei geht bezüglich der rezidierten Erkrankungssituation aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten im ersten Rezidiv eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Teclistamab setzt für Patientinnen und Patienten eine Vorbehandlung mit den o.g. Hauptsubstanzklassen sowie eine Progression der Erkrankung unter der letzten Therapie voraus.</p> <p>Patientinnen und Patienten stehen weitere innovative Therapieoptionen für das gegenständliche Anwendungsgebiet zur Verfügung, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet wurden und in der Definition der ZVT des G-BA im gegenständlichen Verfahren nicht umfasst sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carfilzomib + Daratumumab und Dexamethason (17)</li> <li>- Isatuximab + Carfilzomib und Dexamethason (18)</li> <li>- Belantamab-Mafodotin (14)</li> <li>- Idecabtagen vicleucel (13)</li> <li>- Ciltacabtagen autoleucel (12)</li> <li>- Melphalanflufenamid (11)</li> <li>- Selinexor + Bortezomib und Dexamethason (19)</li> <li>- Selinexor + Dexamethason (10)</li> </ul> <p>Dagegen ist der klinische Stellenwert von klassischen Zytostatika für das vorliegende Anwendungsgebiet vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Verfügbarkeit innovativer, zielgerichteter und wirksamer Therapieoptionen unter Berücksichtigung aktueller internationaler Leitlinien als begrenzt anzusehen (20-22). Klassische Zytostatika entsprechen demzufolge nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und sind somit aus Sicht von AbbVie für die gegenständliche Bewertung nicht als ZVT zu betrachten.</p>	<p>angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass einem therapeutischen Vorteil der Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind. Für Patientinnen und Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte laut S3-Leitlinie geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie sinnvoll und möglich ist. Weiterhin liegt eine Empfehlung dahingehend vor, dass auch eine Therapie mit klassischen Zytostatika geprüft werden sollte.</p> <p>Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen in Bezug auf die Therapiesituation mit mindestens drei Vortherapien auf ein heterogenes Patientenkollektiv ab. Daraus folgt ebenfalls, dass für die Therapiesituation eine individuelle Therapie zu wählen ist, welche durch patientenbezogene Faktoren bestimmt wird, wobei auch hier den Vortherapien sowie dem Ansprechen auf diese eine gewichtige Rolle beigemessen wird. Sofern die Patientinnen und Patienten auf eine Therapie ein adäquates und langes Ansprechen zeigten, kann gemäß wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften grundsätzlich zudem eine Re-Therapie in Frage kommen. Auch können immunmodulierende Substanzen oder Proteasom-Inhibitoren in späteren Linien erneut eingesetzt werden, wobei präferenziell ein anderes Präparat dieser Substanzklassen zum Einsatz kommen sollte. Neben</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Des Weiteren entsprechen die nachfolgenden Glukokortikoidtherapien unter Berücksichtigung internationaler Leitlinien und Publikationen nicht dem aktuellen Stand der Versorgung und sollten daher aus Sicht von AbbVie ebenfalls für das gegenständliche Bewertungsverfahren nicht als ZVT betrachtet werden (20-22):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> <li>- Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> <li>- Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> </ul>	<p>Kombinationstherapien mit neuartigen Wirkstoffen wird seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ebenfalls auf klassische Zytostatika verwiesen.</p> <p>Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in Betracht.</p> <p>Für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zeigte sich in der Nutzenbewertung des G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Beschluss vom 4. November 2021). Gleiches gilt für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, wonach ein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 15. Juli 2021).</p> <p>Belantamab-Mafodotin verfügt über eine bedingte Zulassung als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</p> <p>Es liegt eine Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel der EMA vom Dezember 2023 vor, die bedingte Zulassung von Belantamab-Mafodotin nicht zu verlängern. Eine diesbezügliche Entscheidung der europäischen Kommission ist derzeit noch ausstehend.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mit Beschluss vom 5. Oktober 2023 stufte der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens des Orphan Drugs Belantamab-Mafodotin allein aufgrund des aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein.</p> <p>Belantamab-Mafodotin wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.</p> <p>Bei dem Wirkstoff Selinexor handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie (Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) sowie mindestens vier Vortherapien (Kombination mit Dexamethason). Sowohl für die Kombination von Selinexor mit Bortezomib und Dexamethason als auch für die Kombination von Selinexor mit Dexamethason wurde mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p> <p>Für die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) und Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) wurde jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche für beide</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieoptionen keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte.</p> <p>Melphalanflulenamid ist eine Therapieoption für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien. Für Melphalanflufenamid hat der G-BA mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Zusammenfassend kommen die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationstherapien Carmustin, Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, Belantamab-Mafodotin, Selinexor, Idecabtagen vicleucel, Ciltacabtagen autoleucel und Talquetamab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Teclistamab (multiples Myelom), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Projekt: A23-91, Version: 1.0, Stand: 21.11.2023, IQWiG-Berichte - Nr. 1675, DOI: 10.60584/A23-91. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6961/2023-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Teclistamab\\_D-978.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6961/2023-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Teclistamab_D-978.pdf). [Zugriffsdatum: 12.12.2023].
2. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Teclistamab (Tecvayli®), Janssen-Cilag GmbH, Modul 1, Zusammenfassung der Aussagen im Dossier, Stand: 31.08.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6957/2023\\_08\\_31\\_Modul1\\_Teclistamab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6957/2023_08_31_Modul1_Teclistamab.pdf). [Zugriffsdatum: 12.12.2023].
3. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation TECVAYLI® Injektionslösung, Stand der Information: August 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriffsdatum: 12.12.2023].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teclistamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien), 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/989/>. [Zugriffsdatum: 12.12.2023].
5. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Nexpovio, International non-proprietary name: selinexor, Procedure No. EMEA/H/C/005127/0000, 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nexpovio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nexpovio-epar-public-assessment-report_en.pdf). [Zugriffsdatum: 12.12.2023].
6. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Abecma, International non-proprietary name: idecabtagene vicleucel, Procedure No. EMEA/H/C/004662/0000, 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abecma-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abecma-epar-public-assessment-report_en.pdf). [Zugriffsdatum: 12.12.2023].
7. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Carvykti, International non-proprietary name: ciltacabtagene autoleucel, Procedure No. EMEA/H/C/005095/0000, 2022. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf). [Zugriffsdatum: 12.12.2023].
8. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Pepaxti, International non-proprietary name: melphalan flufenamide, Procedure No. EMEA/H/C/005681/0000, 2022. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf). [Zugriffsdatum: 12.12.2023].
9. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, BLENREP, International non-proprietary name: belantamab mafodotin, Procedure No. EMEA/H/C/004935/0000, 2020. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blenrep-epar-public-assessment-report\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blenrep-epar-public-assessment-report_en-0.pdf). [Zugriffsdatum: 12.12.2023].
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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), Selinexor (Multiples Myelom (nach mind. 4 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason)), vom 16. März 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9329/2023-03-16\\_AM-RL-XII\\_Selinexor\\_D-864\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9329/2023-03-16_AM-RL-XII_Selinexor_D-864_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 12.12.2023].

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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)), vom 16. März 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9335/2023-03-16\\_AM-RL-XII\\_Melphalanflufenamid\\_D-868\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9335/2023-03-16_AM-RL-XII_Melphalanflufenamid_D-868_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 12.12.2023].

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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), vom 17. August 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9716/2023-08-17\\_AM-RL-XII\\_Ciltacabtagen%20autoleucel\\_D-919\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9716/2023-08-17_AM-RL-XII_Ciltacabtagen%20autoleucel_D-919_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 12.12.2023].

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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), Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8579/2022-06-16\\_AM-RL-XII\\_Idecabtagen%20vicleucel\\_D-779\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8579/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucel_D-779_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 12.12.2023].

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7356/2021-03-04\\_AM-RL-XII\\_Belantamab-Mafodotin\\_D-582\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7356/2021-03-04_AM-RL-XII_Belantamab-Mafodotin_D-582_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 12.12.2023].

15. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Talvey, International non-proprietary name: talquetamab, Procedure No. EMEA/H/C/005864/0000, 2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf). [Zugriffsdatum: 12.12.2023].

16. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Tecvayli, International non-proprietary name: teclistamab, Procedure No. EMEA/H/C/005865/0000, 2022. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf). [Zugriffsdatum: 12.12.2023].

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason), vom 15. Juli 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/640/>. [Zugriffsdatum: 22.12.2023].

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Isatuximab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason), vom 4. November 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8002/2021-11-04\\_AM-RL-XII\\_Isatuximab\\_nAWG\\_D-676\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8002/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_nAWG_D-676_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 12.12.2023].

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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), Selinexor (Multiples Myelom (nach mind. 4 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason)). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9329/2023-03-16\\_AM-RL-XII\\_Selinexor\\_D-864\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9329/2023-03-16_AM-RL-XII_Selinexor_D-864_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 22.12.2023].
20. Dimopoulos MA, Moreau P, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021;32(3):309-22.
21. Mikhael J, Ismaila N, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(14):1228-63.
22. Moreau P, Kumar SK, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology*. 2021;22(3):e105-e18.

#### 5.4 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	19.12.2023
Stellungnahme zu	Teclistamab / Tecvayli®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Im Dossier werden ausschließlich Daten der 1-armigen Zulassungsstudie MajesTEC-1 präsentiert.</b></p> <p>Zur besseren Einordnung der Ergebnisse der Phase-I/II MajesTEC-1-Studie sollten Ergebnisse aus der prospektiven Studie LocoMMotion herangezogen werden.</p> <p>In dieser nicht-interventionellen Studie wurden Patient:innen mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom, die mit drei Krebstherapie-Klassen vorthera­piert waren, untersucht. 73,8 % der Patient:innen waren refraktär auf die drei Krebstherapie-Klassen und 92,7 % waren in letzter Linie refraktär. Zudem hatten 2,8 % der Patient:innen eine BCMA-Vorbehandlung. Die Patient:innen erreichten unter Standardbehandlung im klinischen Alltag eine Gesamtansprechr­ate (ORR) von 29,8 % und das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 4,6 Monate (1).</p> <p>Im Vergleich hierzu zeigte sich in der klinischen Zulassungsstudie MajesTEC-1 eine ORR von 63 % und ein PFS von 11,3 Monaten (2). Eine BCMA-Vorthera­pie schien Einfluss auf den Behandlungserfolg zu haben: Patient:innen ohne BCMA-Vorthera­pie profitierten stärker von einer Teclistamab Behandlung (Komplettes Ansprechen oder besser: 39,4 %) als mit BCMA vorthera­pierte Patient:innen (27,5 %).</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zur besseren Einordnung der Ergebnisse der Phase I/II-Studie MajesTEC-1 sollten die Ergebnisse der prospektiven Studie LocoMMotion herangezogen werden.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Teclistamab nach § 35a SGB V.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: -  Vorgeschlagene Änderung: -	

## Literaturverzeichnis

1. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V , et al. 2022. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 36(5): 1371-6. <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-022-01531-2>
2. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N , et al. 2022. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 387(6): 495-505. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2203478>

## 5.5 Stellungnahme Oncopeptides AB

Datum	19.12.2023
Stellungnahme zu	D-978, Teclistamab/Tecvayli
Stellungnahme von	<i>Oncopeptides AB</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Trotz einer Vielzahl an verfügbaren Therapieoptionen, einschließlich neuartiger CAR-T-Therapien, und dem Einsatz verschiedenster Wirkstoffklassen in frühen Therapielinien sowie im Krankheitsverlauf, ist das Multiple Myelom derzeit unheilbar. Die Patienten erleiden meist mehrere Rezidive und das MM zeigt sich aufgrund von Resistenzbildung zunehmend refraktär gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffklassen. Dieses äußert sich in einer sich mit jeder Therapielinie verkürzenden Remissionsdauer.</p> <p>Darüber hinaus führen unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Unverträglichkeiten dazu, dass das MM im Krankheitsverlauf immer schwerer zu behandeln ist. So sind Patienten mit multirefraktärem MM auf immer wieder neue Therapiealternativen angewiesen und die Anzahl der für den einzelnen Patienten in späterem Stadium noch zur Auswahl stehenden Therapieoptionen ist trotz der Breite der Therapielandschaft gering.</p> <p>Die Zielpopulation von Teclistamab umfasst bereits stark vortherafierte Patienten im fortgeschrittenen Stadium des MM mit dreiklassenrefraktärer Erkrankung, die multimorbide sind und eine hohe progressions- sowie therapiebedingte Krankheitslast aufweisen. Aufgrund ihrer komplexen, individuell sehr unterschiedlichen Symptomatik, den multiplen Komorbiditäten sowie intensiven Vortherafiere (einschließlich der daraus resultierenden Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten und Resistenzen) sind diese Patientenpopulation sowie auch ihr Therapieansprechen äußerst</p>	

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
heterogen. Die Auswahl der geeigneten Therapie ist durch den behandelnden Arzt daher patientenindividuell zu treffen.	Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1) Feststellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zVT „Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib Monotherapie</li> <li>• Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin</li> <li>• Bortezomib + Dexamethason</li> <li>• Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>• Carfilzomib + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab Monotherapie</li> <li>• Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</li> </ul>	

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</li> <li>• Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason</li> <li>• Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason</li> <li>• Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)</li> <li>• Melphalan Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison</li> <li>• Doxorubicin Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> <li>• Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> <li>• Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> </ul>	<p>Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits mindestens drei Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie Ansprechen und Verträglichkeit der vorangegangenen Myelomtherapie eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.</p> <p>Dabei geht bezüglich der rezidierten Erkrankungssituation aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten im ersten Rezidiv eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen</p>

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> <li>• Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> <li>• Best-Supportive-Care</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p> <p><u>Position der Oncopeptides AB</u></p> <p>Die Oncopeptides AB folgt der Feststellung des G-BA, dass eine patientenindividuelle Therapie die zVT im Anwendungsgebiet darstellt. Dabei sieht die Oncopeptides AB folgende Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen von der zVT umfasst (alphabetische Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin</li> <li>• Bortezomib + Dexamethason</li> <li>• Carfilzomib + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Idecabtagen vicleucel</li> </ul>	<p>(monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasom-inhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass einem therapeutischen Vorteil der Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind. Für Patientinnen und Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte laut S3-Leitlinie geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie sinnvoll und möglich ist. Weiterhin liegt eine Empfehlung dahingehend vor, dass auch eine Therapie mit klassischen Zytostatika geprüft werden sollte.</p> <p>Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen in Bezug auf die Therapiesituation mit mindestens drei Vortherapien auf ein heterogenes Patientenkollektiv ab. Daraus folgt ebenfalls, dass für die Therapiesituation eine individuelle Therapie zu wählen ist, welche durch patientenbezogene Faktoren bestimmt wird, wobei auch hier den Vortherapien sowie dem Ansprechen auf diese</p>

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Melphalanflufenamid + Dexamethason</li> <li>• Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason</li> <li>• Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason</li> <li>• Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Selinexor + Bortezomib + Dexamethason</li> <li>• Selinexor + Dexamethason</li> </ul> <p>Wenngleich die Auswahl an wirksamen und gut verträglichen Therapien für den einzelnen Patienten aufgrund der komplexen individuellen Symptomatik, der Multirefraktärität, von Arzneimittelresistenzen und Unverträglichkeiten gering ist, besteht für Patienten mit dreiklassenrefraktärer Erkrankung gemäß Zulassung und basierend auf den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien grundlegend ein breites Spektrum an neuen Therapieoptionen. Dieses ist auch in der Liste der Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen repräsentiert, welche aus Sicht der Oncopeptides AB von einer patientenindividuellen Therapie im Rahmen der zVT umfasst sind.</p> <p>Daher haben unspezifisch wirkende Arzneimittel, wie Cortison-Präparate und klassische Zytostatika, im heutigen Versorgungsalltag</p>	<p>eine gewichtige Rolle beigelegt wird. Sofern die Patientinnen und Patienten auf eine Therapie ein adäquates und langes Ansprechen zeigten, kann gemäß wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften grundsätzlich zudem eine Re-Therapie in Frage kommen. Auch können immunmodulierende Substanzen oder Proteasom-Inhibitoren in späteren Linien erneut eingesetzt werden, wobei präferenziell ein anderes Präparat dieser Substanzklassen zum Einsatz kommen sollte. Neben Kombinationstherapien mit neuartigen Wirkstoffen wird seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ebenfalls auf klassische Zytostatika verwiesen.</p> <p>Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in Betracht.</p> <p>Für die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) und Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) wurde jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche für beide Therapieoptionen keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte.</p>

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Anwendungsgebiet einen geringen Stellenwert und werden erst in späteren Therapielinien eingesetzt. Sie werden daher nicht als Teil der zVT im Anwendungsgebiet erachtet.</p> <p>Zudem ist nach Einschätzung der Oncopeptides AB Best Supportive Care (BSC) als ausschließliche Behandlung nicht von der zVT im Anwendungsgebiet von Teclistamab umfasst, da die Patienten in der Zielpopulation trotz fortgeschrittenem Erkrankungsstadium noch für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind und einen ausgeprägten Therapiewunsch aufweisen.</p> <p>Gemäß S3-Leitlinie der AWMF ist BSC nur bei „Abkehr vom Wunsch einer myelomspezifischen Therapie“ ab der vierten Linie zu erwägen, in den Empfehlungen der DGHO ist BSC nicht enthalten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aufnahme der Wirkstoffe Idecaptagen Vicleucel, Melphalanflufenamid und Selinexor in seinen zugelassenen Kombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	<p>Melphalanflufenamid ist eine Therapieoption für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien. Für Melphalanflufenamid hat der G-BA mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Bei dem Wirkstoff Selinexor handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie (Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) sowie mindestens vier Vortherapien (Kombination mit Dexamethason). Sowohl für die Kombination von Selinexor mit Bortezomib und Dexamethason als auch für die Kombination von Selinexor mit Dexamethason wurde mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p> <p>Die Wirkstoffe Selinexor, Idecaptagen vicleucel und Melphalanflufenamid kommen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p>

Stellungnehmer: Oncopeptides AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

## 5.6 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	19.12.2023
Stellungnahme zu	Teclistamab / Tecvayli®
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Pfizer Pharma GmbH möchte zu der am 01. Dezember 2023 veröffentlichten Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Teclistamab Stellung nehmen:</p> <p><b>Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt</b></p> <p>Ein zentrales Therapieziel in der Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms ist die Stabilisierung der Erkrankung sowie die Kontrolle des Tumors und der Erhalt des aktuellen Gesundheitszustandes, indem die Krankheitsprogression verzögert wird (3–5). Auch wenn das PFS anhand von objektiven Verfahren über Laborparameter und teils Bildgebung bewertet wird, ist das PFS aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen für die Patient:innen relevant (6). Die Erhebung des Krankheitsprogresses anhand von Laborparametern und teils bildgebenden Verfahren macht deutlich, dass ein Progress nicht immer durch die Patient:innen selbst spürbar oder erfahrbar ist. PFS ist somit ein Beispiel dafür, dass die Patientenrelevanz nicht allein an der direkten Wahrnehmbarkeit oder Erfahrbarkeit eines Endpunkts für die betroffenen Patient:innen festgemacht werden darf. Als Parameter des Ansprechens ist das PFS nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und</p>	

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenrelevante Bedeutung (5). Das PFS bildet zum einen die Dauer der Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab. Zum anderen gibt es Aufschluss über das Anhalten einer Remission bzw. Stabilisierung und letztendlich über das Fortschreiten der Erkrankung. Das Ansprechen hat zudem Einfluss auf Therapieentscheidungen, die dem Befund nachfolgen (5). Diese Konsequenzen betreffen die Patient:innen unmittelbar.</p> <p>Eine Krankheitsprogression stellt weiterhin einen prognostischen Faktor für das OS und eine Verschlechterung der Lebensqualität dar (7–10). Eine länger anhaltende Remission führte dagegen eher zur Verbesserung der Lebensqualität (10). Eine frühzeitige Erkennung der Veränderung des Tumors bzw. der Progression, noch vor dem Auftreten von Symptomen, ist daher von großer Bedeutung für eine patientengerechte Behandlung bei einer bösartigen und in hohem Maße heterogenen Erkrankung, die bei den meisten Patient:innen zum Tode führt (3, 5, 11, 12). Auch Patient:innen mit symptomatischem multiplen Myelom, die sich nach erfolgreicher Therapie in partieller oder kompletter Remission befinden, werden im deutschen Versorgungskontext mit dem Zweck im Verlauf kontrolliert, rechtzeitig ein Rezidiv zu erkennen und dessen Behandlung zu veranlassen, bevor klinische Komplikationen eintreten (5). Das PFS wird von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien in der Indikation multiples Myelom, sowie generell in der Onkologie, als bevorzugter und patientenrelevanter Endpunkt erachtet (1, 2, 3, 5).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Aus den oben genannten Gründen sollte das PFS als patientenrelevanter Endpunkt in der Bewertung zu Teclistamab anerkannt werden.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Teclistamab nach § 35a SGB V.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2019. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf). [Zugriff am: 10.07.2023].
2. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 10.07.2023].
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Multiples Myelom: Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html#head-disclosure-conflicts>. [Zugriff am: 11.08.2023].
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS): Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-gammopathie-unklarer-signifikanz-mgus/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 09.05.2023].
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik: Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. 2022. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom\\_2022-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf). [Zugriff am: 06.12.2023].
6. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. S. 11-29, in: Goerling U. (Hrsg.), Psycho-Oncology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
7. Agarwal A, Chow E, Bhutani M, Voorhees PM, Friend R, Usmani SZ. Practical Considerations in Managing Relapsed Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017 Feb;17(2):69-77. doi: 10.1016/j.clml.2016.11.010. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27986429.
8. Dimopoulos MA, Orłowski RZ, Facon T, Sonneveld P, Anderson KC, Beksac M, Benboubker L, Roddie H, Potamianou A, Couturier C, Feng H, Ataman O, van de Velde H, Richardson PG. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. Haematologica. 2015 Jan;100(1):100-6.
9. Félix J, Aragão F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, Rodrigues R, Rijo JF. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC Cancer. 2013 Mar 16;13:122.
10. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger WI, Mateos MV, Ben-Yehuda D, Kukreti V, Zojwalla N, Tonda ME, Yang X, Xing B, Moreau P, Palumbo A; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015 Jan 8;372(2):142-52.

11. American Cancer Society. Multiple Myeloma. 2018. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/types/multiple-myeloma/about/what-is-multiple-myeloma.html>. [Zugriff am: 08.05.2023].
12. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3):17046. doi:10.1038/nrdp.2017.46.

## 5.7 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	19.12.2023
Stellungnahme zu	Teclistamab/Tecvayli
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.12.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Teclistamab (Handelsname: TECVAYLI®)</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenem Arzneimittel zur Behandlung des Multiplen Myeloms im Markt (Wirkstoff Belantamab-Mafodotin) nimmt GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Hintergrund:</b></p> <p>Teclistamab ist zugelassen 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.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von einer Vielzahl an Therapieoptionen fest.</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Nutzenbewertung wird die 1-armige zulassungsbegründete Studie MajesTEC-1 vorgelegt. Aufgrund des Studiendesigns kann die vorgelegte MajesTEC-1 keinen geeigneten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Ableitung eines Zusatznutzens zeigen.</p> <p>Daher kommt das IQWiG in Übereinstimmung mit dem pharmazeutischen Unternehmer zu dem Entschluss, dass sich aus den genannten Aspekten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Teclistamab ergibt.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)</b></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl zahlreicher Substanzen, festgelegt.</p> <p>Hierbei handelt es sich sowohl um innovative Kombinationen als auch generische Substanzen, die nach Erhalt von mindestens 3 Therapien Anwendung finden können.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer folgt der Benennung der zVT grundsätzlich, ergänzt diese allerdings noch um Vincristin und Dexamethason als Monotherapien und nicht als Kombinationen mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln.</p> <p>Dieser Position folgt GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG analog dem G-BA nicht, da es sich hierbei um Zytostatika als Monotherapie handelt, die auch für Patienten in späteren Therapielinien nicht mehr dem Versorgungsstandard entsprechen.</p>	<p>Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits mindestens drei Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie Ansprechen und Verträglichkeit der vorangegangenen Myelomtherapie eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.</p> <p>Dabei geht bezüglich der rezidierten Erkrankungssituation aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten im ersten Rezidiv eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt sollte evaluiert werden, ob nach wie vor „klassische“ Chemotherapeutika (Monotherapie) als zVT für Patienten mit &gt;3. Rezidiv gelistet werden können, da auch in der S3-Leitlinie mit starkem Konsens darauf verwiesen wird, z.B. Doxorubicin in Kombination mit neuen Substanzen einzusetzen (<sup>1</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022)</p> <p>Aus Studien ist ersichtlich, dass Chemotherapeutika bei stark vorbehandelten mit aggressiver Krankheitsdynamik erwogen werden können, dies allerdings im Hinblick auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis in den Kontext gebracht und im besten Fall auf innovative Therapien gesetzt werden sollte (<sup>1</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).</p> <p>Entsprechend der S3 Leitlinie sollte auch für Patienten mit &gt;3. Rezidiv geprüft werden, ob eine moderne Triplet-Therapie nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist, da inzwischen neue und effektive Dreifachkombinationen zugelassen sind (<sup>1</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).</p> <p>In mehreren randomisierten Studien und Meta-Analysen zeigten Triplet-Therapien höhere Ansprechraten, ein längeres rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben gegenüber Duplet-Therapien (<sup>1</sup>Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).</p> <p>Des Weiteren können auch CAR-T-Zell Therapien bei Patienten mit &gt;3. Rezidiv erwogen werden. Diese spiegeln sich trotz der hohen Innovationsleistung und Wirksamkeit noch nicht in den, vom G-BA definierten Vergleichstherapien wider.</p>	<p>individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass einem therapeutischen Vorteil der Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind. Für Patientinnen und Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte laut S3-Leitlinie geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie sinnvoll und möglich ist. Weiterhin liegt eine Empfehlung dahingehend vor, dass auch eine Therapie mit klassischen Zytostatika geprüft werden sollte.</p> <p>Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen in Bezug auf die Therapiesituation mit mindestens drei Vortherapien auf ein heterogenes Patientenkollektiv ab. Daraus folgt ebenfalls, dass für die Therapiesituation eine individuelle Therapie zu wählen ist, welche durch patientenbezogene Faktoren bestimmt wird, wobei auch hier den Vortherapien sowie dem Ansprechen auf diese eine gewichtige Rolle beigemessen wird. Sofern die Patientinnen und Patienten auf eine Therapie ein adäquates und langes Ansprechen zeigten, kann gemäß wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften grundsätzlich zudem eine Re-Therapie in Frage kommen. Auch können immunmodulierende Substanzen oder Proteasom-Inhibitoren in späteren Linien erneut eingesetzt werden, wobei präferenziell ein anderes Präparat dieser Substanzklassen zum Einsatz kommen sollte. Neben Kombinationstherapien mit neuartigen Wirkstoffen wird seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ebenfalls auf klassische Zytostatika verwiesen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da der G-BA mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine medizinische Einzelfallentscheidungen abdeckt, plädiert GSK daher die zVT auf Basis der neusten Evidenz (gem. 5. Kapitel §6 Absatz 3 VerfO G-BA zVT Kriterien) bzw. dem Trend hingehend zu Triplet-Therapien/CAR-T anzupassen und Chemotherapeutika auch im Sinne der hohen Toxizität und damit verbundener eingeschränkter Lebensqualität aus dem zVT-Korb zu entfernen.</p>	<p>Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in Betracht.</p> <p>Für die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) und Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) wurde jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche für beide Therapieoptionen keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte.</p> <p>Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel kommen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

### **(Literaturverzeichnis**

1. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom 2022 13.01.2023. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/>.

## 5.8 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	20.12.2023
Stellungnahme zu	Teclistamab/Tecvayli® Vorgangsnummer 2023-09-01-D-978
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA (BMS)</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Anwendungsgebiet, auf das sich das Nutzenbewertungsverfahren 2023-09-01-D-978 bezieht, ist Teclistamab (Tecvayli®) indiziert zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patient:innen, 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<sup>1,2</sup>. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Teclistamab erfolgte am 01.12.2023 die Veröffentlichung der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)<sup>2</sup>.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt in seinem Dossier Ergebnisse aus der einarmigen, offenen und multizentrischen Phase-I/II-Studie MajesTEC-1 vor.<sup>3</sup> Das IQWiG berücksichtigt diese Daten in seiner Nutzenbewertung nicht.<sup>2</sup></p> <p>Mit Lenalidomid (Revlimid®), Pomalidomid (Imnovid®), Elotuzumab (Empliciti®) und Idecabtagen vicleucel (Abecma®) vertreibt BMS mehrere relevante Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet des Multiplen Myeloms. Da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie des Multiplen Myeloms von allgemeiner Bedeutung sind, möchte BMS die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Teclistamab Stellung zu nehmen.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I-14	<p><b>Bestverfügbare Evidenz – einarmige Studie</b></p> <p><b>Anmerkung von BMS:</b></p> <p>Das IQWiG sieht die vom pU vorgelegte einarmige Studie MajesTEC-1 als ungeeignet an, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten. Als Begründung hierfür führt das IQWiG an, dass „die Studie MajesTEC-1 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ermöglicht“.² Insgesamt lägen somit keine verwertbaren Daten für einen Zusatznutzen vor.²</p> <p>Teclistamab hat von der EMA eine "bedingte Zulassung" erhalten.¹ Im Anwendungsgebiet des multiplen Myeloms besteht trotz immer neuer Behandlungsmöglichkeiten nach wie vor ein hoher Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapien, da die Erkrankung in der Regel wieder auftritt und nicht heilbar ist. Das Fortschreiten der Erkrankung geht mit einer extrem schlechten Prognose; d. h. mit einer verminderten Ansprechrate, einer kürzeren Ansprechdauer und einem kurzen Überleben einher.⁴,⁵,⁶</p> <p>Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegten Evidenz handelt es sich um die zulassungsrelevante Studie.</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Stellungnahme BMS:</b>  Aus Sicht von BMS handelt es sich bei der vorgelegten Evidenz um die derzeit bestverfügbare Evidenz, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, des bestehenden medizinischen Bedarfs Berücksichtigung finden sollte. <sup>1,3</sup>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Teclistamab nach § 35a SGB V.

## Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tecvayli-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tecvayli-epar-medicine-overview_en.pdf) , online abgerufen am 19.12.2023
- <sup>2</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6961/2023-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Teclistamab\\_D-978.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6961/2023-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Teclistamab_D-978.pdf) , online abgerufen am 19.12.2023
- <sup>3</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6960/2023\\_08\\_31\\_Modul4A\\_Teclistamab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6960/2023_08_31_Modul4A_Teclistamab.pdf) , online abgerufen am 19.12.2023
- <sup>4</sup> Agarwal A., Chow E., Bhutani M. et al. 2017. Practical Considerations in Managing Relapsed Multiple Myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 17 (2), S. 69–77.
- <sup>5</sup> Dimopoulos M. A., Orłowski R. Z., Facon T. et al. 2015a. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 100 (1), S. 100–106.
- <sup>6</sup> Yong K., Delforge M., Driessen C. et al. 2016. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *British journal of haematology* 175 (2), S. 252–264.

## 5.9 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	Stand: 22. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Teclistamab (multiples Myelom), Nr. 1675, A23-91, Version 1.0, Stand: 21.11.2023
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Teclistamab wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</p> <p>Teclistamab ist ein bispezifischer IgG4-PAA-Antikörper („full size“), der auf den CD3-Rezeptor auf der Oberfläche von T-Zellen und auf das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) abzielt, das auf der Oberfläche von Zellen der B-Zellreihe des malignen multiplen Myeloms sowie von B- und Plasmazellen im Spätstadium exprimiert wird. Mit seinen dualen Bindungsstellen ist Teclistamab in der Lage, CD3+-T-Zellen in die Nähe von BCMA+-Zellen zu bringen, wodurch es zu einer Aktivierung der T-Zellen und der anschließenden Lyse und dem Tod der BCMA+-Zellen kommt. Ausgelöst wird dies durch sezerniertes Perforin und verschiedene Granzyme (Enzyme aus der Gruppe der Serinproteasen), die in den sekretorischen Vesikeln der zytotoxischen T-Zellen gespeichert sind. Dieser Effekt tritt unabhängig auf von der Spezifität der T-Zell-Rezeptoren oder der Abhängigkeit von Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) der Klasse 1 auf der Oberfläche der Antigen-präsentierenden Zellen.</p> <p>Innerhalb des ersten Behandlungsmonats wurden eine Aktivierung der T-Zellen, eine Umverteilung der T-Zellen, eine Verringerung der B-Zellen und eine Induktion von Zytokinen im Serum beobachtet.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Innerhalb eines Monats nach der Behandlung mit Teclistamab war bei der Mehrheit der Responder eine Verringerung des löslichen BCMA festzustellen. Bei Patienten, die stärker auf Teclistamab ansprachen, wurde eine stärkere Verringerung des löslichen BCMA beobachtet (1).	Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Teclistamab</p> <table border="1" data-bbox="327 667 1205 1361"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 667 645 707">Indikation</th> <th data-bbox="645 667 1205 707">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 707 645 1361">Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</td> <td data-bbox="645 707 1205 1361">                     eine patientenindividuelle Therapie<sup>b,c,d</sup> unter Auswahl von:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib Monotherapie</li> <li>• Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin</li> <li>• Bortezomib + Dexamethason</li> <li>• Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>• Carfilzomib + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab Monotherapie</li> <li>• Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason</li> <li>• Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason</li> <li>• Pomalidomid + Dexamethason</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	eine patientenindividuelle Therapie <sup>b,c,d</sup> unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib Monotherapie</li> <li>• Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin</li> <li>• Bortezomib + Dexamethason</li> <li>• Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>• Carfilzomib + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab Monotherapie</li> <li>• Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason</li> <li>• Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason</li> <li>• Pomalidomid + Dexamethason</li> </ul>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>				
Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	eine patientenindividuelle Therapie <sup>b,c,d</sup> unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib Monotherapie</li> <li>• Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin</li> <li>• Bortezomib + Dexamethason</li> <li>• Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>• Carfilzomib + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</li> <li>• Daratumumab Monotherapie</li> <li>• Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason</li> <li>• Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Lenalidomid + Dexamethason</li> <li>• Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason</li> <li>• Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason</li> <li>• Pomalidomid + Dexamethason</li> </ul>				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> <li>• Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison</li> <li>• Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> <li>• Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> <li>• Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> <li>• Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> <li>• Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln</li> <li>• Best Supportive Care<sup>e</sup></li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens</p> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).  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 ZVT 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.  CD: Cluster of Differentiation</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die Festlegung der ZVT entspricht den aktuell in der Versorgung angestrebten Therapiestandards bzw. den Leitlinien (2, 3). Sie ist aber nur teilweise relevant. Von einem großen Teil der angegebenen Therapieregime ist für die avisierte Patientenpopulation kein relevanter Nutzen zu erwarten.</p> <p>In den vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Studien wurde die ZVT nicht angemessen umgesetzt. Vergleichende Studien liegen nicht vor. Dies erschwert die Übertragbarkeit der Ergebnisse erheblich.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b><u>Studie</u></b></p> <p><b>Studienpopulation</b></p> <p>Als bestverfügbare Evidenz für Teclistamab schließt der pU die zulassungsbegründende Studie MajesTEC-1 (4, 5) in seine Nutzenbewertung ein, leitet aus dieser allerdings keinen Zusatznutzen für Teclistamab ab.</p> <p>Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine laufende einarmige Studie mit Teclistamab.</p> <p>In diese Phase-1/2-Studie wurden Patienten aufgenommen, die ein rezidiertes oder refraktäres multiples Myelom nach mindestens drei Therapielinien hatten, einschließlich einer Dreifachbehandlung mit einem immunmodulatorischen Arzneimittel, einem Proteasominhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper. Die Patienten erhielten eine wöchentliche subkutane Injektion von Teclistamab (in einer Dosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht [KG]), nachdem sie zuvor</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dosen von 0,06 mg/kg KG und 0,3 mg/kg KG erhalten hatten. Der primäre Endpunkt war das Gesamtansprechen (ORR) (partielles Ansprechen oder besser).</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die in der einzig relevanten Studie beschriebene Patientenpopulation hat eine höhere Exposition gegenüber anderen Wirkstoffen (70 % Penta-Drug, 89 % refraktär auf vorangegangene Linie) als in der Definition für die Zulassung (Exposition gegen drei Wirkstoffklassen) angegeben.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p><b>Nutzen</b></p> <p>Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,1 Monaten lag die Ansprechrate bei 63,0 %, wobei 65 Patienten (39,4 %) ein komplettes Ansprechen oder besser erreichten. Insgesamt 44 Patienten (26,7 %) wiesen keine minimale Resterkrankung (MRD) auf; die MRD-Negativitätsrate unter den Patienten mit vollständigem oder besserem Ansprechen betrug 46 %. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 18,4 Monate (95 % Konfidenzintervall [CI] 14,9 bis nicht abschätzbar). Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens betrug 11,3 Monate (95 % CI 8,8–17,1).</p> <p><b><u>Bewertung der AkdÄ</u></b></p> <p>Die vorgelegten Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit, auch bei stark vorbehandelten Patienten (insbesondere hohe Remissionsraten für ORR, aber auch für „complete response“ (CR) und „stringent complete response“ (sCR) (4, 5).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Schaden</b></p> <p>Häufige unerwünschte Ereignisse waren das Zytokinfreisetzungssyndrom (bei 72,1 % der Patienten; Grad 3 0,6 %; kein Grad 4), Neutropenie (bei 70,9 %; Grad 3 oder 4 64,2 %), Anämie (bei 52,1 %; Grad 3 oder 4 37,0 %) und Thrombozytopenie (bei 40,0 %; Grad 3 oder 4 21,2 %). Infektionen waren häufig (bei 76,4 %; Grad 3 oder 4 44,8 %). Neurotoxische Ereignisse traten bei 24 Patienten (14,5 %) auf, darunter Immun-Effektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom bei fünf Patienten (3,0 %; alle Grad 1 oder 2).</p> <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Die Toxizität von Teclistamab ist erheblich, die behandlungsbedingte Mortalität ist sehr hoch: Im Modul 4A des Dossiers des pU (S. 60 und 568) werden für die nicht BCMA(B-cell maturation antigen)-vortherapierte Kohorte von 165 Patienten 27 (16,1 %) behandlungsbedingte Todesfälle berichtet, von denen 15 (9,1 %) Infektionen zuzuordnen sind. Für die BCMA-vortherapierte Kohorte von 40 Patienten werden 8 (20 %) behandlungsbedingte Todesfälle berichtet.</p> <p>Die Angaben im Assessment Report der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (4) (S. 95) sind für die „treatment emergent mortality“ in der nicht BCMA-vorbehandelten Kohorte gleich: Grad-5-Toxizität: 27/165 (16,4 %). Für die BCMA-vorbehandelte Kohorte wird hier eine geringere Grad-5-Toxizität angegeben: 4/53 (7,5 %).</p> <p>In der Publikation von Moreau et al. (5) sind die Angaben zur nicht BCMA-vorbehandelten Kohorte (165 Patienten) bezüglich der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behandlungsbedingten Mortalität nicht korrekt: Hier werden 19 (11,5 %) letale unerwünschte Ereignisse (UE) berichtet, von denen werden nur fünf (3 %) auf Teclistamab zurückgeführt. 14 weitere letale UE (zehn COVID-Infektionen, zwei Pneumonien, ein hypovolämischer Schock, eine intraabdominelle Blutung) werden hingegen nicht auf die Therapie mit Teclistamab bezogen.</p> <p>Auch wenn bereits durch das Myelom eine Immunsuppression besteht, ist diese Zuordnung nicht nachvollziehbar. Die Angaben zur Therapiemortalität im Modul 4A des pU und im Assessment Report der EMA von Teclistamab sind um ein Mehrfaches höher.</p> <p><b>Nutzen-Schaden-Verhältnis</b></p> <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Insbesondere für die sehr stark vorbehandelten Patienten („penta-drug exposed“) bietet sich mit Teclistamab eine Therapieoption an, mit der teilweise nochmals eine Remission und somit vermutlich eine Lebensverlängerung erreicht werden können.</p> <p>Dem stehen jedoch eine nicht unerhebliche Toxizität und ein erhöhtes Infektionsrisiko entgegen. Angesichts der Toxizität wurde eine zeitliche Begrenzung der Therapie angeregt (6). Von der EMA wurde im August 2023 für Patienten mit einer CR oder sCR über mindestens sechs Monate eine Reduktion der Behandlungsfrequenz auf eine zweiwöchentliche Applikation autorisiert. Eine zeitliche Begrenzung ist derzeit jedoch nicht vorgesehen (7).</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten für eine ausreichende Nutzen-Schaden-Bewertung unzureichend. Es ist keine Bewertung für die Patienten möglich, die vergleichsweise wenige Therapien zuvor</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erhalten haben und die Einschlusskriterien nur knapp erfüllen (nicht „penta-drug exposed“ Rezidiv, aber nicht refraktär auf vorletzte Linie).	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
IQWiG Dossier- bewertung S. I.15–I.17	<p><b><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></b></p> <p><b>Bewertung des IQWiG</b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Teclistamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, liegen im Vergleich zur ZVT keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Teclistamab gegenüber der ZVT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an.</p> <p>Anhand der vorgelegten Daten lässt sich keine valide Bewertung des Zusatznutzens von Teclistamab vornehmen. Die bisher vorgelegten Studienergebnisse deuten aber auf eine hohe Wirksamkeit von Teclistamab hin.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Die AkdÄ sieht für Teclistamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und</p>	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Teclistamab liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie MajesTEC-1 vor. Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie MajesTEC-1 sind für die

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, im Vergleich zur ZVT einen Zusatznutzen als nicht belegt an.	Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher ist ein Zusatznutzen von Teclistamab als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, nicht belegt.

## Literatur

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation "Tecvayli® Injektionslösung". Stand: August; 2023.
2. Callander NS, Baljevic M, Adekola K, Anderson LD, Campagnaro E, Castillo JJ et al. NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. J Natl Compr Canc Netw 2022; 20(1):8–19. doi: 10.6004/jnccn.2022.0002.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom; Version 1.0, AWMF-Registernummer: 018/035OL; Februar 2022. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom\\_2022-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf).
4. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Tecvayli® (Teclistamab) – Assessment Report: EMA/789141/2022, Procedure No. EMEA/H/C/005865/0000; 21.7.2022. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf).
5. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. The New England journal of medicine 2022; 387(6):495–505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478.
6. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2022; 387(18):1721–3. doi: 10.1056/NEJMc2211969.
7. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Tecvayli® (Teclistamab) – Produktinformation; 21.7.2022. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_de.pdf).

### 5.10 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2023
Stellungnahme zu	Teclistamab (Tecvayli)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2023 eine Nutzenbewertung zu Teclistamab (Tecvayli) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Teclistamab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen Anti-CD38-Antikörper und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von zahlreichen Therapieoptionen fest. Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine verwertbare Studie vorgelegt wurde. Ein Zusatznutzen wurde vom pharmazeutischen Unternehmen nicht beansprucht.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Teclistamab nach § 35a SGB V.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

### 5.11 Stellungnahme Prof. Dr. Christof Scheid, GMMG Studiengruppe

Datum	21.12.2023
Stellungnahme zu	Teclistamab/Tecvayli
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Christof Scheid, GMMG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Scheid, GMMG Studiengruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Teclistamab zeigt bei stark vorbehandelten Myelompatienten mit mindestens 3 Vortherapien und Vorbehandlung mit einem Proteasomenhemmer, einem IMiD und einem CD38-Antikörper ein Gesamtansprechen von 63%, mit einem hohen Anteil von kompletten Remissionen (39,4%) und sogar MRD-negative Remissionen (26,7%). Dieses tiefe Ansprechen übersetzte sich auch in eine entsprechend lange mediane Ansprechdauer von 18,4 Monaten und ein medianes Progressions-freies Überleben von 11,3 Monaten (1). Keine der zitierten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) haben eine auch nur annähernd vergleichbare Wirksamkeit gezeigt und das, obwohl die Patienten in den dazugehörigen Zulassungsstudien deutlich weniger vorbehandelt waren. So hat z.B. keine der Studien Patienten mit einer CD38-Antikörper-Vorbehandlung eingeschlossen, zumal diese in vielen Fällen noch gar nicht verfügbar war.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Die sehr eingeschränkte Wirksamkeit der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in der zu diskutierenden Patientengruppe mit 3-fach Therapieexposition kann gut am Beispiel der KarMMa-3 Studie (2) abgelesen werden, in der im Standardarm eine Auswahl von 5 Therapieregime verwendet wurde, die alle auch in der ZVT-Liste enthalten sind (Carfilzomib+Dexamethason, Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason, Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason, Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason, Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason).</p>	

Stellungnehmer: Prof. Scheid, GMMG Studiengruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die KarMMa-3 Studie hat Patienten mit 2-4 Vortherapien eingeschlossen, die mindestens mit einem Proteasomenhemmer, einem IMiD und einem CD38-Antikörper vorbehandelt waren. Die Ansprechrate im Standardarm lag bei 42% mit 5% kompletten Remissionen und einer medianen Ansprechdauer von 9,7 Monaten. Das mediane Progressionsfreie Überleben lag bei 4,4 Monaten. Zum Vergleich: In der APOLLO-Studie (3) zeigte das am häufigsten verwendete Standardregime aus Daratumumab+Pomalidomid+Dexamethason bei Patienten mit weniger Vorbehandlung (median 2 Vortherapien, kein CD38-Antikörper) ein Gesamtansprechen von 69%, eine komplette Remission bei 25%. Die mediane Ansprechdauer war bei einer Nachbeobachtung von 16,9 Monaten noch nicht erreicht, das mediane Progressions-freie Überleben betrug 12,4 Monate.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Teclistamab nach § 35a SGB V.</p>
<p>Anhand dieser Daten ergibt sich zweifelsfrei, dass Teclistamab in der getesteten Patientenpopulation mit dreifacher Vorbehandlung erheblich besser wirksam ist als die wirksamsten aufgeführten ZVTs. Die Unterschiede sind derartig gravierend, dass die Grundannahme der Gleichwertigkeit für eine etwaige randomisierte Studie angezweifelt werden müsste und damit diese sehr wahrscheinlich nicht genehmigungsfähig wäre. Wie kann aber dann ein hoch wirksames Medikament wie Teclistamab einen Zusatznutzen belegen, wenn sich ein randomisierter Vergleich in der aktuellen Datenlage eigentlich verbietet? Eine Anpassung der Methodik der Nutzenbewertung erscheint hier dringend notwendig.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Teclistamab nach § 35a SGB V.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

### **1) Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma**

P. Moreau, A. L. Garfall, N. van de Donk, H. Nahi, J. F. San-Miguel, A. Oriol, et al.

N Engl J Med 2022 Vol. 387 Issue 6 Pages 495-505

Accession Number: 35661166 PMCID: PMC10587778 DOI: 10.1056/NEJMoa2203478

### **2) Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma**

P. Rodriguez-Otero, S. Ailawadhi, B. Arnulf, K. Patel, M. Cavo, A. K. Nooka, et al.

N Engl J Med 2023 Vol. 388 Issue 11 Pages 1002-1014

Accession Number: 36762851 DOI: 10.1056/NEJMoa2213614

### **3) Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial**

M. A. Dimopoulos, E. Terpos, M. Boccadoro, S. Delimpasi, M. Beksac, E. Katodritou, et al.

The Lancet Oncology 2021 Vol. 22 Issue 6 Pages 801-812

DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5

## 5.12 Stellungnahme der DGHO, DGMM, GMMG

Datum	22. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Teclistamab
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Teclistamab (Tecvayli®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Multiplen Myelom und das erste Verfahren zu diesem bispezifischen Antikörper. Es ist zugelassen als Monotherapie für Patientinnen und Patienten (Pat.), die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde der Bericht vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="165 847 1368 1050"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Teclistamab handelt es sich um einen bispezifischen Antikörper mit gegen B-cell maturation antigen (BCMA) und CD3 gerichteter Spezifität.</li> <li>• Aufgrund des Orphan-Drug-Status wird vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Standard ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Allgemeinzustandes und relevanter Komorbiditäten.</li> </ul>	G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	nicht belegt	-	-	-	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	-	nicht belegt	-	-	-														

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische Phase I/II-Studie MajesTEC-1 mit 165 Pat.</li> <li>• Teclistamab führte zu einer Ansprechrate von 63%, die Mehrheit erreichte eine stringente komplette Remission. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 11,3 Monaten, der Median der Gesamtüberlebenszeit bei 18,3 Monaten.</li> <li>• Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 94,5% der Pat. auf. Im Vordergrund stand die hämatologische Toxizität. Ein Cytokine-Release-Syndrom aller Schweregrade trat 72,1% der Pat. auf, ein ICANS bei 14,5%. 12 Pat. der Zulassungsstudie starben an COVID-19.</li> <li>• Die hohe Rate schwerer Infektionen, auch mit atypischen Erregern, erfordert ein gezieltes Management einschl. Prophylaxe mit Immunglobulinsubstitution bei Hypogammaglobulinämie.</li> <li>• Die Prognose von Pat. nach einer BCMA-gezielten Vortherapie war signifikant schlechter als bei Pat. ohne eine solche Vorgeschichte. Im Dossier scheint in vielen Ergebnistabellen ein Fehler dahingehend aufgetreten zu sein, dass die Gesamtzahl der Pat. aus MajesTEC-1 (n=165) ausgewertet wurde, in der Überschrift aber „nicht-BCMA vortherapiert“ steht.</li> </ul> <p>Teclistamab ist eine hoch wirksame Ergänzung der Therapie von Pat. mit rezidiviertem / refraktärem MM nach mindestens 3 Vortherapien in Gestalt einer subkutan applizierten Einzelsubstanz. Erreichte Remissionen sind in der Mehrheit tief (≥ VGPR). Aufgrund des Fehlens von Daten vergleichender Studien ist ein Zusatznutzen weder nachweis- noch quantifizierbar.</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1-3]. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Das Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Therapielinien ist noch inhomogener aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufe, u. a. bedingt durch den Zugewinn zusätzlicher genetischer Aberrationen, unterschiedliches Ansprechen auf frühere Therapielinien, mögliche Folgeerscheinungen der Erstlinientherapie und den vielfältigen Wandel der Erst- und Zweitlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Pat., die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Pat., die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit gleich mehreren der neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden.</p> <p>Pat., die gegen einen Anti-CD38 Antikörper, einen Proteasominhibitor und einen Immunmodulator refraktär waren, haben eine schlechte Prognose. In Studien aus den letzten Jahren lag die mediane Überlebenszeit von Pat., die bereits mit einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden oder refraktär gegenüber diesen Therapien waren, zwischen 12-15 Monaten [1-3]. Es besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Patientengruppe. Optionen sind:</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<ul style="list-style-type: none"> <li>- neue Arzneimittel (alphabetische Reihenfolge): Belantamab Mafodotin (falls verfügbar), Carfilzomib, Ciltacabtagen Autoleucel, Daratumumab, Elotuzumab, Idecabtagen Vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Panobinostat, Pomalidomid, Selinexor, Teclistamab, Venetoclax/Bortezomib;</li> <li>- erneuter Einsatz von immunmodulierenden Substanzen, Proteasom-Inhibitoren und/oder Anti-CD38-Antikörpern, präferenziell ein anderes Präparat;</li> <li>- konventionelle Zytostatika (alphabetische Reihenfolge): Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin, Melflufen und Melphalan sowie im Off-Label-Use Cisplatin / Etoposid) unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen erwogen werden.</li> </ul> <p>Als bispezifischer Antikörper bindet Teclistamab mit dem einen Fab-Arm an die Untereinheit CD3 des T-Zell-Rezeptors (T Cell Receptor, TCR) auf der T-Zelle, mit dem anderen Arm an die extrazellulären Anteile von BCMA.</p> <p>Daten aus der Zulassungsstudie von Teclistamab sind in <a href="#">Tabelle 2</a> zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Ciltacabtagen Autoleucel beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom</b></p> <table border="1" data-bbox="165 1015 1361 1262"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>VGPR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>3</sup></th> <th>ÜL<sup>4</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MajesTEC-1 [4, Dossier]</td> <td>nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK<sup>5</sup></td> <td>-</td> <td>Teclistamab</td> <td>165</td> <td>58,8<sup>6</sup></td> <td>11,3</td> <td>18,27</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> VGPR – sehr gutes partielles Ansprechen; <sup>3</sup> PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; <sup>4</sup> ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; <sup>5</sup> PI – Proteasom-Inhibitor, IMiD – Immunmodulator; Anti-CD38 AK – Anti-CD38-Antikörper <sup>6</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;</b></p>	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	VGPR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>	MajesTEC-1 [4, Dossier]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK <sup>5</sup>	-	Teclistamab	165	58,8 <sup>6</sup>	11,3	18,27	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	VGPR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>										
MajesTEC-1 [4, Dossier]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK <sup>5</sup>	-	Teclistamab	165	58,8 <sup>6</sup>	11,3	18,27										

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Teclistamab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und aufgrund des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der in Kapitel 3 (Stand des Wissens) aufgeführten Arzneimittel.</p>	<p>Der Orphan-Drug-Status von Teclistamab wurde zurückgezogen (EU/3/20/2331). Der G-BA hat eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bestimmt.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale Phase-I/II-Studie MajesTEC-1. In dieser wurden 2 Kohorten gebildet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nicht BCMA-vortherapiert 125</li> <li>- BCMA-vortherapiert 40</li> </ul> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Datenschnitt für die Nutzenbewertung war der 16. März 2022.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6].</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3.                    Patientenrelevante Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1.                Gesamtüberlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median der Gesamtüberlebenszeit in MajesTEC-1 lag beim letzten Datenschnitt bei 18,27 Monaten. Ein Plateau ist nicht erkennbar. Der Median der Gesamtüberlebenszeit in der Kohorte der BCMA-vortherapierten Pat. lag bei 13,21.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>4. 3. 2.                Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1.            Remissionsrate</b></p> <p>Die Ansprechrate war primärer Endpunkt der Phase-II-Studie. Sie betrug 63,0%. In der weiteren Analyse erreichten 58,8% der Pat. ein sehr gutes partielles oder besseres Ansprechen (VGPR). Bei 26,7% der Pat. wurde eine MRD-Negativität (Schwellenwert <math>&lt;10^{-5}</math>) erreicht.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>4. 3. 2. 2.            Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Teclistamab führte in der Gesamtstudie zu einer medianen, progressionsfreien Überlebenszeit von 11,3 Monaten, in der Kohorte der BCMA-vorbehandelten Pat. bei 4,4 Monaten.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in MajesTEC-1 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS und PGI-S erhoben. Die Auswertungen sind deskriptiv und beschränken sich auf den intraindividuellen Vergleichen gegenüber der Baseline. Die Rücklaufquoten waren relativ niedrig.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 94,5% der Pat. auf [24, Dossier]. Die häufigsten Nebenwirkungen im Grad 3/4 waren Neutropenie (64,2%), Anämie (37,0%) und Thrombozytopenie (21,2%). Ein Cytokine-Release-Syndrom aller Schweregrade trat bei 72,1% der Pat. auf, bei einem Pat. im Schweregrad 3. Ein Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) wurde bei 14,5% der Pat. dokumentiert.</p> <p>19 Pat. starben aufgrund unerwünschter Ereignisse, davon 12 an COVID-19.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist kurz. Aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarms wird die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ vorgeschlagen.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Fachexpertise und ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Kombinationstherapie</b></p> <p>Die Gabe von Teclistamab erfolgt als Monotherapie.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Teclistamab ist ein neuer bispezifischer Antikörper zur Therapie des rezidivierten/refraktären MM. Wie andere, zwischenzeitlich zugelassene Arzneimittel bindet es an das B-Cell Maturation Antigen (BCMA). Das Patientenkollektiv der Zulassungsstudie MajesTEC-1 entspricht dem, was wir zunehmend in den Praxen und Ambulanzen sehen: Pat., die nicht mehr auf Proteasom-Inhibitoren, immunmodulatorische Substanzen (Lenalidomid) und Daratumumab ansprechen. Diese Pat. haben eine ungünstige Prognose, hier besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Zu diskutieren in der frühen Nutzenbewertung von Teclistamab sind vor allem:</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Die Gesamtansprechrates liegt bei über 60%, mehr als die Hälfte der Pat. erreicht mindestens eine sehr gute partielle Remission (VGPR). Diese Daten liegen weit oberhalb der Ansprechrates der meisten anderen Therapieoptionen in dieser Behandlungssituation. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vergleich mit anderen Arzneimitteln in dieser Behandlungssituation</u></p> <p>Der pU legt keine Daten zum Vergleich von Teclistamab mit anderen Arzneimitteln vor. Aus unserer Sicht geeignet wäre ein Vergleich mit Daten aus LocoMMotion vor, einer internationalen, prospektiven Beobachtungsstudie bei Pat. mit Multiplem Myelom, die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers. Diese Daten waren zwar vom G-BA im Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Ciltacabtagen Autoleucel nicht für die Bewertung des Zusatznutzens akzeptiert worden, sie bieten aber eine auch für den deutschen Versorgungsstand akzeptable Vergleichskohorte.</p> <p>In einer wissenschaftlichen Analyse wurden die Ergebnisse von MajesTEC-1 auf der Basis individueller Patientendaten mit den Ergebnissen der Studien APOLLO (Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason), POLLUX (Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason), CASTOR (Daratumumab, Bortezomib, Dexamethason) und EQUULEUS verglichen (Daratumumab, Carfilzomib, Dexamethason) verglichen [5]. Hier zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Teclistamab bei der Remissionsrate (OR 4,81; p&lt;0,0001), bei der VGPR (OR 12,07; p&lt;0,0001), beim progressionsfreien Überleben (HR 0,59; p=0,0001) und beim der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,54; p&lt;0,0001).</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Nebenwirkungsspektrum entspricht der zielgerichteten Immuntherapie, sowohl bei den CAR-T-Zellen als auch bei den bispezifischen Antikörpern. Zur Prophylaxe und zur Therapie liegen inzwischen detaillierte Empfehlungen vor.</p> <p>Die hohe Todesfallrate durch COVID-19 in der Rekrutierungsphase bis März 2021 gehört hoffentlich der Vergangenheit an, zeigt aber das immunsuppressive Potenzial von Teclistamab. Von besonderer Bedeutung ist die durch Teclistamab induzierte Hypogammaglobulinämie. Eine Substitution mit Immunglobulinen reduziert das Risiko schwerer Infektionen um den Faktor 10 [6].</p> <p><u>Weitere Daten</u></p> <p>Daten direkt vergleichender Studien zu Teclistamab stehen aus.</p> <p>Teclistamab ist eine hoch wirksame Ergänzung der Therapie von Pat. mit rezidiviertem / refraktärem MM nach mindestens 3 Vortherapien. Aufgrund des Fehlens von Daten vergleichender Studien ist ein Zusatznutzen weder nachweis- noch quantifizierbar.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Teclistamab liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie MajesTEC-1 vor. Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie MajesTEC-1 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher ist ein Zusatznutzen von Teclistamab als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, nicht belegt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx096
3. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al.: Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 32:309-322, 2021. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.014
4. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N et al.: Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl Med* 387:495-505, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2203478
5. Mateos MV, Chari A, Usmani SZ et al.: Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of APOLLO, POLLUX, CASTOR, and EQUULEUS Clinical Trials in Patients With Triple-class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 23:385-393, 2023. DOI: 10.1016/j.clml.2023.02.006
6. Lancman G, Parsa K, Kotlarz K et al.: IVIg Use Associated with Ten-Fold Reduction of Serious Infections in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. *Blood Cancer Discovery*, 4:440-451, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-23-0049>

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Teclistamab (D-978)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. Januar 2024

von 10:00 Uhr bis 11:01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Frau Dr. Huschens

Herr Dr. Sindern

Herr Dr. Fuchs

Herr Frosien

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Frau Prof. Dr. Weisel

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)**:

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Prof. Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Kellershohn

Frau Dr. Riplinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Steinbach-Büchert

Herr Gossens

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Ertel

Frau Dr. Floßmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Oncopeptides AB**:

Frau Sager

Herr Dr. Singer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Dr. Grabow-Schlesinger

Herr Kürschner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Hoppe

Frau Land

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Zader

Frau Adad

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zum ersten Mal in diesem Jahr. Ein frohes neues Jahr an alle Beteiligten. Wir werden uns wahrscheinlich häufiger sehen, und hoffentlich bleibt uns allen die Gesundheit einigermaßen erhalten.

Wir sind jetzt bei der ersten Anhörung nach § 35a, Markteinführung eines Wirkstoffs mit bedingter Zulassung, Teclistamab zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom nach mindestens drei Vortherapien, also in einer sehr fortgeschrittenen Therapiesituation. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 21. November des vergangenen Jahres, zu der Stellung genommen haben: Janssen-Cilag als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Herr Professor Scheid als Sprecher der GMMG, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie gemeinsam mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und der GMMG, Roche Pharma AG, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Amgen GmbH, Oncoceptides, Pfizer Pharma, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Vor diesem Hintergrund ist das eine Formalie, die wir auch in diesem Jahr beibehalten müssen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag sind anwesend Frau Dr. Huschens, Herr Dr. Sindern, Herr Dr. Fuchs und Herr Frosien, für die DGHO Frau Professor Dr. Weisel und Herr Professor Dr. Wörmann – er ist noch nicht da –, für die GMMG Herr Professor Dr. Dr. Scheid und Herr Professor Dr. Goldschmidt, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Dr. Spehn,

(Herr Prof. Dr. Ludwig: Er ist leider nur telefonisch zugeschaltet, er hat Probleme mit der Einwahl.)

für Roche Pharma Frau Dr. Kellershohn und Frau Dr. Riplinger, für AbbVie Frau Dr. Steinbach-Büchert und Herr Gossens, für Amgen Frau Dr. Ertel und Frau Dr. Floßmann, für Oncoceptides Frau Sager und Herr Dr. Singer, für Pfizer Pharma Frau Dr. Grabow-Schlesinger und Herr Kürschner, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Hoppe und Frau Land, für GlaxoSmithKline Frau Zader und Frau Adad und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zu einer Einführung bezogen auf den Wirkstoff und die Dossierbewertung des IQWiG. Danach gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Herr Dr. Sindern, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank zunächst. Bevor ich Ihnen die Kolleginnen und Kollegen vorstelle, wollen auch wir Ihnen ein frohes und gesundes Jahr 2024 wünschen. Von der Abteilung Marktzugang sind heute Frau Dr. Susanne Huschens, hauptverantwortlich für das Dossier, sowie Herr Markus Frosien anwesend. Herr Dr. Sebastian Fuchs ist in der Medizinabteilung verantwortlich für Teclistamab. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite bei Janssen die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang.

Durch die neuen Technologien der bispezifischen Antikörper und der CAR-T-Zelltherapien sowie neuer Zielantigene befindet sich die Therapie des multiplen Myeloms in einem Umbruch, der zunächst die hinteren Linien der Rezidivtherapie erfasst hat. Wir haben neben Teclistamab, dem ersten bispezifischen Antikörper in der Therapie des multiplen Myeloms für die Patientinnen und Patienten ab der vierten Therapielinie, auch die CAR-T-Zelltherapie Ciltacel und den bispezifischen Antikörper Talquetamab mit einem anderen Zielantigen entwickelt.

Für alle drei Therapien laufen derzeit zahlreiche Phase-III-Studien in verschiedenen Linien und Patientenpopulationen sowie Kombinationen. Darunter sind vier RCT mit Teclistamab. Diese Studien werden einen wichtigen Beitrag zu dem genannten Umbruch in den Leitlinien des multiplen Myeloms liefern.

Die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet, um das es heute geht, haben bereits mindestens drei vorherige Therapien erhalten und darunter oftmals Mehrfachresistenzen entwickelt. Mit jeder weiteren Resistenz wird die Prognose schlechter. Das mediane Überleben bei pentarefraktären Patienten beträgt mit dem derzeitigen Therapiestandard weniger als ein halbes Jahr.

In der Zulassungsstudie von Teclistamab, der MajesTEC-1, waren fast alle Patienten gegenüber der letzten Therapielinie refraktär, drei Viertel der Patienten waren mindestens dreifachrefraktär, ein Drittel sogar pentarefraktär.

Da Teclistamab über das Target BCMA an die Tumorzellen bindet, kann Teclistamab auch dann wirksam sein, wenn gegen die Wirkmechanismen der Immunmodulatoren, der Proteasom-Inhibitoren oder Antikörpertherapien, die in den früheren Linien eingesetzt werden, eine Resistenz entwickelt wurde. Durch die zwei unterschiedlichen Arme des bispezifischen Antikörpers bindet Teclistamab sowohl an Tumorzellen als auch an die T-Zellen des Immunsystems. Die T-Zellen kommen so in die unmittelbare Nähe der Myelomzellen, bewirken deren Lyse und infolge dessen das Absterben der Tumorzellen. So lässt sich die hohe Wirksamkeit in der Zulassungsstudie MajesTEC-1 erklären. 63 Prozent der Patienten haben ein Ansprechen gezeigt, bei etwa 40 Prozent handelt es sich um ein komplettes oder noch tieferes Ansprechen. Das erste Ansprechen wird schnell nach etwas mehr als einem Monat erreicht. Diese Ansprechraten gelten für die nicht BCMA-vorthherapierten Patienten und liegen deutlich über den Zahlen, die mit den etablierten Antikörpertherapien in dieser Therapielinie möglich sind. Sie kommen in den Bereich, der zuletzt von CAR-T-Therapien in derselben Therapielinie gezeigt wurde.

Wir haben mit dem Dossier auch die Ergebnisse für die Patienten mit einer BCMA-Vorthherapie eingereicht. Auch bei diesen Patienten hat Teclistamab in mehr als 50 Prozent der Fälle zu einem Ansprechen geführt. Ein Viertel der Patienten hat ein mindestens komplettes Ansprechen oder besser erreicht. Auf dem im Dezember durchgeführten Kongress der American Society of Hematology wurden erste versorgungsnahen Daten aus der Anwendung mit Teclistamab auch aus Deutschland vorgestellt. Das haben wir bereits in der schriftlichen Stellungnahme genannt.

Die Ansprechraten im realen Versorgungskontext haben sich dabei als vergleichbar zu den Daten der Zulassungsstudie erwiesen. Auch das Verträglichkeitsprofil ist in den versorgungsnahen Daten vergleichbar zu dem in der Zulassungsstudie. Charakteristisch für die Therapie mit Teclistamab ist das Auftreten von geringgradigem Cytokine-Release-Syndrom in der Frühphase der Therapie sowie eine Anfälligkeit für Infektionen in der Dauertherapie.

Die in der Anwendung von Teclistamab in der Versorgung generierten Erfahrungen haben gezeigt, dass die Nebenwirkungen von Teclistamab im klinischen Alltag handhabbar sind und den Mehrwert von Teclistamab für diese vielfach vorthherapierten Patienten nicht infrage stellen. Diese Erfahrungen sind kongruent mit der sehr geringen Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen in der Studie.

Zusammenfassend kann Teclistamab somit Patientinnen und Patienten in den hinteren Therapielinien, insbesondere wenn der medizinische Bedarf nach einer sofortigen Tumorreduktion besonders groß ist, eine neue Chance auf ein schnelles, tiefes und andauerndes Ansprechen geben, das bislang in dieser Therapielinie eher eine Ausnahme war. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sie haben eben ausgeführt, Herr Dr. Sindern, dass wir

uns hier in einer Umbruchsituation befinden, was Therapiemöglichkeiten, Therapieoptionen angeht. Deshalb die Frage an Frau Weisel, Herrn Goldschmidt und Herrn Ludwig: Wie beurteilen Sie den Stellenwert von Teclistamab, auch und gerade im Verhältnis zu den mittlerweile verfügbaren CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel, für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits drei vorherige Therapien, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper erhalten haben? Gibt es da einen besonderen Stellenwert für den hier in Rede stehenden Wirkstoff, oder ist das möglicherweise durch die allgemeine Entwicklung überholt worden? Das wäre eine wichtige Frage, die wir zunächst diskutieren sollten. Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Professor Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Das ist auf jeden Fall eine wichtige Erweiterung und Bereicherung, auch im Kontext der CAR-T-Zelltherapie. Es ist so, dass wir mit Ciltacabtagen autoleucel die derzeit am wirksamsten dokumentierte Substanz verfügbar haben. Aber wir müssen zwei Dinge beachten: Das eine ist, wir haben für die CAR-T-Zelltherapie einen sehr hohen logistischen Aufwand, den Patienten hinzuführen. Zweitens haben wir Patientinnen oder Patienten, die aufgrund ihrer Komorbiditäten oder anderer Faktoren nicht für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind.

Um das etwas plastischer zu machen: Es ist das erste Bestreben, wenn ein Patient die drei genannten Substanzklassen erhalten hat und in die Zulassung der CAR-T-Zelltherapie passt, die sich großenteils mit dem Zulassungstext von Teclistamab deckt, die Patienten primär zu evaluieren, ob sie für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen. Aber wir wissen auch, dass mit der Vorstellung des Patienten und dem Tumorboardbeschluss erst die Antragsperiode bei der individuellen Kasse beginnt und dann der logistische Aufwand bis hin zur Apherese und zur CAR-T-Zellinfusion. Das ist ein Zeitraum, der im günstigsten Fall etwa drei Monate, in ungünstigeren Fällen auch einmal sechs Monate von der Entscheidung für die CAR-T-Zelltherapie bis zur tatsächlichen Infusion betragen kann. Es gibt Myelompatienten, bei denen das aufgrund der Biologie der Erkrankung nicht geht. Die können Sie nicht sechs Monate halten. Sie haben gehört, das mittlere Überleben der Patienten ist in manchen Situationen nur sechs Monate dokumentiert. Die Erkrankung würde Ihnen weglaufen. Die CAR-T-Zelltherapie ist für diese Patienten nicht anbietbar, weil sie den Weg dorthin nicht schaffen.

Mit dem Entscheid zu einer CAR-T-Zelltherapie fällt auch der Entscheid zu einer gegen BCMA gerichteten Therapie. Wenn dann das eine nicht möglich ist, ist es immens wertvoll, eine hochwirksame Alternative zu haben, die sofort verfügbar ist, die Sie dem Patienten quasi morgen applizieren können. Es kommt dazu, dass sich manche Patientinnen und Patienten vielleicht aufgrund des Alters und der Komorbiditäten für eine CAR-T-Zelltherapie nicht eignen, aber durchaus unter den entsprechenden Supportiv- und vorbeugenden Maßnahmen für eine Therapie mit bispezifischen Antikörpern geeignet sind. Insbesondere müssen wir berücksichtigen, dass die Myelompopulation in der Mehrheit eine ältere Patientenpopulation ist.

Zusammenfassend ist das im Moment eine wichtige Bereicherung für uns. Wie die Sequenzierung in Zukunft erfolgt – Herr Sindern hat es gesagt, es laufen gerade sehr viele Phase-III-Studien, wir sind beim Myelom in einem großen Umbruch –, müssen wir mit den hereinkommenden Ergebnissen immer wieder neu bewerten und beurteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Goldschmidt und Herr Professor Ludwig haben sich gemeldet. Herr Professor Goldschmidt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Ich kann den Ausführungen zustimmen. Wie bereits gesagt, ist das multiple Myelom eine Erkrankung im höheren Lebensalter, aktuell 70 Jahre. Die Komorbiditäten bei diesen Patienten 70 plus sind hoch, sodass hier ein bispezifischer Antikörper durchaus große Vorteile gegenüber den CAR-T-Zellen hat. Das Zweite – das hat Frau Weisel betont – ist: Wir können sofort mit dieser Therapie beginnen. Wir brauchen kein

Bridging, wir müssen nicht auf das Produkt warten. Das halte ich für einen wesentlichen Vorteil.

Der Vergleich bispezifischer Antikörper versus CAR-T-Zellen ist in meinen Augen noch nicht gegeben, weil wir noch nicht genug Daten im Phase-III-Setting haben. Aber was ich unbedingt zum Vergleich zu den anderen Therapien wie Pomalidomid-Immunmodulation sagen möchte, ist: Wir haben durch diesen bispezifischen Antikörper Remissionsraten, die ich vorher nie gesehen habe, komplette Remissionen, die vorher nie möglich waren. Das halte ich für eine sehr wesentliche Bereicherung der Myelomtherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Goldschmidt. – Herr Professor Ludwig, bitte.

**Herr Prof. Ludwig (AkdÄ):** Ich würde zunächst den klinischen Ausführungen zustimmen, aber auch daran erinnern, dass es hier um eine Zusatznutzenbewertung geht. Es ist zweifelsfrei ein sehr interessantes Therapieprinzip, das neu ist, neue Möglichkeiten bietet, aber die Datenlage, die derzeit existiert – bisher ist keine randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt worden –, lässt doch einige Fragen aufkommen, die bisher noch nicht gestellt wurden.

Das ist einmal die Frage der Toxizität, die erheblich ist, die wir auch aus den Daten der relativ wenigen Patienten aus der Studie von Moreau gesehen haben. Es ist auch die Frage, wie man letztlich mit dieser Toxizität umgeht, welche Patienten man möglicherweise von der Therapie ausschließt. Der entscheidende Punkt für die Nutzenbewertung ist letztlich der Vergleich mit den derzeit existierenden Therapiemöglichkeiten. Den wird erst eine randomisierte kontrollierte Studie bringen können. Die liegt nicht vor, sodass wir in unserer Stellungnahme gesagt haben, das ist ohne Zweifel ein sehr interessantes Wirkprinzip mit erheblicher Toxizität, die sich aus den Bestandteilen dieses Wirkstoffs ergibt. Aber letztlich haben wir uns der Bewertung des IQWiG angeschlossen, dass wir anhand der vorgelegten Daten eine eindeutige Zusatznutzenbewertung nicht vornehmen können und sagen müssen, dass der Zusatznutzen derzeit im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ludwig. An der Stelle eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wann erwarten Sie die ersten Ergebnisse der laufenden RCT MajesTEC-9? Gibt es da irgendeinen Zeithorizont? – Herr Frosien.

**Herr Frosien (Janssen-Cilag):** Sie sprechen die TEC-9 an. Das ist eine RCT mit dem Wirkstoff Teclistamab in der Monotherapie. Dort erwarten wir Stand heute Daten etwa im Jahr 2031.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe gehört, Herr Wörmann wäre zugeschaltet, sehe ihn aber nicht. Herr Wörmann, sind Sie da?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Hatten Sie sich auch gemeldet?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe mich nicht gemeldet, könnte aber eine kurze Ergänzung zu den letzten Ausführungen machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, ein kritischer Punkt scheinen die hohen Infektionsraten zu sein. Das ist mit den COVID-19-Patienten am deutlichsten geworden. So etwas haben wir in keiner anderen Studie gesehen. Ich glaube, das war die gute Eröffnung, zu sehen, dass die Haupttoxizität die hohe Infektionsrate ist; kritische Infektionen, ungewöhnliche Infektionen. Unabhängig davon, ob es die Phase-III-Studie schon gibt, glaube ich, ist es unbedingt notwendig, Studien zu machen und zu schauen, wie man die Toxizität senken kann. Die gibt es bereits.

Der kritische Punkt hier ist, dass diese Patienten engmaschig Immunglobulin überwacht werden müssen. Das heißt, die müssen wie bei anderen Immunsupprimierten, die wir haben,

regelmäßig eine Bestimmung der IgG-Spiegel haben. Dabei kann man sich an den EMA-Vorgaben orientieren. Inzwischen gibt es Studien, die zeigen, dass die Substitution von Immunglobulin bei den Patienten, die von diesem schweren Immunglobulinmangel betroffen sind, beispielsweise einer Hypogammaglobulinämie, eine Senkung der Toxizität um bis das Zehnfache hat. Das ist absolut wichtig. Unabhängig davon, ob wir den Gesamterfolg schon zeigen können, müssen wir diese Toxizität eng überwachen, und dazu gibt es den ersten vernünftigen Ansatz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt habe ich Fragen von Frau Pitura, KBV, und Frau Ludwig, GKV-SV. – Frau Pitura, Sie haben das Wort.

**Frau Pitura:** Guten Morgen! Meine Frage richtet sich an die Kliniker. Wie Sie schon sagten, handelt es sich um ein sehr stark vorbehandeltes Kollektiv. Die Patienten sind dreifach vorbehandelt und hatten schon einen Proteasom-Inhibitor, einen Anti-CD38-Antikörper. Herr Goldschmidt, Sie sagten gerade, es liegen üblicherweise viele Komorbiditäten vor. Welche Rolle spielen die Zweifachkombinationstherapien vor dem Hintergrund der zahlreichen verfügbaren Behandlungsregime speziell in diesem Kollektiv?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Pitura. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Goldschmidt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Heute reden wir über eine Monotherapie, die sicherlich einen geringen Anteil an Glucocorticoiden hat. Es sind Studien unterwegs, die neue Zweifachkombinationen prüfen, unter anderem zwei Antikörper, die bispezifisch sind. Das ist aber ein Schritt, den wir später diskutieren sollten. Heute steht meiner Ansicht nach sehr deutlich die hohe Wirksamkeit eines bispezifischen Antikörpers gegen BCMA gerichtet im Mittelpunkt. Ich finde es eine entscheidende Entwicklung, dass ein Medikament allein mit einer geringen Glucocorticoiddosis solche Effekte erzielen kann.

Hinsichtlich der Infektionsgefahr stimme ich vollkommen zu. Es ist sicherlich innerhalb der DGHO in den Studiengruppen besprochen worden, dass wir unsere Kollegen in der Praxis über diese Gefahr teachen müssen. Herr Wörmann hat sehr überzeugend dargestellt, dass zum Beispiel die Immunglobulinsubstitution die Komplikationsrate hinsichtlich der Infektionen signifikant reduzieren kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ludwig, Sie haben die Hand gehoben. Bitte.

**Herr Prof. Ludwig (AkdÄ):** Wir haben in einer einarmigen Studie eine ganz gute Wirksamkeit gesehen. Das ist richtig. Allerdings müssen wir die Letalität in dieser Studie durch Zahlen belegen. Das wurde in einem Leserbrief im New England Journal of Medicine kritisiert. Es gibt 14 weitere letale unerwünschte Ereignisse, die mehr oder weniger auf COVID-19-Infektionen zurückgeführt wurden. Das ist die Interpretation der Studienärztin. Inwieweit das zutrifft, ist nicht ganz klar. Die EMA hat sich veranlasst gesehen – das haben einige von Ihnen bestimmt gelesen –, dass man möglicherweise die Behandlungsfrequenz verändert, indem man eine Reduktion auf zweiwöchentliche Gaben zulässt und bisher diese zeitliche Begrenzung nicht vorliegt. Das heißt, die Toxizität ist in dieser einarmigen Studie ein sehr großes Problem. Man darf gespannt sein, ob die randomisierten kontrollierten Studien, weil gerade COVID war – – Viele dieser Todesfälle auf COVID-Infektionen zu schieben, das wissen wir alle, die Kliniker sind, ist sehr schwer zu belegen, ob es wirklich die COVID-Infektion war oder nicht vielleicht doch eine Toxizität des Arzneimittels.

Deshalb ist unser Erkenntnisstand bezüglich der Toxizität im Augenblick: Wie man vorgeht, wie man möglicherweise die Behandlungsfrequenz verändert, ist noch nicht klar. Das ist auch ein Grund, warum wir den Zusatznutzen nicht definitiv bestimmen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. – Wir haben jetzt Frau Weisel, danach hat Herr Fuchs noch eine Anmerkung zur zweiwöchigen Gabe zu machen. Frau Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Noch kurz zur Frage von Frau Pitura: Wir sind in der Situation der Patienten, die diese Vorbehandlung haben, hinsichtlich der konventionellen Therapeutika, die wir zur Verfügung haben, sicherlich limitiert. Das drücken auch die Real-World-Daten aus. Wir haben uns in einer der letzten Anhörungen zu Ciltacabtagen intensiv über die LocoMMotion-Studie unterhalten. Die hat gezeigt, dass über 90 verschiedene Therapieregime in dieser Population eingesetzt wurden. Das waren alles sehr erfahrene Zentren. In der Regel versucht man Dreifachkombinationen, aber es besteht durchaus eine Limitation an Standardtherapien.

Zu den Infektionen wurde schon viel gesagt. Das möchte ich nicht wiederholen. Das ist sicherlich signifikant, allerdings müssen wir sagen, dass wir insgesamt in diesem Jahr wahrscheinlich noch öfter gemeinsam auf Studien schauen werden, die in der Delta-Welle in den USA unter schwierigen Konditionen durchgeführt wurden. Wir müssen einerseits froh sein, dass die Studien mit der Innovation in dieser schwierigen Zeit überhaupt aufrechterhalten wurden, andererseits müssen wir wissen, dass sich die Pandemiesituation geändert hat. Das ist ein komplexes Szenario, in dem wir die Dinge immer wieder balanciert begreifen müssen.

Wie Herr Wörmann sagt, haben wir uns viele Gedanken gemacht, auch in der International Myeloma Working Group. Es gibt eine Veröffentlichung dazu, wie man Infektionsraten senken kann. Es ist entscheidend, dass diese Patienten gut monitoriert sind und supportiv gut aufgefangen werden. Das war zu Beginn der Lage, auch in der schweren Gesamtlage, für klinische Studien noch nicht so deutlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. – Jetzt Herr Dr. Fuchs und Herr Frosien vom pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Dr. Fuchs (Janssen-Cilag):** Im Prinzip kann ich den Ausführungen von Frau Professor Weisel nur zustimmen. Ich möchte die Gelegenheit nutzen, noch einmal kurz zu definieren, dass diese Studie zur Hochzeit der Pandemie vor der Verfügbarkeit wirksamer Impfstoffe und anderer therapeutischer Maßnahmen rekrutiert hat. Aber das hat Frau Professor Weisel gerade ausführlich ausgeführt.

Das Zweite ist, dass die zweiwöchentliche Gabe von Teclistamab zumindest unter der Voraussetzung einer länger anhaltenden – das heißt, sechs Monate oder länger – kompletten Remission inzwischen von der Europäischen Kommission zugelassen ist und sich entsprechend in der Fachinformation wiederfindet. Die Daten deuten darauf hin, dass sich die Infektionen unter der Vergrößerung der Dosierungsintervalle entsprechend reduzieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Fuchs. – Herr Frosien.

**Herr Frosien (Janssen-Cilag):** Ich möchte ergänzen: Sie haben vorhin die MajesTEC-9 angesprochen, die RCT mit Teclistamab in der Monotherapie, die etwas später zur Verfügung stehen wird. Aus den Zulassungsunterlagen zu Teclistamab in der gegenständlichen Indikation wird ersichtlich, dass die nächste zulassungsrelevante randomisierte kontrollierte Studie mit dem Wirkstoff die Studie MajesTEC-3 sein wird. Die Studie wird Teclistamab in Kombination mit Daratumumab evaluieren. Diese Studie wird aber auch im Rahmen des gegenständlichen Indikationsgebietes der EMA vorzulegen sein. Ich möchte ergänzen, dass da sicherlich wichtige Erkenntnisse zu dem Wirkstoff mit Blick auf Wirksamkeit, aber auch Sicherheit zu erwarten sind. Für diese Studie erwarten wir derzeit im Jahr 2026 Ergebnisse, also deutlich früher.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Pitura, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Pitura:** Meine Frage bezog sich auf den Stellenwert der aktuell verfügbaren Zweifachkombinationstherapien. Frau Professor Weisel, Sie sagten, man versucht, eine Dreifachkombination zu geben. Vielleicht können Sie sich noch zum Stellenwert der Zweifachkombinationstherapien äußern, beispielsweise Bortezomib/Dexamethason,

Carfilzomib/Dexamethason, Lenalidomid/Dexamethason und Pomalidomid/Dexamethason, in diesem stark vorbehandelten Patientenkollektiv nach bereits drei Vortherapien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Weisel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Lenalidomid/Dexamethason spielt in dieser Population als Zweifachkombination im klinischen Alltag keine Rolle mehr, weil es die Patienten bis zur Refraktärität schon in der ersten Behandlungslinie bekommen. Bortezomib/Dexamethason spielt als Zweifachkombination in der Behandlung im klinischen Alltag auch keine Rolle mehr, weil die Patienten in der Regel mit Carfilzomib vorbehandelt sind und wir wissen, dass Carfilzomib-refraktäre Patienten auf Bortezomib nicht mehr ansprechen.

Carfilzomib/Dexamethason ist eine wichtige Kombination, die noch in der Zweifachtherapie eingesetzt wird, deren breiteste Evidenz allerdings im ersten bis dritten Rezidiv weiter vorn liegt. Auf der Basis der ENDEAVOR-Studie wird im klinischen Alltag aufgrund der Refraktärität der Patienten oft versucht, unter Einbeziehung der CD38-Antikörper oder in Off-Label-Situationen eine Erweiterung mit Cyclophosphamid- oder Pomalidomid-Kombination Dreifachkombinationen einzusetzen.

Pomalidomid/Dexamethason versuchen wir, in diesen schwierigen Therapiesituationen meist ebenfalls zu erweitern. Zugelassen hier sind Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason, wobei wir Hinweise darauf haben, dass Elotuzumab bei Patienten, die unmittelbar vorher einen Anti-CD38-Antikörper bekommen haben, nicht mehr so wirksam ist. Hier sind Studien unterwegs, die das im Bereich von 200 Patienten prüfen, so die EMN29-Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Man hört Sie nicht mehr, Frau Weisel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Entschuldigung. Jetzt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe niemanden mehr. Hört mich noch jemand?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir hören Sie. Wir haben auch Frau Weisel gehört.

**Frau Pitura:** Wir auch. Das scheint ein Problem bei der Geschäftsstelle zu sein.

**Frau Dr. Müller:** Ist sonst noch jemand aus der Geschäftsstelle hier und kann sich einmal melden? Es sieht aus, als ob die gesamte Geschäftsstelle rausgeflogen ist.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Das wollte ich mit meiner Antwort nicht bezwecken.

**Frau Dr. Müller:** Ich glaube nicht, dass es an Ihnen liegt. Wir müssen einen Moment warten.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Sie waren wahrscheinlich schockiert, weil die neuen Studiendaten so lange dauern.

**Frau Dr. Müller:** Bis 2031, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt hören wir Sie wieder. Wir hatten ein internes Problem. Sie haben Frau Weisel verstanden?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Gehört und verstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Hallo?

**Frau Dr. Müller:** Herr Hecken, ich glaube, Sie hören uns nicht. Kann das sein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt höre ich Sie wieder, Frau Müller. Sie haben Frau Weisel verstanden?

**Frau Dr. Müller:** Ja, alle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Auch die Stenografinnen? – Ja. Das ist gut. – Während Frau Weisel ausführte, habe ich gesehen, dass Herr Professor Goldschmidt, Herr Wörmann und Herr Ludwig nickten. Ich wollte fragen: Stimmen Sie dem zu, was Frau Weisel zu den drei

Zweierkombinationen und ihrem Stellenwert oder nicht gegebenen Stellenwert gesagt hat, oder gibt es aus Ihrer Sicht dazu noch Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Aus meiner Sicht volle Zustimmung. Keine Ergänzungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Herr Wörmann, Herr Ludwig?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Keine Ergänzung. Es ist zutreffend, was Frau Weisel ausführlich gesagt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Frau Pitura, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Pitura:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich jetzt Frau Ludwig vom GKV-SV, danach Frau Holtkamp und Frau Müller. Bitte schön, Frau Ludwig.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich habe zuerst eine Frage an die klinischen Stellungnehmer zum Stellenwert. Sie haben viel über die CAR-T-Zellen gesprochen. Es kommen bald noch mehrere andere bispezifische Antikörper im Anwendungsgebiet: Talquetamab, Elranatamab und Cevostamab. Dazu laufen schon diverse Studien. Vielleicht können Sie etwas zum Stellenwert im Vergleich zu den anderen bispezifischen Antikörpern sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann hat sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich beginne mit Talquetamab, weil wir dafür die besten Daten und Sie das Dossier komplett haben. Am 5. Januar war, glaube ich, die Einreichungsfrist. Wir sehen interessanterweise, dass speziell zwischen diesen beiden Antikörpern, die wir diskutieren, Teclistamab und Talquetamab, die Remissionsraten fast identisch sind. Auch die Daten zum progressionsfreien Überleben sind fast identisch, was etwas ungewöhnlich ist. Aber es passt dahin gehend, dass diese Gruppe offensichtlich eine hohe Wirksamkeit bei diesen intensiv vorbehandelten Patienten hat. Ich glaube, dass wir die Diskussion der Toxizität bei der Anhörung zu Talquetamab wieder aufnehmen werden, weil es auf diesen Zellen andere Zielstrukturen gibt.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist unser Eindruck, dass CAR-T-Zellen und bispezifische Antikörper für die Ansprechrate etwa gleichgute Ergebnisse haben und eine ganz andere Liga als die sind, die wir bisher gesehen haben, Pomalidomid wurde beispielsweise schon erwähnt. Insofern wäre das eine Gruppe, die man von der Wirksamkeit her vielleicht zusammen sehen kann. Aber das ist alles „Indirektologie“, weil wir keine auch nur annähernd vergleichenden Daten haben. Es gibt Daten indirekter Vergleiche, auch mit den deutschen Versorgungsdaten, unter anderem in der LocoMMotion-Studie. Sie haben die Daten schon gesehen, aber bei der Bewertung des letzten CAR-T-Zellprodukts nicht als so hochwertig betrachtet.

Aber von der Gruppe her würden wir sehen, dass wir hier eine neue Gruppe von hochwirksamen Medikamenten haben, und – vielleicht geht die Frage auch in diese Richtung – es wird in Zukunft im Wesentlichen auch auf die Toxizität ankommen, aber auch darauf, wie die Patienten vorbehandelt sind. Weil wir andere Zielstrukturen in diesen Präparaten für CAR-T-Zellen und bispezifische Antikörper haben, werden wir schauen, ob vorher schon versucht wurde, diese Zielstrukturen mit einer anderen Therapie zu erreichen, sodass es potenzielle Resistenzen gibt. Das ist im Moment ein spannendes offenes Feld.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Professor Weisel, dann Herr Professor Goldschmidt dazu.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Grundsätzlich stimme ich Herrn Wörmann zu. Aus Patientensicht haben wir eine gewisse strategische Frage, wenn wir den Patienten behandeln. Das heißt, wollen wir eine Therapie, die sich gegen BCMA richtet? Wollen wir diese in die Therapie einfügen, oder brauchen wir ein anderes Zielantigen? Wenn wir diese strategische Frage stellen, wenn wir den Patienten vor uns haben, benutzen die bispezifischen Antikörper zwar alle das gleiche Werkzeug, aber wir haben trotzdem eine andere Behandlungsstrategie,

die repräsentiert wird. Dann gibt es diese Sondersituation – die haben Sie angesprochen –, dass wir verschiedene gegen BCMA gerichtete bispezifische Antikörper haben, zum Beispiel Elranatamab und Teclistamab. Beide sind von der FDA und der EMA zugelassen. Ehrlicherweise müssen wir als Kliniker sagen, im Moment lernen wir kontinuierlich, wie wir damit umgehen können und welche Rolle es für uns auch im Hinblick auf Resistenzgenerierung spielt, weil es alles Substanzen sind, die man erst einmal dauerhaft gibt. Ich glaube, hier gibt es für uns noch sehr viele offene Fragen, während die Frage der Therapiestrategie, des Zielantigens sicherlich eine Frage ist, mit der wir schon relativ gut umgehen können und für die ein breites Armamentarium wichtig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Weisel. – Herr Goldschmidt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Das, was Herr Wörmann gesagt hat, wollte ich noch einmal unterstreichen. Wir haben indirekte, aber keine Head-to-Head-Vergleiche. Für mich ist der wesentliche Fortschritt, dass es bei den bestehenden anti-BCMA-gerichteten Therapien neue Antigene gibt, wo man das Zielantigen wechseln und gezielt behandeln kann. Ich finde, das ist ein Beispiel, wo nach der Anti-BCMA-Therapie eine neue Tür aufgemacht wird, die ganz wichtig ist. Noch einmal: Wir lernen gerade, die Toxizitäten besser zu verstehen und mit ihnen umzugehen. Im Gegensatz zu den Anti-BCMA-Therapien ist das Toxizitätsprofil beim Talquetamab anders, und wir üben und lernen, damit gut umzugehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Goldschmidt. – Frau Ludwig, eine Nachfrage, oder ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Ludwig:** Ich hätte vielleicht noch eine Nachfrage dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Frau Dr. Ludwig:** Für das Belantamab Mafodotin im Anwendungsgebiet ist gerade die Zulassung zurückgezogen worden. Das war ebenfalls ein BCMA-Antikörper, zwar nicht bispezifisch, aber er hatte auch diese hohe Toxizität. Könnte das vielleicht das Problem mit der Toxizität sein, oder ist das nur eine Vermutung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Weisel, Sie haben sich bewegt. Jetzt haben Sie sich auch gemeldet. Aber das Kopfnicken hätte schon gereicht. Bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Die Toxizität des Antikörperkonjugats, Belantamab Mafodotin war diese ganz einzigartige Keratopathie, die man mit dieser Substanzklasse der Antikörperkonjugate oder Konjugatwirkstoffe in Verbindung bringt. Da haben wir sehr zeitig gelernt, wie man das gut beherrschen kann, nämlich durch verlängerte Applikationsintervalle und verminderte Dosis. Ich kann nur sagen, wir sehen, dass wir hier mit der Lernkurve leider der Diskussion ein wenig hinterhergestiegen sind. Vorhin haben wir über Altersstrukturen und komorbide Patienten gesprochen. Wir haben Myelompatienten, die wirklich alt und sehr komorbide sind, die weder CAR-T-Zellen noch bispezifische Antikörper bekommen und schaffen können. Deshalb ist es aus klinischer Sicht für uns bedauerlich, dass wir das Konjugat nicht mehr zur Verfügung haben, insbesondere weil wir sehr gut gelernt haben, die Toxizität zu beherrschen. Aber das ist eine persönliche Anmerkung, die ich als Ärztin vielleicht kurz sagen darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Ludwig.

**Herr Prof. Ludwig (AkdÄ):** Ich habe eine sehr positive Einschätzung für die Zukunft in der Therapie des multiplen Myeloms gehört. Prinzipiell ist es interessant, dass wir viele neue Wirkstoffe am Horizont haben. Trotzdem darf ich daran erinnern, zum einen, dass wir dringend vergleichende Studien brauchen, um sowohl das Wirksamkeits- als auch Toxizitätsprofil zu erkennen. Zum anderen darf ich an die Kosten erinnern. Daratumumab in Kombination mit dem jetzigen Antikörper ist eine sehr teure Therapie, und ich denke, angesichts der Entwicklung der Kosten für Onkologika in der Medizin müssen wir fordern, dass wir wirklich klare Daten aus Studien bekommen, die evidenzbasiert sind und die uns letztlich

für unsere Strategien in Firstline, Secondline, Thirdline vernünftige Daten liefern. Ansonsten halte ich es auch ethisch für sehr problematisch, diese sehr teuren Wirkstoffe mehr oder weniger auf einarmigen Studien basierend einzusetzen und zu hoffen, dass wir damit den Stein des Weisen gefunden haben. Also eindeutiges Plädoyer für vernünftige Studien, die uns bessere Informationen geben als beispielsweise die Zulassungsstudie von Teclistamab, die wir heute diskutiert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Frosien, Sie wollen eine Anmerkung zu Herrn Ludwig machen. Dann hat sich Herr Goldschmidt gemeldet. Herr Frosien.

**Herr Frosien (Janssen-Cilag):** Ich würde gerne den Optimismus, der hier gerade durchklingt, unterstützen, denn das klinische Entwicklungsprogramm, zumindest für den Wirkstoff Teclistamab, umfasst – das hat Herr Dr. Sindern zu Beginn genannt – aktuell vier potenziell zulassungsrelevante randomisierte kontrollierte Studien. Der Evidenzkörper zu Teclistamab wird daher zukünftig von RCTs geprägt sein, sowohl in der Monotherapie – die Studie wurde schon angesprochen – als auch in den Kombinationstherapien, sodass die MajesTEC-1-Studie als Single-Arm-Studie für den Wirkstoff in dem Fall die Ausnahme sein wird, sodass meiner Meinung nach der Wunsch von Herrn Professor Ludwig für den Wirkstoff Teclistamab in Zukunft erfüllt werden wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Das war kein Wunsch, sondern eine Forderung, wie wir das üblicherweise auch als G-BA fordern. Jetzt Herr Goldschmidt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Ich wollte der Forderung von Herrn Ludwig zustimmen, wenn das so deutlich formuliert ist, dass wir diese randomisierten Studien brauchen, um wirklich evidenzbasiert zu behandeln. Insofern würde ich gern den Optimismus unterstreichen, dass Teclistamab in der Primärtherapie geprüft wird, auch unter dem Gesichtspunkt der Toxizität in der Primärtherapie, wo wir wissen, dass mit einer Viererkombination Ansprechraten von 90 Prozent plus, MRD-Negativität 50 Prozent plus möglich sind. Weit nach vorn geschaut hoffen wir, dass wir Langzeitremissionen, wenn nicht sogar für eine Subgruppe, eine Heilung erreichen können, wenn diese Substanzen in der Primärtherapie ankommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Ludwig, haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Dr. Ludwig:** Nein, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann habe ich Frau Holtkamp, Patientenvertretung, danach Frau Müller, KBV, und Frau Nink, IQWiG. Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe auch eine Frage zur Vortherapie. Es gab offenbar unterschiedliche Ergebnisse, abhängig davon, ob mit BCMA vortherapiert wurde oder nicht. Würden Sie zum jetzigen Zeitpunkt daraus schon klinische Konsequenzen ziehen? Das schließt ein wenig an die Diskussion von eben an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Ja, Frau Holtkamp, das tun wir. Wir betrachten diese Daten mit sehr viel Aufmerksamkeit. Es gab von den französischen Kollegen auf dem vergangenen ASH-Meeting Analysen, die gezeigt haben, dass die Wirksamkeit des bispezifischen, gegen BCMA gerichteten Antikörpers wieder besser ist, wenn der Abstand zu einer Anti-BCMA-Therapie, die im Vorfeld gegeben wurde, größer ist. Es gibt im Moment einen gewissen internationalen Konsens, dass man sagt, man kann das durchaus wieder machen. Man sollte idealerweise mindestens sechs Monate dazwischen liegen haben und wenn es nötig ist, auch eine anti-BCMA-freie Behandlungslinie. Das ist ein Expertenkonsens, der noch wenig Evidenz oder gar keine randomisierte Evidenz hat, an den sich aber insgesamt gehalten wird. Wir müssen die weitere Datenlage hier aufmerksam beobachten und dann wieder umsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Weisel. Gibt es Ergänzungen von den anderen? – Ich sehe keine Wortmeldung. Frau Holtkamp, Nachfrage oder Ergänzung?

**Frau Dr. Holtkamp:** Danke, das war ausreichend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Nachfrage zur MajesTEC-9-Studie. Ich meine, das sind mehrere Linien. Die fängt in der Second Line an und geht bis zur Viertlinie, also wäre hier ohnehin nur eine Teilpopulation relevant. Das ist ein Riesen-Indikationsgebiet. Das multiple Myelom ist, wie wir alle wissen, keine seltene Erkrankung. Warum dauert es so lange, bis Sie Ergebnisse erwarten? Warum 2031? Wir hatten ursprünglich ungefähr Ende 2025 im Kopf, also in zwei Jahren. Woran liegt das? Gibt es da Probleme? Ich war einfach überrascht, weil wir gehört haben, vergleichende Evidenz ist im Anwendungsgebiet essenziell.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Goldschmidt.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Ja, es gibt ein Problem. Unsere Myelom-Patienten leben länger. Wir haben die Situation, dass für zulassungsrelevante Fragen das PFS gefordert wird. Wir hatten vor fünf Jahren die Idee, dass wir MRD mit der FDA und anderen Zulassungsbehörden verhandeln können. Das hat leider nicht geklappt.

Um als Leiter einer großen Studie aus dem Leben zu sprechen, in der wir Antikörper in der Primärtherapie untersuchen: Wir haben die Studie um zwei Jahre verlängert, weil die PFS-Raten so gering sind, dass unsere Kollegen in Deutschland gelernt haben, mit den Medikamenten im Standardarm ohne Antikörper zum Beispiel so gut umzugehen, dass die Hypothesen, die vor fünf Jahren zum Beispiel aufgelegt wurden, überholt sind und wir die Studien verlängern müssen. Ich glaube, man darf mit gutem Gewissen sagen, fast alle Studien beim Myelom weltweit werden verlängert, weil die PFS-Raten gesunken sind; gut für die Patienten, für zulassungsrelevante Fragen eher nicht so gut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Frosien ergänzend.

**Herr Frosien (Janssen-Cilag):** Sie sprechen vielleicht auch Daten an, die, glaube ich, bei ClinicalTrials.gov extrahiert werden können. Dort wird von einem Primary Completion Date im Jahr 2025/2026 gesprochen. Aber da kann ich nur Herrn Professor Goldschmidt zitieren. Bis reife Daten vorliegen, das dauert einfach mittlerweile. Diese Studien sind eventgetrieben. Wir sprechen einmal über PFS, aber sicherlich sind OS-Daten für die Nutzenbewertung auch sehr relevant. Das dauert, wie Sie alle wissen, zusätzlich länger. Deshalb ist es Stand heute der Fall, dass wir auf reife und robuste Daten immer länger warten müssen.

Vielleicht noch einmal zur Singlearmstudie MajesTEC-1: Wenn sich bei einer Substanz in einer frühen Entwicklungsphase ein großes therapeutisches Potenzial zeigt, wie das bei der MajesTEC-1-Studie der Fall ist, und das zu einer frühen Zulassung führt, weil eine besonders schwerwiegende Erkrankung und ein ungedeckter medizinischer Bedarf bestehen, dann ist leider zu so einem Zeitpunkt nicht zu erwarten, dass unmittelbar vergleichende Studien mit einem robusten OS vorliegen. Das ist eine Entscheidung, bei der man sich die Frage stellen muss, ob die vorhandene Evidenz eine frühe Zulassung rechtfertigt oder eine randomisierte Evidenz abzuwarten ist.

Würde man die randomisierte Evidenz in jeder Situation abwarten, würde das zu einer erheblichen Verzögerung der Zulassung und der Verfügbarkeit dieser modernen Therapien führen. Hier im konkreten Fall hat man sich für eine frühzeitige Zulassung entschieden, was uns in die gegenständliche Situation bringt, dass randomisierte Evidenz sowohl als Monotherapie zu Teclistamab als auch in der Kombination zu einem späteren Zeitpunkt zur Verfügung stehen wird, aber eben erst später. Nichtsdestotrotz muss man, glaube ich, im Einzelfall evaluieren, was gegeben ist, was sinnvoll ist. Für Teclistamab haben wir die Situation, dass die MajesTEC-1-Studiendaten vorliegen, die MajesTEC-3 im Jahr 2026 in Kombination mit Daratumumab Daten liefern wird und die MajesTEC-9 mit der Monotherapie zu Teclistamab wahrscheinlich um das Jahr 2031 Daten randomisierter, kontrollierter Studien zeigen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Frosien. – Frau Müller, Nachfrage?

**Frau Dr. Müller:** Es ist relativ deprimierend, das zu hören, weil das heißt, dass wir in Zukunft in der Regel keine vergleichenden Daten haben werden. Vielleicht noch eine Frage: Ich meine, es gibt zwei Schrauben. Man kann die Studie verlängern, bis die Fallzahl erreicht ist, oder man kann die Fallzahl entsprechend nach oben korrigieren und dann mehr rekrutieren. Da gibt es wahrscheinlich Grenzen, weil es so viele neue Arzneimittel gibt. Hypothetisch wäre es denkbar, dass man verschiedene neue Therapiekombinationen oder Arzneimittel in einer Studie direkt miteinander und mit dem bisherigen Standard vergleicht, was unüblich ist. Ich weiß das aus unternehmerischen Gründen, wollte ich nur sagen, weil es wirklich unbefriedigend ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist schade, das ist klar, aber wir müssen es zur Kenntnis nehmen. Jetzt habe ich Frau Nink vom IQWiG.

**Frau Nink:** Jetzt sind alle Dinge, die ich sagen wollte, schon gesagt worden. Ich hätte konkret die Nachfrage zu dem ClinicalTrials.gov-Eintrag gehabt. Es hat sich jetzt geklärt, dass der Eintrag so nicht mehr korrekt ist, dass die Daten tatsächlich erst später kommen. Wir haben hier die bedauerliche Situation, wie wir sie regelhaft in der späten Therapielinie des multiplen Myeloms haben, dass wir in einem Therapiegebiet keine vergleichenden Daten haben, in dem sich gerade sehr viel tut. Letztlich hat der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier auch keinen Zusatznutzen abgeleitet. Aber das ist die Situation, wie wir sie jetzt hier haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Ludwig, bitte.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Bei dem Wirkstoff Teclistamab hatten Sie die Orphan-Designation zurückgezogen. Bei dem kommenden Wirkstoff Talquetamab, den wir bald haben, besteht weiter ein Orphan-Status, obwohl es das gleiche Anwendungsgebiet ist. Was ist die Rationale dahinter?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Frosien, bitte.

**Herr Frosien (Janssen-Cilag):** Das hängt unter anderem mit der Zielstruktur von Teclistamab zusammen. Darüber wurde heute schon viel darüber gesprochen. Teclistamab adressiert auch das BCMA-Target. Da es bereits Therapien mit dieser Zielstruktur zum Zeitpunkt der Zulassung gab und auch vor Teclistamab CAR-T-Therapien zugelassen sind, konnte in diesem Therapiesetting kein Orphan-Status mehr vergeben werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Ludwig, okay?

**Frau Dr. Ludwig:** Das mit den CAR-Ts besteht zwar auch für die andere Struktur, aber okay, ich nehme das so mit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir nehmen es zur Kenntnis. Danke schön. – Ich sehe keine Wortmeldungen mehr. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zusammenzufassen.

**Herr Frosien (Janssen-Cilag):** Dürfte ich noch kurz etwas zu Frau Ludwig sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Frosien (Janssen-Cilag):** Die Zielstruktur von Talquetamab ist eine andere. Das heißt, es ist kein BCMA-Target. Deshalb ist das der Unterschied zwischen Teclistamab und Talquetamab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Wer fasst zusammen? Herr Sindern?

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Das mache ich gern. Wir haben heute ausführlich über den Stellenwert von Teclistamab gesprochen. Die neuen Immuntherapien einschließlich Teclistamab stellen sicher einen Paradigmenwechsel in der Rezidivtherapie, zunächst in der hinteren Therapielinie dar. Die neuen Substanzklassen bieten eine neue Option der Wirksamkeit. Wenn wir über Wirksamkeit sprechen, sind es zunächst die Ansprechraten, über

die man reden kann. Wir haben gesehen, bei nicht-BCMA-vorththerapierten Patienten haben wir 63 Prozent gesehen. Das PMS in dieser Kohorte in der Studie beträgt 11,3 Monate. Die Daten haben gezeigt, dass Teclistamab auch bei 52 Prozent der Patienten, die bereits BCMA-vorththerapiert sind, wirksam ist.

Wichtig ist, dass die mediane Zeit bis zum Ansprechen in beiden Gruppen etwas mehr als einen Monat beträgt, wobei, auch das kam heute zur Sprache, die bispezifischen Antikörper im Gegensatz CAR-T-Therapie ohne einen zeitlichen Verzug eingesetzt werden können. Ein wichtiges Thema waren auch Sicherheit und Verträglichkeit. Das Spektrum der Nebenwirkungen umfasst im Indikationsgebiet bekannte Nebenwirkungen. Neben einer allgemeinen Hämatotoxizität und daraus resultierenden Zytopenien ist hier vor allem das Zytokin-Release-Syndrom zu nennen, das fast ausschließlich in der Aufdosierungsphase auftritt, in der Regel niedriggradig verläuft und gut behandelbar ist. Darüber hinaus treten im Verlauf der Therapie Infektionen auf, häufig auch schwerwiegende, aber wir haben gehört, dass man mittlerweile weiß, wie man im Behandlungsalltag damit gut umgehen kann. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die Klinikerinnen und Kliniker, die uns die Fragen beantwortet haben, also an Frau Weisel, Herrn Goldschmidt, Herrn Ludwig und Herrn Wörmann. Wir werden selbstverständlich zu wägen haben, was heute diskutiert worden ist. Damit kann ich diese Anhörung schließen. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, sofern Sie nicht unseren weiteren Anhörungen folgen.

Schluss der Anhörung: 11:01 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-230-z Teclistamab**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Teclistamab

[zur Behandlung des multiplen Myeloms nach mindestens drei vorausgegangenen Therapien]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und 5. Dezember 2019
- Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und 16. Dezember 2021
- Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und 15. Juli 2021
- Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022
- Belantamab Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021
- Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022
- Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021
- Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022
- Melphalanflufenamid – Beschluss vom 16. März 2023
- Selinexor – Beschlüsse vom 16. März 2023
- Ciltacabtagen Autoleucel – Beschluss vom 17.08.2023

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Teclistamab n.a. Tecvayli	Tecvayli ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens drei vorherige Therapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, Proteasom-Inhibitors und Anti-CD38 Antikörpers, und unter der letzte Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.
<b>Chemotherapien</b>	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Melphalan L01AA03 Alkeran®	Multiples Myelom
Melphalan flufenamid L01AA10 Pepaxti®	Pepaxti ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Fortgeschrittenes multiples Myelom
Doxorubicin (pegyliert liposomal) L01DB01 Caelyx®	In Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Carmustin L01AD01 Carmubris®</p>	<p>Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison</p>
<p>Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva®</p>	<p>Vincristin-Teva 1mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - multiplem Myelom</p>
<p><b>Weitere antineoplastische Arzneimittel</b></p>	
<p>Belantamab Mafodotin L01FX15 Blenrep®</p>	<p>Blenrep ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</p>
<p>Bortezomib L01XG01 Velcade®</p>	<p>Bortezomib als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.</p>
<p>Carfilzomib L01XG02 Kyprolis®</p>	<p>Kyprolis ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason alleine zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1)</p>
<p>Daratumumab L01FC01 Darzalex®</p>	<p>Daratumumab ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</li> <li>• Als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten</li> <li>• in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
<p>Elotuzumab L01FX08 Empliciti®</p>	<p>Emplicit ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben</p> <p>Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben</p>
<p>Isatuximab L01FC02 Sarclisa®</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasominhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</li> <li>- In Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben</li> </ul>
<p>Ixazomib L01XG03 Ninlaro®</p>	NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
<p>Lenalidomid L04AX04 Revlimid®</p>	Revlimid in Kombination mit Dexamethason ist indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
<p>Panobinostat L01XH03 Farydak®</p>	Farydak ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.
<p>Pomalidomid L04AX06 Imnovid®</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.</li> <li>• Imnovid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Selinexor L01XX66 Nexpovio®	Nexpovio ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.</li> <li>• in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist</li> </ul>
<b>Glucocorticoide</b>	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT®	Palliativtherapie maligner Tumoren
Prednisolon H02AB06 Decortin® H	<u>Hämatologie / Onkologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom</li> <li>- Palliativtherapie maligner Erkrankungen</li> </ul>
Prednison H02AB07 Decortin®	<u>Hämatologie / Onkologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom</li> </ul> Palliativtherapie maligner Erkrankungen
<b>CAR-T-Zelltherapien</b>	
Ciltacabtagen-Autoleucel L01XL05 Carvykti	CARVYKTI ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem 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.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Idecabtagen  
vicleucel  
L01XL07  
Abecma

Abecma ist indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38- Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## Abteilung Fachberatung Medizin

### Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

#### Vorgang: 2023-B-230-z (Teclistamab)

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 14. März 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	31
Referenzen.....	34

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IMiD	Immunmodulierende Substanz
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MM	Multiples Myelom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechräte
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
RR	Relatives Risiko
r/r	rezidiert / refraktär
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien erhalten haben.

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiplen Myelom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 29.11.2021 durchgeführt, die folgenden am 27.05.2022 und am 26.01.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 953 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt fünf Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Noori M et al., 2023 [5].

Safety and efficacy of Elotuzumab combination therapy for patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis

#### Fragestellung

We aimed to determine the safety and efficacy of Elotuzumab combination therapy in patients with MM.

#### Methodik

##### Population:

- participants diagnosed with ~~relapsed/refractory~~ multiple myeloma according to the criteria of the IMWG

##### Intervention:

- Elotuzumab along with the concomitant treatments

##### Komparator:

- concomitant treatments alone

##### Endpunkte:

- overall survival (OS),
- progression-free survival (PFS),
- objective response rate (ORR), stringent complete response (sCR)/CR, very good partial response (VGPR), partial response (PR), minor response (MR), stable disease (SD), and progressive disease (PD)
- treatment-related adverse events, AEs of special interest

##### Recherche/Suchzeitraum:

- We searched PubMed, Scopus, Web of Science, and EMBASE databases to identify any potential eligible publication as of 2 August 2022. A subsequent search update was conducted on 28 August 2022.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias (RoB 2) tool

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs

### Charakteristika der Population:

Newly diagnosed/untreated MM patients were recruited in two trials [24,25], and relapsed/refractory MM patients were recruited in three trials [21,26,27].

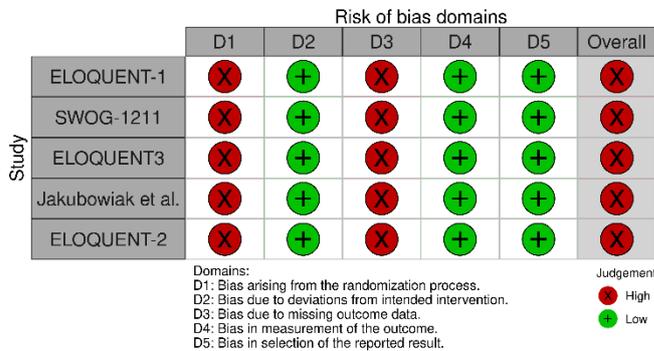
Table 1. Characteristics of included trials.

First author	Year of publication	Trial name	NCT identifier	Phase	Status of enrolled patients	NO. of patients*	Median age (years)*	Sex (males) *	ECOG performance status*	ISS*	Median treatment cycles*	Intervention treatments	Control treatments
Dimopoulos et al. [25]	2022	ELOQUENT-1	NCT01335399	3	Newly diagnosed/Untreated MM	374 vs. 374	73 (68–78) vs. 73 (69–78) <sup>†</sup>	211 vs. 201	0: 134 vs. 0: 135 1: 196 vs. 1: 172 2: 44 vs. 2: 67	I: 114 vs. I: 101 II: 155 vs. II: 170 III: 105 vs. III: 103	26 VS. 21	Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone	lenalidomide/dexamethasone
Usmani et al. [24]	2021	SWOG-1211	NCT01668719	2	Newly diagnosed/Untreated MM	48 vs. 52	62 (58–69) vs. 66 (56–71) <sup>‡</sup>	29 vs. 31	NA	I: 13 vs. I: 13 II: 20 vs. II: 24 III: 15 vs. III: 15	14 VS. 8	Elotuzumab/lenalidomide/bortezomib/dexamethasone	lenalidomide/bortezomib/dexamethasone
Dimopoulos et al. [26,28]	2018 (year of update: 2021)	ELOQUENT-3	NCT02654132	3	Relapsed/Refractory MM	60 vs. 57	69 (43–81) vs. 66 (36–81) <sup>‡</sup>	32 vs. 35	NA	I&II: 53 vs. I&II: 50 III: 7 vs. III: 7	9 VS. 5	Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone	pomalidomide/dexamethasone
Jakubowiak et al. [21]	2016	NA	NCT01478048	2	Relapsed/Refractory MM	77 vs. 75	65 (25–82) vs. 65 (30–85) <sup>‡</sup>	42 vs. 37	0: 38 vs. 0: 46 1: 35 vs. 1: 23 2: 2 vs. 2: 6	I: 26 vs. I: 19 II: 23 vs. II: 20 III: 11 vs. III: 16	12 VS. 7	Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone	bortezomib/dexamethasone
Lonial et al. [22,23,27]	2015 (year of updates: 2018 and 2020)	ELOQUENT-2	NCT01239797	3	Relapsed/Refractory MM	321 vs. 325	67 (37–88) vs. 66 (38–91) <sup>‡</sup>	192 vs. 193	0: 159 vs. 0: 145 1: 138 vs. 1: 146 2: 24 vs. 2: 34	I: 141 vs. I: 138 II: 102 vs. II: 105 III: 66 vs. III: 68	19 VS. 14	Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone	lenalidomide/dexamethasone

<sup>†</sup>Median (inter-quartile range [IQR]), <sup>‡</sup>Median (range), \* Data presented as 'Elotuzumab combination group vs non-Elotuzumab treatment regimen group,' Abbreviations: MM: multiple myeloma, ECOG: eastern cooperative oncology group, ISS: international staging system, NA: not available.

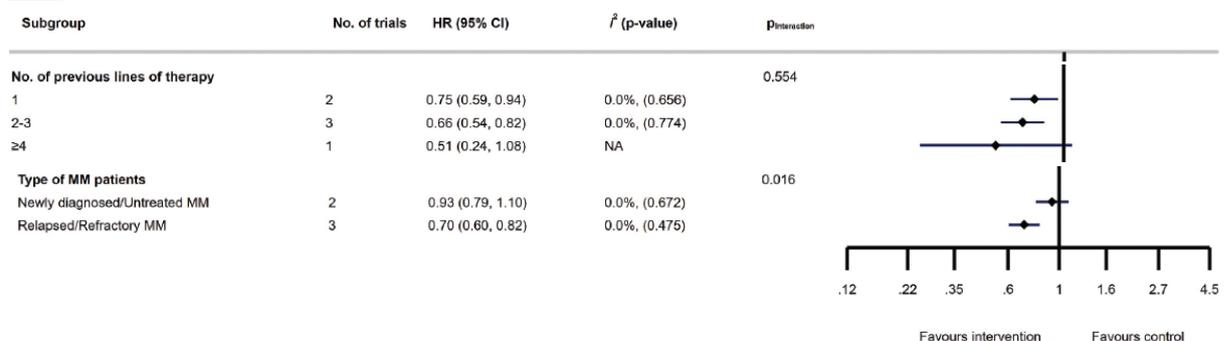
### Qualität der Studien:

Almost all included studies had a high risk of bias in their quality assessment, due to the randomization process and missing outcome data, and therefore, the results should be interpreted with caution.

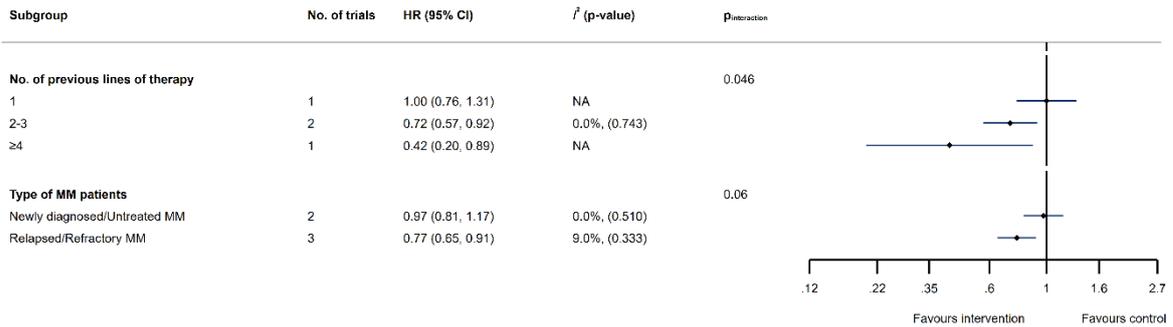


### Studienergebnisse:

#### PFS:



## OS:



## Adverse Events:

- Keine separaten Analysen für r/r MM

## Anmerkung/Fazit der Autoren

Our findings showed that Elotuzumab combination therapy significantly prolongs OS and PFS compared to non-Elotuzumab treatments in patients with MM, particularly those with relapsed/refractory disease. However, further investigations are required to establish the most effective combination of the Elotuzumab regimen, taking patients' drug resistance and comorbidities into account.

## Kommentare zum Review

Gemäß Einschlusskriterien des SR sollten nur Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom eingeschlossen werden. Tatsächlich wurden in das SR aber auch Studien neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Mit Bezug zur Indikation für die Synopse wurden bei der Ergebnisextraktion für die Evidenzsynopse nur Analysen mit Effektschätzer für das rezidivierte und refraktäre Multiplen Myelom berücksichtigt.

### 3.3 Leitlinien

#### Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [1,2].

*Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH) (Herausgeber)*

*Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (federführende Fachgesellschaft)*

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie

#### Zielsetzung/Fragestellung

Ziel dieser Leitlinie soll daher sein, das aktuelle Wissen zu diesem sehr umfassenden Bereich zusammenzustellen und daraus Standards für die aktuelle Diagnostik und Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom in Deutschland abzuleiten.

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Juni-Oktober 2018 (DB: Medline, CENTRAL, Cochrane Library, Guideline International Networks); Suche nach Leitlinien im April 2019 wiederholt (Guideline International Networks, Pubmed)

#### LoE

Tabelle 5: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Vertrauen in die Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohes Vertrauen	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderates Vertrauen	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringes Vertrauen	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringes Vertrauen	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

## GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

## Sonstige methodische Hinweise

- Leitlinie beruht zum Teil auf Adaptation der ASCO Leitlinie [3]

## Indikation zur Therapie im Rezidiv

<b>14.1</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Alle Patienten mit symptomatischem Myelom-Rezidiv <i>sollen</i> zeitnah therapiert werden.
<b>GRADE</b>	[445]; [446]; [447]; [448]; [449]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
⊕⊕⊕⊖	Lebensqualität
	Starker Konsens
<b>14.2</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Patienten mit biochemischem Myelom-Rezidiv und Hochrisiko-Zytogenetik, frühem Rezidiv nach der initialen Therapie und/oder schnellem Anstieg der Myelom-Parameter <i>sollten</i> frühzeitig therapiert werden.
	Starker Konsens
<b>14.3</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Asymptomatische Patienten mit langsamem biochemischem Progress <i>können</i> engmaschig verlaufskontrolliert werden.
	Starker Konsens

14.4	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Therapie im Rezidiv <i>sollte</i> , in Abhängigkeit des initialen Ansprechens, der Verträglichkeit, der Toxizität und des Patientenwunschs, bis zum Progress fortgeführt werden.
GRADE	[450]; [146]; [451]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
	Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

### Wahl der Rezidivtherapie (1.-3. Rezidiv)

14.5	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Allen Patienten <i>soll</i> eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Die Wahl der in der Rezidivtherapie eingesetzten Substanzen sollte von krankheits-, patienten- und therapiespezifischen Faktoren abhängig gemacht werden. 'Krankheitsspezifische Faktoren' sind der Myelom-Typ, die Zytogenetik, die Zeit bis zur Progression der Erkrankung ( $\geq$  bzw.  $<12$  Monate), die Nierenfunktion, Nachweis von Plasmazellen im peripheren Blut ( $>5\%$ ), der Infiltrationsgrad des Knochenmarks, die Hämoglobinkonzentration, der Ausdehnungsgrad der ossären Manifestationen, das Vorliegen extramedullärer Manifestationen und höhere ISS- bzw. R-ISS-Stadien ([Revidiertes] Internationales Staging System). Als 'patientenspezifische Faktoren' gelten unter anderem die Komorbiditäten, der Performancestatus bzw. das biologische Alter, der Therapiewunsch, die soziale Situation und die Entfernung des Wohnorts des Patienten zum nächstgelegenen geeigneten Behandlungsort. 'Therapiespezifische Faktoren', wie das Ansprechen und die Verträglichkeit der vorangegangenen Myelomtherapie, spielen zudem eine wichtige Rolle bei der Wahl der Therapie.

Alternativ zur medikamentösen Therapie sollten transplantationsfähige Patienten prinzipiell im ersten Rezidiv über die Chancen und Risiken einer (erneuten) autologen (oder allogenen) Transplantation beraten werden. Aufgrund der Komplexität der Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms, wird das Angebot einer Studienteilnahme mit dem Ziel der Behandlungsoptimierung empfohlen.

14.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine Triple-Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid <i>soll</i> bei Multiplen Myelom Patienten im ersten Rezidiv, unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität, angewendet werden.
GRADE	[408]; [393]; [445]; [446]; [447]; [455]; [448]; [456]; [457]; [458]; [459]; [460]; [461]; [462]; [463]; [464]; [465]; [466]; [449]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Unter einer Triple-Therapie wird in der Regel eine Therapiekombination aus zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator (IMiD), Proteasominhibitor (PI)) und einem Steroid (i.d.R.

Dexamethason) verstanden. In der Behandlung des Myelom-Rezidivs zeigten Triple-Therapien im Vergleich zu Dubletten in mehreren randomisierten Studien und Meta-Analysen höhere Ansprechraten, sowie ein längeres rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben (z.B. ergab eine Metaanalyse aus 5 unterschiedlichen Phase III Studien ein signifikant verbessertes OS und PFS der Triple-Therapie im Vergleich zur Dublet-Kombinationstherapien: OS HR 0,83[95%CI 0,71–0,94]; p=0,004 und PFS HR 0,68 [95%CI 0,62–0,74]; p<0,00 und ORR 1,19 [95%CI 1,10– 1,27]) [463]. Dem therapeutischen Benefit der Triple-Therapien steht das erhöhte relative Risiko für unerwünschte Ereignisse  $\geq 3$ . Grades gegenüber [472] RR 1,438 p=0,000 [463]; RR 1,11 p=0,001), sodass diese nicht für alle Patienten geeignet sind und, bei höherer Therapietoxizität bzw. Auftreten von Nebenwirkungen, die Lebensqualität nachhaltig beeinflussen können. Für körperlich fitte Patienten überwiegt der Zusatznutzen einer Triple-Therapie. Die Wahl der jeweiligen Kombinationstherapie sollte in Abhängigkeit von Myelom-Typ, individuellem Risikoprofil und Gesamtfitness erfolgen. Daher werden meist alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert. In Tabelle 17 ist eine Übersicht der gemäß Anwendungsbereich zugelassenen medikamentösen Rezidivtherapie-Optionen (Stand 09 2021), in Abhängigkeit des Ansprechens auf das jeweilige Induktionsregime bzw. die vorausgegangene Therapielinie, dargestellt [467].

Bei Erreichen einer partiellen Remission (PR), sehr guten PR (VGPR) oder kompletten Remission (CR), die für mindestens 12 Monate nach Therapieende anhält, sowie einer guten Verträglichkeit der vorherigen Therapie, ist ein wiederholtes Therapieansprechen bei einer Behandlung analog der vorherigen Therapielinie wahrscheinlich [471], [469]. Daten, welche die Effizienz einer Wiederbehandlung belegen, gibt es insbesondere zu Bortezomib und zu den Immunmodulierenden Substanzen (IMiD) [470], [473], [468], [474], [466], [446], [449], [455]. Bei einem kurzen progressionsfreien Überleben bzw. bei einem unter laufender (Erhaltungs-) Therapie entstehenden Rezidiv wird eine Umstellung des Therapieregimes empfohlen: Z.B. Wechsel auf ein PI-basiertes Regime bei IMiD vorbehandelten Patienten und umgekehrt oder der Einsatz anderer, neuer Substanzen (z.B. monoklonaler Antikörper).

<b>14.7</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine autologe Stammzelltransplantation <i>sollte</i> allen transplantationsfähigen Patienten angeboten werden, bei denen keine Transplantation im Rahmen der Erstlinientherapie durchgeführt wurde.
<b>GRADE</b>	[475]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
<b>14.8</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>O</b>	Eine autologe Re-Transplantation <i>kann</i> erfolgen, wenn das progressionsfreie Überleben nach erster Transplantation in der Regel mindestens 18 Monate andauerte.
<b>GRADE</b>	[476]; [279]; [477]; [478]; [137]; [479]; [480]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

14.9	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Fitte Patienten mit frühem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation, <b>kann</b> eine allogene Stammzelltransplantation angeboten werden.
GRADE	[375]; [373]; [478]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

14.10	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Wenn möglich, <b>sollte</b> eine allogene Stammzelltransplantation im Rahmen einer klinische Studien erfolgen.
	Starker Konsens

### Wahl der Rezidivtherapie bei >3. Rezidiv

In diesem Abschnitt soll beschrieben werden, welche Behandlungsoptionen für stark vorbehandelte Patienten mit mehr als drei Rezidiven empfohlen werden können. Die Patientencharakteristika umfassen in diesen späten Linien häufig quadrupel- und penta-refraktäre Patienten. Als quadrupel-refraktär werden Patienten bezeichnet, die auf Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib und Carfilzomib nicht mehr ansprechen. Die Gruppe wird penta-refraktär, wenn zusätzlich ein CD38-Antikörper wirkungslos ist [467].

14.12	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien <b>sollte</b> geprüft werden, ob eine moderne Triplet-Therapie (siehe Kapitel 14.3) nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.
	Starker Konsens

14.13	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien <b>sollte</b> geprüft werden, ob „klassische“ Chemotherapeutika (Bendamustin, Doxorubicin, Cyclophosphamid) ggf. in Kombination mit neuen Substanzen eingesetzt werden können.
	Starker Konsens

14.14	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien und aggressivem Verlauf <b>sollte</b> geprüft werden, ob Polychemotherapien (VTD-PACE, DCEP, CVAD, TCID) sinnvoll eingesetzt werden können.
	Starker Konsens

14.15	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Unter der Betrachtung der Therapiemöglichkeiten und des individuellen Verlaufs <b>kann</b> gemeinsam mit dem Patienten auch eine Therapiezieländerung mit Abkehr von einer Myelomspezifischen Therapie und Einsatz von Best Supportive Care beschlossen werden
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Grundsätzlich sollte auch bei Patienten mit mehr als drei Rezidiven geprüft werden, ob eine der im Kapitel 14.3 beschriebenen Triplet-Therapien noch nicht ausgeschöpft wurde [112], [467]. Neue effektive Dreifachkombinationen unter Verwendung von Bortezomib oder Antikörpern gegen CD38 (Daratumumab, Isatuximab) oder SLAMF7 (Elotuzumab) in Verbindung mit Pomalidomid und Dexamethason [497] [508] oder Daratumumab oder Isatuximab zusammen mit Carfilzomib und Dexamethason sind inzwischen zugelassen [498][499].

Daten aus kontrollierten klinischen Studien speziell für die Situation multipel rezidivierter Myelom-Patienten mit mindestens vier Vortherapien als Einschlusskriterium sind nicht verfügbar. Erkenntnisgewinn gezogen werden kann aus Studien mit Myelom-Patienten, die letztlich im Median vier oder mehr Vortherapien aufwiesen. In den Phase II Studien mit Daratumumab als Monotherapie konnte bei Patienten mit im median 5 Vortherapien nach einem medianen follow-up von 36,6 Monaten ein Gesamtansprechen von 30.4% und ein medianes Gesamtüberleben von 20,5 Monaten gezeigt werden [500].

Es sollte die Möglichkeit geprüft werden einen CD38-Antikörper (Daratumumab oder Isatuximab) in Kombination mit anderen aktiven Substanzen (Lenalidomid, Pomalidomid, Carfilzomib, Daratumumab) gemäß der Zulassung (s. Tabelle 17) zu verabreichen, um das Ansprechen potenziell noch zu verbessern. Patienten mit einem Rezidiv nach vier oder mehr vorherigen Therapien, die refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper sind, können darüber hinaus mit einer zielgerichteten Therapie gegen BCMA behandelt werden.

Das BCMA-Antikörper-Drug-Konjugat Belantamab-Mafodotin wird als Monotherapie ohne begleitende Kortikosteroide verabreicht. In der Zulassungsstudie DREAMM-2 sprachen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten 32% der Patienten auf die Behandlung an. Das mediane PFS (Studienpopulation mit 2,5 mg/kg Körpergewicht Dosierung) betrug 2,8 Monate. Die mediane DoR betrug 11 Monate und das mediane OS betrug 13,7 Monate [501].

Auch die Gabe der gegen BCMA gerichteten CAR-T-Zell Therapie Idecabtagen-Vicleucel (Ide-cel) kann bei Patienten mit >3 Rezidiven erwogen. Die Zulassung besteht bereits bei 3 Vortherapien, vorausgesetzt einer Vorbehandlung mit Immunmodulator, Proteasominhibitor und CD38-Antikörper und Progress auf die letzte Behandlung. In der Phase-II KarMMa-Studie bei Patienten mit im Median 6 Vortherapien lag das Gesamtansprechen bei 73%, mit 33% kompletten Remissionen. Das mediane progressionsfreie Überleben war 8,8 Monate [496](siehe auch Kapitel 14.3).

Mono- oder Kombinationstherapien, die die Chemotherapeutika Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin oder Melphalan beinhalten, können Wirksamkeit bei stark vorbehandelten Myelom-Patienten zeigen [506], [509], [510], [504], [505], [230]. Die Kombinationstherapie von Bendamustin mit Pomalidomid bei Patienten mit im Median fünf Vortherapien führte zu einer Gesamtansprechrates von 61% und einem medianen progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben von 9,6 bzw. 21,3 Monaten [511].

Bei stark vorbehandelten Patienten mit aggressiver Krankheitsdynamik kann die Gabe einer Polychemotherapie erwogen werden [502], [512], [507]. In der vergleichenden Studie von Griffin zeigt sich allerdings in der Gesamtpopulation der so behandelten Patienten ein progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben von 4,5 und 8,5 Monaten, so dass die Wirkung in den Kontext der Aggressivität der Behandlung, der zu erwartenden Toxizität und dem langfristigen Konzept (ggf. allogene Stammzelltransplantation oder andere immunologische Therapieform) gesetzt werden muss. Im ähnlichen Bereich liegen die Daten von Lakshman et al.

Eine weitere zugelassene Therapie ist die Kombination von Selinexor und Dexamethason bei Patienten, die quadrupel oder pentarefraktär sind und im Median 7 Vortherapien aufwiesen. Die Kombination zeigte eine Ansprechrates von partieller Remission oder besser bei 26% der behandelten Patienten. Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben betragen 3,7 und 8,6 Monate [503].

Die Rolle der allogenen Stammzelltransplantation in dieser Situation ist nicht gesichert. Es bleibt jedoch ein potentiell kuratives Konzept für individuell ausgewählte Patienten mit kontrollierter Erkrankung und niedriger Myelomlast [382]. Eine allogene Stammzelltransplantation kann daher zu jedem Zeitpunkt

diskutiert werden, sollten die Voraussetzungen hinsichtlich Ansprechen, Krankheitsstatus und Patientencharakteristika eine erfolgreiche Transplantation möglich erscheinen lassen. Basierend auf den bisher vorliegenden Ergebnissen mit limitierten Erfolgsraten, insbesondere bei fortgeschrittener Erkrankung, sollte in der mehrfach rezidierten Situation, wenn immer möglich, die Transplantation im Rahmen einer Studie erfolgen [136].

Zum Zeitpunkt einer neuen Therapieentscheidung ist, nach eingehender Abschätzung und Diskussion von Chancen und Risiken der nächsten Therapielinie, die Möglichkeit einer Therapiezieländerung im Sinne einer rein supportiven Versorgung für den Patienten gegeben. Diese Option rückt durch die zahlreichen Therapiemodalitäten mehr in den Hintergrund und sollte stets nur nach eingehender Prüfung der Situation ausgewählt werden.

**Tabelle 17: Medikamentenübersicht Rezidivtherapie**

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
<b>Immunmodulatoren (IMiDs)</b>				
Thalidomid (T)	Melphalan/Prednison (MPT)	keine Zulassung im Rezidiv	Embryotoxizität, Polyneuropathie, Fatigue, Diarrhoen, Thrombosen, Infektanfälligkeit, Blutbildveränderungen, Leberwerterhöhungen, Tremor, Hautreaktionen, Somnolenz, Konstipation, periphere Ödeme, Risiko sekundärer Primärmalignome	Orale Gabe Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungsprogramm, Risiko der Hepatitis B Reaktivierung, Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Bortezomib/Dexamethason (VTD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason (Dara-VTd)	keine Zulassung im Rezidiv		
Lenalidomid (R)	Monotherapie	keine Zulassung im Rezidiv	Embryotoxizität, Durchfälle, Thrombosen, Infektanfälligkeit, Blutbildveränderungen, Leberwerterhöhungen, Herzerkrankung, Muskelbeschwerden, Risiko sekundärer Primärmalignome	Orale Gabe RVD als Induktionstherapie vor ASCT nicht zugelassen, von EMA abgelehnt Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungsprogramm, Risiko der Hepatitis B Reaktivierung,
	Dexamethason (Rd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Bortezomib/Dexamethason (RVD bzw. VRd)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Melphalan/Prednison (RMP)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Carfilzomib/Dexamethason (KRd)	Nach mind. 1 Vortherapie		Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Ixazomib/Dexamethason (Ixa-Rd)	Nach mind. 1 Vortherapie		
	Daratumumab/Dexamethason (Dara-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Elotuzumab/Dexamethason (Elo-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie		
Pomalidomid (P)	Bortezomib/Dexamethason (PVd)	Nach mind. 1 Vortherapie, darunter Lenalidomid	Panzytopenie, Thromboembolie, Pneumonie, Dyspnoe, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Risiko sekundärer Primärmalignome	Orale Gabe Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungsprogramm, Risiko der Hepatitis B Reaktivierung,



Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	Dexamethason (Pd)	Rezidiv./refraktäres MM, nach mind. 2 Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib und Progress unter der letzten Therapie		Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Daratumumab/ Dexamethason (Dara-Pd)	Pat. mit MM, die bereits eine Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren  oder  die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen  Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben		
	Isatuximab/ Dexamethason (Isa-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie		
	Elotuzumab/ Dexamethason (Elo-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie		
<b>Proteasom-inhibitoren</b>				
Bortezomib (V)	Monotherapie	Progressives MM nach mind. 1 Vortherapie und ASCT oder für ASCT nicht geeignet.	Polyneuropathie, Blutbildveränderungen und hämatologische Toxizität, Herpes Zoster Reaktivierung	subkutane Gabe  G-BA, Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Stand 08/2021: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off- Label-Use), Teil A, XXXIII.  Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe
	Peg. liposom. Doxorubicin	Progressives MM nach mind. 1 Vortherapie und ASCT oder für ASCT nicht geeignet.		
	Dexamethason (Vd)	Progressives MM nach mind. 1 Vortherapie und ASCT oder für ASCT nicht geeignet.		
	Melphalan/ Prednison (VMP)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Dexamethason (VD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Thalidomid/ Dexamethason (VTD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Cyclophosphamid/ Dexamethason (VCD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Daratumumab/ Melphalan/ Prednison (Dara-VMP)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Daratumumab / Thalidomid/ Dexamethason (Dara-VTd)	keine Zulassung im Rezidiv		



	Daratumumab / Dexamethason (Dara-Vd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Panobinostat/ Dexamethason (PAN-Vd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vor-therapien, darunter		
<b>Medikament</b>	<b>Zugelassene Therapiekombinationen</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet</b>	<b>Wichtige Nebenwirkungen</b>	<b>Sonstige Hinweise</b>
		Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben		
Carfilzomib (K)	Daratumumab/ Dexamethason (Dara-Kd oder KdD)	Nach mind. 1 Vortherapie	Hämatologische Toxizität, Thromboembolie, Hypertonie, Herzerkrankung, Fatigue	Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe  Thromboseprophylaxe empfohlen
	Lenalidomid/ Dexamethason (KRd)	Nach mind. 1 Vortherapie	Herpes Zoster Reaktivierung, Niereninsuffizienz, selten Herzschäden, selten Polyneuropathie	
	Dexamethason (Kd)	Nach mind. 1 Vortherapie		
	Isatuximab/ Dexamethason (Isa-Kd)	Nach mind. einer Vortherapie		
Ixazomib (Ixa)	Lenalidomid/ Dexamethason (Ixa-Rd)	Nach mind. 1 Vortherapie	Hämatologische Toxizität, Übelkeit Hautreaktionen, peripheres Ödem, Herpes Zoster Reaktivierung	Orale Gabe  Einnahme spätestens 1h vor oder frühestens 2h nach einer Mahlzeit,  Thromboseprophylaxe empfohlen  Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe
<b>Antikörper</b>				
Daratumumab (Dara) i.v.	Lenalidomid/ Dexamethason (Dara-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie	Infusionsreaktionen (bspw. Atembeschwerden, Schüttelfrost, etc; vor allem während der ersten Gaben), Infektanfälligkeit, Müdigkeit, Fieber, Rückenschmerzen, Panzytopenie	lange Infusionszeit Standarddiagnostik vor Bluttransfusionen kann behindert und verzögert werden  Risiko der Hepatitis B Reaktivierung
	Bortezomib, Melphalan, Dexamethason (Dara-VMP)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Bortezomib/ Thalidomid/ Dexamethason (Dara-VTd)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Bortezomib/ Dexamethason (Dara-Vd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Monotherapie	Pat. mit rez./refrak. MM, die bereits mit einem Proteasom- Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und Krankheitsprogression während der letzten Therapie		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Daratumumab (Dara) s.c.	Zusätzlich: Pomalidomid/ Dexamethason (Dara-Pd)	Pat. mit MM, die bereits eine Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren  oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen  Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Appetitlosigkeit, Polyneuropathie, Kopfschmerzen, Hypertonie, Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Pankreatitis, Müdigkeit, Fieber, Rückenschmerzen	Nur s.c.
Isatuximab (Isa)	Pomalidomid/ Dexamethason (Isa-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie	Infusionsbedingte Reaktionen, Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Dyspnoe, Diarrhö, Übelkeit, Plattenepithelkarzinom der Haut	
	Carfilzomib/ Dexamethason (Isa-Kd)	Nach mind. einer Vortherapie		
Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Elotuzumab (Elo)	Lenalidomid/ Dexamethason (Elo-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie	Infusionsbedingte Reaktionen, Durchfall, Herpes-zoster- Infektionen, Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Lymphopenie, Thromboembolie, Lebertoxizität	Thromboseprophylaxe
	Pomalidomid/ Dexamethason (Elo-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie		
Weitere Substanzen				
HDAC-Inhibitor				
Panobinostat	Bortezomib/ Dexamethason (PAN-Vd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vor-therapien, darunter  Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben	Pneumonien, Myelosuppression, Hypotension, Gastrointestinalbeschwerden, Arrhythmie, kardiale Ischämien	Orale Gabe
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC)				
Belantamab mafodotin	Monotherapie	Pat. mit MM, mind. vier Vortherapien und Erkrankung refraktär gegenüber mind. einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38- Antikörper, und Krankheitsprogression während der letzten Therapie	Pneumonie, Panzytopenie, Augen- bzw. Hornhauterkrankungen, Übelkeit, Diarrhö, Pyrexie, Fatigue, Infusionsbedingte Reaktionen	Ophthalmologische Untersuchungen, Tränenersatz

XPO1-Inhibitor				
Selinexor	Dexamethason	Von EMA zugelassen: mind. 4 Vortherapien, refraktär gegenüber mind. zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei Immunmodulatoren und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und Krankheitsprogression während der letzten Therapie	Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Stoffwechselstörungen, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verschwommenes Sehen, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Abdominalschmerz, Müdigkeit, Fieber	Noch keine deutsche Fachinformation verfügbar
CAR-T				
Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Idecabtagen vicleucel		Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. drei Vor-therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Infektionsanfälligkeit, Panzytopenie, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Hypogammaglobulinämie, Stoffwechselstörungen, Enzephalopathie, Kopfschmerzen, Schwindel, Tachykardie, Hypertonie, Hypotonie, Dyspnoe, Husten, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Arthralgie, Fieber, Müdigkeit, Asthenie, Ödem, Schüttelfrost	Bereithaltung von Tocilizumab und Notfall-ausrüstung für Zytokin-Freisetzungssyndrom
Zytostatika (alphabet.)				
Bendamustin	Prednison	keine Zulassung im Rezidiv	Myelosuppression, Infektionen, Übelkeit, Herzfunktionsstörung, Hautreaktionen, Tumorlysesyndrom	Risiko der Hepatitis B Reaktivierung
Cyclophosphamid (C)	(Prednison)	Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)	Blutbildveränderungen, in höheren Dosen ggf. Haarausfall, Myelosuppression,	sowohl i.v. als auch orale Arzneiform verfügbar
	Bortezomib/ Dexamethason (VCD)	keine Zulassung im Rezidiv	Zystitisprophylaxe erforderlich (Hydratierung+Mesna bei Dosen >400mg/m <sup>2</sup> /d), Mukositis, Alopezie	
Doxorubicin		fortgeschrittenes MM	Kardiotoxizität (maximale kumulative Dosis 400-550mg/m <sup>2</sup> ), Kardiomyopathie, Myelosuppression, Paravasatrisiko	
Doxorubicin pegyliert liposomal	Bortezomib	Progressives MM bei Pat. nach mind. einer Vortherapie, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.	Kardiomyopathie, Myelosuppression, Infusionsreaktionen, Hand-Fuß-Syndrom, GI-Toxizität	
Melphalan oral	in Kombination mit Prednison/Prednisolon oder anderen Myelomtherapeutika oder als Hochdosis Monotherapie zur Konditionierung vor ASCT	Multiples Myelom (Plasmozytom); s. Fachinformation	Blutbildveränderungen, in höheren Dosen ggf. Haarausfall, Myelosuppression, Paravasatrisiko, Harnstoff ↑, Mukositis, Alopezie	sowohl i.v. als auch orale Arzneiform verfügbar

#### Referenzen aus Leitlinien

112. Laubach, J., Garderet, L., Mahindra, A., Gahrton, G., Caers, J., Sezer, O., et.al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 2016. 30(5): p. 1005-17., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26710887>

136. Mikhael, J., Ismaila, N., Cheung, M. C., Costello, C., Dhodapkar, M. V., Kumar, S., et.al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2019. 37(14): p. 1228-1263., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30932732>
137. Gay, F., Engelhardt, M., Terpos, E., Wasch, R., Giaccone, L., Auner, H. W., et.al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica*, 2018. 103(2): p. 197-211., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217780>
297. Wang, Y., Li, H., Liu, C., Chen, C., Yan, J., Solitary Plasmacytoma of Bone of the Spine: Results From Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2019. 44(2): p. E117-E125., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30005040>
373. Bruno, B., Rotta, M., Patriarca, F., Mordini, N., Allione, B., Carnevale-Schianca, F., et.al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*, 2007. 356(11): p. 1110-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17360989>
382. Sobh, M., Michallet, M., Gahrton, G., Iacobelli, S., van Biezen, A., Schonland, S., et.al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia*, 2016. 30(10): p. 2047-2054., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27118410>
393. Nooka, A. K., Kaufman, J. L., Behera, M., Langston, A., Waller, E. K., Flowers, C. R., et.al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer*, 2013. 119(23): p. 4119-28., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24005889>
408. Durie, B. G. M., Hoering, A., Abidi, M. H., Rajkumar, S. V., Epstein, J., Kahanic, S. P., et.al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2017. 389(10068): p. 519-527., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28017406>
445. Dimopoulos, M. A., Lonial, S., White, D., Moreau, P., Palumbo, A., San-Miguel, J., et.al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol*, 2017. 178(6): p. 896-905., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28677826>
446. Dimopoulos, M. A., Oriol, A., Nahi, H., San-Miguel, J., Bahlis, N. J., Usmani, S. Z., et.al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016. 375(14): p. 1319-1331., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27705267>
447. Dimopoulos, M. A., Stewart, A. K., Masszi, T., Spicka, I., Oriol, A., Hajek, R., et.al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol*, 2017. 177(3): p. 404-413., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28211560>
448. Richardson, P. G., Hungria, V. T., Yoon, S. S., Beksac, M., Dimopoulos, M. A., Elghandour, A., et.al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood*, 2016. 127(6): p. 713-21., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26631116>
449. Moreau, P., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis, N. J., Hansson, M., Pour, L., et.al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016. 374(17): p. 1621-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27119237>
450. Fouquet, G., Tardy, S., Demarquette, H., Bonnet, S., Gay, J., Debarri, H., et.al. Efficacy and safety profile of long-term exposure to lenalidomide in patients with recurrent multiple myeloma. *Cancer*, 2013. 119(20): p. 3680-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921945>
451. Zago, M., Oehrlein, K., Rendl, C., Hahn-Ast, C., Kanz, L., Weisel, K., Lenalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma disease: feasibility and benefits of long-term treatment. *Ann Hematol*, 2014. 93(12): p. 1993-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24974802>
455. Palumbo, A., Chanan-Khan, A., Weisel, K., Nooka, A. K., Masszi, T., Beksac, M., et.al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016. 375(8): p. 754-66., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557302>
456. Botta, C., Ciliberto, D., Rossi, M., Staropoli, N., Cuce, M., Galeano, T., et.al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv*, 2017. 1(7): p. 455-466., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296961>
457. Chng, W. J., Goldschmidt, H., Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Joshua, D., Palumbo, A., et.al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia*, 2017. 31(6): p. 1368-1374., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28025582>
458. Dimopoulos, M. A., Goldschmidt, H., Niesvizky, R., Joshua, D., Chng, W. J., Oriol, A., et.al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(10): p. 1327-1337., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28843768>

459. Kropff, M., Vogel, M., Bisping, G., Schlag, R., Weide, R., Knauf, W., et.al. Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study. *Ann Hematol*, 2017. 96(11): p. 1857-1866., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28905189>
460. Lopuch, S., Kawalec, P., Wisniewska, N., Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Hematology*, 2015. 20(1): p. 1-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24580409>
461. Moreau, P., Joshua, D., Chng, W. J., Palumbo, A., Goldschmidt, H., Hajek, R., et.al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia*, 2017. 31(1): p. 115-122., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2749164>
462. Ruggeri, Kai, Maguire, Áine, Schmitz, Susanne, Haller, Elisa, Walsh, Cathal, Bowden, Jack, et.al. Estimating the Relative Effectiveness of Treatments in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma through a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Blood*, 2015. 126(23): p. 2103-2103.
463. Sun, Z., Zheng, F., Wu, S., Liu, Y., Guo, H., Liu, Y., Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017. 113: p. 249-255., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427514>
464. van Beurden-Tan, C. H. Y., Franken, M. G., Blommestein, H. M., Uyl-de Groot, C. A., Sonneveld, P., Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*, 2017. 35(12): p. 1312-1319., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240968>
465. Zhang, T., Wang, S., Lin, T., Xie, J., Zhao, L., Liang, Z., et.al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget*, 2017. 8(20): p. 34001-34017., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28454113>
466. Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Palumbo, A., Joshua, D., Pour, L., Hajek, R., et.al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*, 2016. 17(1): p. 27-38., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671818>
467. Chim, C. S., Kumar, S. K., Orłowski, R. Z., Cook, G., Richardson, P. G., Gertz, M. A., et.al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*, 2018. 32(2): p. 252-262., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29257139>
470. Madan, S., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Buadi, F., Hayman, S. R., et.al. Efficacy of retreatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in patients receiving IMiDs for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2011. 118(7): p. 1763-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21673347>
471. Mateos, M. V., Oriol, A., Martinez-Lopez, J., Gutierrez, N., Teruel, A. I., de Paz, R., et.al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11(10): p. 934-41., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739218>
472. Nooka, Ajay K., Kaufman, Jonathan L., Lonial, Sagar, Efficacy and safety of triplet versus doublet salvage therapies among relapsed myeloma patients: Meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. 34(15\_suppl): p. 8020-8020., [https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.8020](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.8020)
473. Petrucci, M. T., Giraldo, P., Corradini, P., Teixeira, A., Dimopoulos, M. A., Blau, I. W., et.al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2013. 160(5): p. 649-59., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23293914>
474. Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Spicka, I., Oriol, A., et.al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2015. 372(2): p. 142-52., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482145>
475. Attal, M., Lauwers-Cances, V., Hulin, C., Leleu, X., Caillot, D., Escoffre, M., et.al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *New England journal of medicine*, 2017. 376(14): p. 1311-1320., <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/128/CN-01365128/frame.html>, <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1611750?articleTools=true>
476. Sellner, L., Heiss, C., Benner, A., Raab, M. S., Hillengass, J., Hose, D., et.al. Autologous retransplantation for patients with recurrent multiple myeloma: a single-center experience with 200 patients. *Cancer*, 2013. 119(13): p. 2438-46., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23576287>
477. Cook, G., Williams, C., Brown, J. M., Cairns, D. A., Cavenagh, J., Snowden, J. A., et.al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(8): p. 874-85., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948586>

478. Crawley, C., Lalancette, M., Szydlo, R., Gilleece, M., Peggs, K., Mackinnon, S., et.al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood*, 2005. 105(11): p. 4532-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15731182>
479. Giralt, S., Garderet, L., Durie, B., Cook, G., Gahrton, G., Bruno, B., et.al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21(12): p. 2039-2051., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26428082>
480. Kumar, S., Mahmood, S. T., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Hayman, S. R., Buadi, F. K., et.al. Impact of early relapse after auto-SCT for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 2008. 42(6): p. 413-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18587435>
496. Munshi, NC, Anderson, LD, Shah, N, Madduri, D, Berdeja, J, Lonial, S, et.al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma., 2021. 384 (8)(8): p. 705-716., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33626253>
497. Dimopoulos, MA, Dytfeld, D, Grosicki, S, Moreau, P, Takezako, N, Hori, M, et.al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma., 2018. 379 (19)(19): p. 1811-1822., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30403938>
498. Dimopoulos, M, Quach, H, Mateos, MV, Landgren, O, Leleu, X, Siegel, D, et.al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study., 2020. 396 (10245)(10245): p. 186-197., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682484>
499. Moreau, P, Dimopoulos, MA, Mikhael, J, Yong, K, Capra, M, Facon, T, et.al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial., 2021. 397 (10292)(10292): p. 2361-2371., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097854>
500. Usmani, SZ, Nahi, H, Plesner, T, Weiss, BM, Bahlis, NJ, Belch, A, et.al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials., 2020. 7 (6)(6): p. e447-e455., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470437>
501. Lonial, S, Lee, HC, Badros, A, Trudel, S, Nooka, AK, Chari, A, et.al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study., 2020. 21 (2)(2): p. 207-221., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859245>
502. Auel, B., Goldschmidt, H., Geer, T., Moehler, T. M., Platzbecker, U., Naumann, R., et.al. Treatment with Thalidomide and Cyclophosphamide (TCID) is Superior to Vincristine (VID) and to Vinorelbine (VRID) Regimens in Patients with Refractory or Recurrent Multiple Myeloma. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2012. 28(2): p. 67-76., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23730012>
503. Chari, A., Vogl, D. T., Gavriatopoulou, M., Nooka, A. K., Yee, A. J., Huff, C. A., et.al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2019. 381(8): p. 727-738., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31433920>
504. Cheson, B. D., Wendtner, C. M., Pieper, A., Dreyling, M., Friedberg, J., Hoelzer, D., et.al. Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: treatment recommendations from an international consensus panel. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2010. 10(1): p. 21-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223726>
505. Cohen, A., Spektor, T. M., Stampleman, L., Bessudo, A., Rosen, P. J., Klein, L. M., et.al. Safety and efficacy of pomalidomide, dexamethasone and pegylated liposomal doxorubicin for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2018. 180(1): p. 60-70., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29164606>
506. Knop, S., Straka, C., Haen, M., Schwedes, R., Hebart, H., Einsele, H., The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica*, 2005. 90(9): p. 1287-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16154860>
507. Lakshman, A., Singh, P. P., Rajkumar, S. V., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Gertz, M. A., et.al. Efficacy of VDT PACE-like regimens in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Am J Hematol*, 2018. 93(2): p. 179-186., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29067723>
508. Richardson, P. G., Oriol, A., Beksac, M., Liberati, A. M., Galli, M., Schjesvold, F., et.al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20(6): p. 781-794., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31097405>
509. Orłowski, R. Z., Nagler, A., Sonneveld, P., Blade, J., Hajek, R., Spencer, A., et.al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*, 2007. 25(25): p. 3892-901., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17679727>
510. Sonneveld, P., Hajek, R., Nagler, A., Spencer, A., Blade, J., Robak, T., et.al. Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma

who received prior thalidomide/lenalidomide therapy. *Cancer*, 2008. 112(7): p. 1529-37., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18300257>  
 511. Sivaraj, D., Green, M. M., Kang, Y., Long, G. D., Rizzieri, D. A., Li, Z., et.al. Bendamustine, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*, 2018. 8(8): p. 71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30065277>  
 512. Griffin, P. T., Ho, V. Q., Fulp, W., Nishihori, T., Shain, K. H., Alsina, M., et.al. A comparison of salvage infusional chemotherapy regimens for recurrent/refractory multiple myeloma. *Cancer*, 2015. 121(20): p. 3622-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26149422>

**Mikhael J et al., 2019 [3].**

*American Society of Clinical Oncology/ Cancer Care Ontario*

Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline

**Zielsetzung/Fragestellung**

To provide evidence-based recommendations on the treatment of multiple myeloma to practicing physicians and others.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Searched on December 14, 2017, Updated search on August 30, 2018

LoE

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

## GoR

### Guide for Strength of Recommendations

Rating for Strength of Recommendation		Type of Recommendation	Definition
<b>Strong</b>	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.	<b>Evidence based</b>	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
<b>Moderate</b>	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.	<b>Formal consensus</b>	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
<b>Weak</b>	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.	<b>Informal consensus</b>	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Expert Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak").
		<b>No recommendation</b>	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Expert Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

## Relapsed Disease

### *Relapsed Disease*

- Recommendation 7.1.* Treatment of biochemically relapsed myeloma should be individualized. Factors to consider include patient's tolerance of prior treatment, rate of rise of myeloma markers, cytogenetic risk, presence of comorbidities (ie, renal insufficiency), frailty, and patient preference. High-risk patients as defined by high-risk cytogenetics and early relapse post-transplant/initial therapy should be treated immediately. Close observation is appropriate for patients with slowly progressive and asymptomatic relapse (Type: informal consensus/evidence-based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.2.* All clinically relapsed patients with symptoms due to myeloma should be treated immediately (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 7.3.* Triplet therapy should be administered on first relapse, though the patient's tolerance for increased toxicity should be considered. A triplet is defined as a regimen with two novel agents (PIs, immunomodulatory drugs, or monoclonal antibodies) (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 7.4.* Treatment of relapsed multiple myeloma may be continued until disease progression. There are not enough data to recommend risk-based versus response-based duration of treatment (such as MRD) (Type: evidence-based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.5.* Prior therapies should be taken into consideration when selecting the treatment at first relapse. A monoclonal antibody-based regimen in combination with an immunomodulatory drug and/or PI should be considered. Triplet regimens are preferred based on tolerability and comorbidities (Type: evidence-based; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.6.* ASCT, if not received after primary induction therapy, should be offered to transplant-eligible patients with relapsed multiple myeloma. Repeat SCT may be considered in relapsed multiple myeloma if progression-free survival after first transplant is 18 months or greater (Type: evidence-based; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: weak).
- Recommendation 8.1.* The risk status of the patients should be assessed using the Revised International Staging System for all patients at the time of diagnosis (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.2.* Repeat risk assessment at the time of relapse should be performed and should include bone marrow with fluorescence in situ hybridization for myeloma abnormalities seen with progression, including 17p and 1q abnormalities. Fluorescence in situ hybridization for primary abnormalities (translocations and trisomies), if seen in the initial diagnostic marrow, does not need to be repeated (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.3.* Assessment of other risk factors such as renal insufficiency, age, presence of plasma cell leukemia/circulating plasma cells, extramedullary disease, and frailty, should also be considered/performed (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.4.* In patients with genetic high-risk disease, a triplet combination of PI, immunomodulatory drug, and a steroid should be the initial treatment, followed by one or two ASCTs, followed by a PI-based maintenance until progression (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.5.* In patients with renal insufficiency, drugs should be modified based on renal clearance (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.6.* In patients with plasma cell leukemia or extramedullary disease, cytotoxic chemotherapy may have a role (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

### Recommendation 7.3. Literature review and clinical interpretation.

The treatment of relapsed multiple myeloma is complex and does not have a simple algorithm. When available, clinical trials are preferred and should be considered at every phase of treatment.

On first relapse, the choice of therapy should take into account patient-related, disease-related, as well as treatment-related factors. For patients who are fit, triplet is generally recommended over doublet therapy

due to improved clinical outcomes. Triplet therapy is defined as containing two novel agents plus steroids. Novel agents include immunomodulatory drugs such as lenalidomide, pomalidomide, or thalidomide; PI such as ixazomib, bortezomib, or carfilzomib; and monoclonal antibodies such as daratumumab and elotuzumab. Doublet therapy is defined as one novel agent with steroids. Multiple randomized studies<sup>53,55,58,95,107,112</sup> as well as meta-analyses<sup>10,17,21,26,31</sup> have shown that triplets are more effective than doublet combinations in improving PFS, overall response rate, and/or OS, even in older adult patients.<sup>58</sup> In fact, the US Food and Drug Administration (FDA) approval of multiple recent drugs such as daratumumab,<sup>55,107</sup> elotuzumab,<sup>53</sup> carfilzomib,<sup>58</sup> ixazomib,<sup>95</sup> and panobinostat<sup>112</sup> have been based on the improved PFS of these drugs used in triplet combinations versus doublets in relapsed and/or refractory myeloma. Data suggest that even the use of alkylating agents as part of triplet therapy yields better outcomes than doublets.<sup>75</sup> Although triplet therapy offers better clinical outcomes, toxicity appears increased in triple versus doublet therapy,<sup>17,21,26,31,58</sup> and this must be considered when selecting therapy. For some patients, prior toxicity may result in the selection of doublet versus triplet therapy. The ENDEAVOR trial (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01568866) demonstrated the superiority of the doublet carfilzomib plus dexamethasone to bortezomib plus dexamethasone in both PFS and OS<sup>52</sup> in relapsed multiple myeloma. In subgroup analyses, carfilzomib, dexamethasone was superior to bortezomib, dexamethasone regardless of cytogenetic risk,<sup>44</sup> number of prior therapy lines,<sup>94</sup> or prior exposure to bortezomib or lenalidomide.<sup>94</sup> Overall, the selection of doublet versus triplet therapy should be individualized.

The best triplet or how to sequence triplet or doublet therapy in the relapse or refractory setting remains unclear. Published RCTs in relapsed myeloma comparing individual triplets or novel agents in triplet combination are lacking. Several network meta-analyses have been performed to ascertain which combination or type of novel agent was more efficacious, with variable results and no obvious conclusion.<sup>9,10,24,31,60</sup> Because the optimal sequence of therapies is unknown and most patients receive between two to more than 10 lines of therapy for relapsed disease, the general strategy has been to use all approved drugs in rational sequential combinations (ie, immunomodulatory drug plus PI plus steroid followed by second-generation immunomodulatory drug plus monoclonal antibody plus steroid followed by second-generation PI plus alkylator plus steroid, and so on).

Although clinical trials are preferred at all treatment time points, as patients become multiply relapsed and resistance develops to immunomodulatory drugs, PI, and antibodies, referral for a novel clinical trial can be considered. In addition, the use of chemotherapeutic agents such as cyclophosphamide, melphalan, or panobinostat<sup>112</sup> may also be considered.

Recommendation 7.5. Literature review and clinical interpretation. In the past decade, there has been tremendous progress in the treatment of multiple myeloma, with a number of agents/combinations being approved by the FDA, including monoclonal antibodies (daratumumab, elotuzumab), histone deacetylase inhibitors (panobinostat), PIs (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), and immunomodulatory drugs (lenalidomide, thalidomide, pomalidomide) along with historical alkylators and anthracyclines. This wealth of treatment options makes it challenging for the treating clinician to select which drugs to use, as well as when to use them and in what order.

In general, these regimens are tried sequentially based on many factors, including availability, prior therapy, and toxicity profile, as there are no randomized trials available to guide specific treatment sequences. In the 2017 Journal of Clinical Oncology article by van Beurden-Tan et al,<sup>9</sup> they aimed to synthesize all efficacy evidence, enabling a comparison of all current treatments for relapsed multiple myeloma. They combined evidence from 17 phase III RCTs, including 16 treatments. Of 16 treatment options, the combination of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone was the best option in terms of both ranking and probability of being the best treatment. All three best-treatment options are triple-combination regimens, and all are in combination with lenalidomide and dexamethasone (with daratumumab, carfilzomib, or elotuzumab). This is in line with earlier observations that triplet combinations are better than doublets<sup>9</sup> and are preferred if tolerated as outlined above.

Prior treatments are important in deciding which regimen will be used. Patients who relapse more than 1 year after their treatment will likely respond to a repeat course of the previous therapy. If patients relapse during therapy or within 1 year of completing therapy, they are considered less sensitive to these agents and should be treated accordingly. For example, in patients progressing on lenalidomide maintenance therapy, salvage therapy with bortezomib and a monoclonal antibody can be considered. In bortezomib-refractory cases, lenalidomide with monoclonal antibody can be used. In double-refractory cases, pomalidomide combinations with monoclonal antibodies<sup>172</sup> or cyclophosphamide<sup>173</sup> are reasonable options.

This is particularly important in high-risk patients. Lui et al<sup>209</sup> performed a meta-analysis in relapsed multiple myeloma including patients with del(17p). Thirteen prospective studies were evaluated involving 3,187 patients with multiple myeloma and 685 with del (17p). The authors concluded that combined therapy (triplets and doublets) with second-generation PIs, monoclonal antibodies, and immunomodulatory drugs are associated with improved outcomes in patients with del (17p).

#### Referenzen aus Leitlinien

9. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, et al: Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 35:1312-1319, 2017
10. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, et al: Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv* 1:455-466, 2017
17. Łopuch S, Kawalec P, Wiśniewska N: Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Hematology* 20:1-10, 2015
21. Nooka AK, Kaufman JL, Lonial S: Efficacy and safety of triplet versus doublet salvage therapies among relapsed myeloma patients: Meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 8020)
24. Ruggeri K, Maguire A, Schmitz S, et al: Estimating the relative effectiveness of treatments in relapsed/refractory multiple myeloma through a systematic review and network meta-analysis. *Blood* 23:2103, 2015
26. Sun Z, Zheng F, Wu S, et al: Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 113:249-255, 2017
31. Zhang T, Wang S, Lin T, et al: Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget* 8:34001-34017, 2017
44. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, et al: Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia* 31:1368-1374, 2017
52. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al: Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): An interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1327-1337, 2017
53. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al: Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol* 178:896-905, 2017
54. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al: Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): A randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17:27-38, 2016
55. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al: Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 375:1319-1331, 2016
58. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, et al: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: Secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol* 177:404-413, 2017
60. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al: Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 389:519-527, 2017
75. Kropff M, Vogel M, Bisping G, et al: Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: A randomized phase III study. *Ann Hematol* 96:1857-1866, 2017
94. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, et al: Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 31:115-122, 2017
95. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al: Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 374:1621-1634, 2016
107. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al: Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 375:754-766, 2016
112. Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS, et al: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by prior treatment. *Blood* 127:713-721, 2016
172. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 130: 974-981, 2017
173. Baz RC, Martin TG III, Lin HY, et al: Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 127:2561-2568, 2016
209. Liu J, Yang H, Liang X, et al: Meta-analysis of the efficacy of treatments for newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma with del(17p). *Oncotarget* 8:62435-62444, 2017

## National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2022 [4].

Multiple myeloma: NCCN clinical practice guidelines in oncology; Version 3.2023

### Zielsetzung/Fragestellung

#### Methodik

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz für spezifische Behandlungssituation beim rezidiertem und refraktären Multiplen Myelom, z.B. bezüglich des Versagens spezifischer Arzneimittel und der Aktualität, wird die LL ergänzend dargestellt.*

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium wahrscheinlich;
- Interessenkonflikte werden dargelegt;
- Systematische Suche und Auswahl der Literatur ist unklar; keine Bewertung der Qualität der Evidenz;
- Konsensusprozesse und Begutachtungsverfahren nicht beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, jedoch ist die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz unzureichend dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- k.A.

#### LoE / GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
<b>Category 1</b>	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2A</b>	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2B</b>	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 3</b>	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

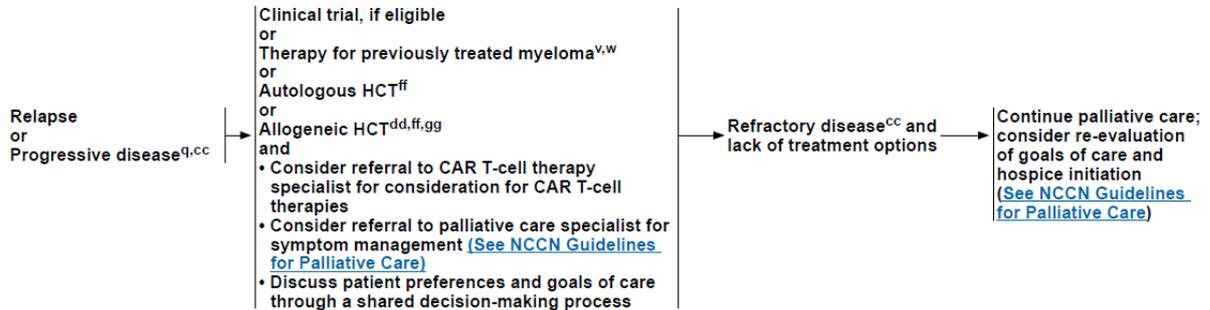
NCCN Categories of Preference	
<b>Preferred intervention</b>	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
<b>Other recommended intervention</b>	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
<b>Useful in certain circumstances</b>	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

## Empfehlungen

MULTIPLE MYELOMA  
(SYMPTOMATIC)

ADDITIONAL TREATMENT  
(FOR PATIENTS TREATED WITH OR WITHOUT A PRIOR TRANSPLANT)



<sup>q</sup> See Response Criteria for Multiple Myeloma (MYEL-E).

<sup>v</sup> See Myeloma Therapy (MYEL-G).

<sup>w</sup> See General Considerations for Myeloma Therapy (MYEL-F).

<sup>cc</sup> Follow up with the tests listed on MYEL-4 under Follow-up/Surveillance.

<sup>dd</sup> Allogeneic HCT should preferentially be done in the context of a trial when possible.

<sup>ff</sup> Assess for HCT candidacy.

<sup>gg</sup> Donor lymphocyte infusion can be considered in patients relapsing after allogeneic HCT.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

MYEL-6

Version 3.2023, 12/08/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

### GENERAL CONSIDERATIONS FOR MYELOMA THERAPY

#### General Principles

- Patients should receive at least a triplet regimen (2 drug classes and steroids) if they can tolerate it. Patients with poor performance status or who are frail can be started on a 2-drug regimen, with a third drug added once performance status improves.
- A new triplet regimen should preferably include drugs or drug classes patients have not been exposed to, or not exposed to for at least 6 months.
- Clinical trials with these triplet regimens primarily included patients who were naive or sensitive to the novel drug in the doublet comparator arm. Patients with disease refractory to the novel drug in the doublet backbone should be considered for triplet therapy that does not contain the drug they are progressing on.
- Frailty assessment should be considered in older adults. See NCCN Guidelines for Older Adult Oncology.
- For the Myeloma Frailty Score Calculator developed by International Myeloma Working Group for the prognosis of elderly myeloma patients, see <http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net>.
- Consider dose modifications based on functional status and age.
- For additional supportive care while on myeloma therapy, see Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma (MYEL-H).

#### Candidates for HCT

- Exposure to myelotoxic agents (including alkylating agents and nitrosoureas) should be limited to avoid compromising stem cell reserve prior to stem cell harvest in patients who may be candidates for transplant.
- Consider harvesting peripheral blood stem cells after several cycles of therapy prior to prolonged exposure to lenalidomide and/or daratumumab in patients for whom transplant is being considered.

#### Screening Recommendations

- Test for hepatitis B as clinically indicated.
- Screen for HIV and hepatitis C as clinically indicated.

#### Prophylaxis Recommendations

- Pneumocystis jiroveci pneumonia (PJP) should be given if receiving steroids.
- Administer herpes zoster prophylaxis for all patients treated with proteasome inhibitors (PIs), daratumumab, isatuximab-irfc, or elotuzumab.

#### Dosing and Administration

- Subcutaneous bortezomib is the preferred method of administration.
- Both weekly and twice-weekly dosing schemas of bortezomib may be appropriate; weekly preferred.
- Carfilzomib may be used once or twice weekly and at different doses.
- For any regimen that includes daratumumab, this could be daratumumab for intravenous infusion or daratumumab and hyaluronidase-fihj for subcutaneous injection. Daratumumab and hyaluronidase-fihj for subcutaneous injection has different dosing and administration instructions compared to daratumumab for intravenous infusion.

#### Side Effects and Lab Interference

- Daratumumab and isatuximab-irfc may interfere with serologic testing and cause false-positive indirect Coombs test.
- Type and screen should be performed before using daratumumab or isatuximab-irfc.
- Carfilzomib can potentially cause cardiac and pulmonary toxicity, especially in elderly patients.
- Agents such as bendamustine can impact the ability to collect T cells for CAR T-cell therapy.

<sup>a</sup> Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: An International Myeloma Working Group report. Blood 2015;125:2068-2074.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

MYEL-F

Version 3.2023, 12/08/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA <sup>a-d,l-m</sup>	
Preferred Regimens for Early Relapses (1–3 prior therapies) <i>Order of regimens does not indicate comparative efficacy</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• If relapse is &gt;6 months, the regimen used for primary therapy may be repeated.</li> <li>• For patients still sensitive to bortezomib and/or lenalidomide, any of the regimens listed on this page may be appropriate.</li> <li>• Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone</li> </ul>	
Bortezomib-Refractory	Lenalidomide-Refractory
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone</li> </ul> <p><i>After one prior therapy including lenalidomide and a PI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1)</li> </ul> <p><i>After two prior therapies including lenalidomide and a PI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1)</li> </ul> <p><i>After two prior therapies including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Daratumumab/bortezomib/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone</li> </ul> <p><i>After one prior therapy including lenalidomide and a PI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1)</li> </ul> <p><i>After two prior therapies including lenalidomide and a PI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1)</li> </ul> <p><i>After two prior therapies including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pomalidomide/bortezomib/dexamethasone (category 1)</li> <li>▶ Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone</li> </ul>

For Other Recommended Regimens and for regimens Useful in Certain Circumstances for Early Relapses (1–3 prior therapies), see [MYEL-G 4 of 5](#)

- <sup>a</sup> Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically.  
<sup>b</sup> See [Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma \(MYEL-H\)](#).  
<sup>c</sup> See [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).  
<sup>d</sup> See [Management of Renal Disease in Multiple Myeloma \(MYEL-J\)](#).  
<sup>l</sup> Consideration for appropriate regimen in previously treated myeloma should be based on the context of clinical relapse.  
<sup>m</sup> Regimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course. Attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior.  
<sup>n</sup> Autologous HCT should be considered in an eligible patient who had not previously received transplant or had a prolonged response to initial transplant.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)

MYEL-G  
3 OF 5

Version 3.2023, 12/08/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA <sup>a-d,l-o</sup>	
Other Recommended Regimens for Early Relapses (1–3 prior therapies)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• If relapse is &gt;6 months, the regimen used for primary therapy may be repeated.</li> <li>• For patients still sensitive to bortezomib and/or lenalidomide, any of the regimens listed on this page may be appropriate.</li> </ul>	
Other Recommended Regimens for Early Relapses (1–3 prior therapies)	Useful in Certain Circumstances for Early Relapses (1–3 prior therapies)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib/liposomal doxorubicin/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Carfilzomib (twice weekly)/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Selinexor/bortezomib/dexamethasone (once weekly) (category 1)</li> <li>• Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone</li> <li>• Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone</li> <li>• Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone</li> <li>• Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone</li> <li>• Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone</li> <li>• Ixazomib/cyclophosphamide/dexamethasone</li> </ul> <p><i>After two prior therapies including an IMiD and a PI and disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone</li> </ul> <p><i>After two prior therapies including lenalidomide and a PI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Lenalidomide/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Carfilzomib/cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone</li> <li>• Carfilzomib (weekly)/dexamethasone</li> <li>• Selinexor/daratumumab/dexamethasone</li> <li>• Selinexor/carfilzomib/dexamethasone</li> <li>• Venetoclax/dexamethasone only for t(11;14) patients</li> </ul> <p><i>After two prior therapies including IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pomalidomide/dexamethasone (category 1)</li> <li>▶ Selinexor/pomalidomide/dexamethasone</li> </ul> <p><i>For treatment of aggressive MM</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP)</li> <li>▶ Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE)</li> </ul> <p><i>After at least three prior therapies including a PI and an IMiD or are double-refractory to a PI and an IMiD</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Daratumumab</li> </ul>

- <sup>a</sup> Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically.  
<sup>b</sup> See [Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma \(MYEL-H\)](#).  
<sup>c</sup> See [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).  
<sup>d</sup> See [Management of Renal Disease in Multiple Myeloma \(MYEL-J\)](#).  
<sup>l</sup> Consideration for appropriate regimen in previously treated myeloma should be based on the context of clinical relapse.

- <sup>m</sup> Regimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course. Attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior.  
<sup>n</sup> Autologous HCT should be considered in an eligible patient who had not previously received transplant or had a prolonged response to initial transplant.  
<sup>o</sup> Consider single-agent lenalidomide or pomalidomide for patients with steroid intolerance.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)

MYEL-G  
4 OF 5

Version 3.2023, 12/08/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.



THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA <sup>a-d,l-n</sup>
Therapies for Patients with Late Relapses (>3 prior therapies)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bendamustine</li><li>• Bendamustine/bortezomib/dexamethasone</li><li>• Bendamustine/carfilzomib/dexamethasone</li><li>• Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone</li><li>• High-dose or fractionated cyclophosphamide</li></ul> <p><i>After at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiD</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▶ Idecabtagene vicleuce<sup>l</sup></li><li>▶ Ciltacabtagene autoleuce<sup>l</sup></li><li>▶ Teclistamab-cqyv</li><li>▶ Useful in certain circumstances:<ul style="list-style-type: none"><li>◊ Belantamab mafodotin-blmf (if available through compassionate use program)</li></ul></li></ul> <p><i>After at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two PIs, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▶ Selinexor/dexamethasone</li></ul>

<sup>a</sup> Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically.

<sup>b</sup> See [Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma \(MYEL-H\)](#).

<sup>c</sup> See [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).

<sup>d</sup> See [Management of Renal Disease in Multiple Myeloma \(MYEL-J\)](#).

<sup>l</sup> Consideration for appropriate regimen in previously treated myeloma should be based on the context of clinical relapse.

<sup>m</sup> Regimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course. Attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior.

<sup>n</sup> Autologous HCT should be considered in an eligible patient who had not previously received transplant or had a prolonged response to initial transplant.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2023)  
am 25.01.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Multiple Myeloma"]
2	(multiple OR (plasma NEXT cell*)):ti,ab,kw
3	(myeloma OR myelomas):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	((Kahler NEXT disease*) OR myelomatos*s):ti,ab,kw
6	{OR #1, #4-#5}
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 25.01.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mj]
2	((multiple[tiab]) OR plasma-cell[tiab]) OR "plasma cells"[tiab]
3	(myeloma[tiab]) OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	(("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR

#	Suchfrage
	reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.01.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
2	((multiple[tiab]) OR plasma-cell[tiab]) OR "plasma cells"[tiab]
3	(myeloma[tiab]) OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	((("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(((#7) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

#	Suchfrage
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 26.01.2023**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 26.01.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OL\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom\\_2022-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OL_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf).
  2. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 26.01.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLm\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom\\_2022-02.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLm_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-02.pdf).
  3. **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al.** Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1228-1263.
  4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple myeloma: NCCN clinical practice guidelines in oncology; Version 03.2023 [online]. 26.01.2023. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 14.10.2022]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf).
  5. **Noori M, Fayyaz F, Rezaei N.** Safety and efficacy of Elotuzumab combination therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2023:1-12.
- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2023-B-230-z

<b>Verfasser</b>	
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	
Datum der Erstellung	15. März 2023

<b>Indikation</b>
Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<b>Zusammenfassung</b>
Das Kollektiv der Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, ist heterogen. Das ist zum einen durch die biologische und klinische Vielfalt der Grundkrankheit, zum anderen durch die Erfahrungen aus den vorherigen Therapien bedingt.
Standard ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- neue Arzneimittel (alphabetische Reihenfolge): Belantamab Mafodotin, Ciltacabtagen Autoleucel, Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Idecabtagen Vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Panobinostat, Pomalidomid, Selinexor, Teclistamab, Venetoclax/Bortezomib;</li> </ul>

- erneuter Einsatz von immunmodulierenden Substanzen, Proteasom-Inhibitoren und/oder Anti-CD38-Antikörper, präferenziell ein anderes Präparat;
- konventionelle Zytostatika (alphabetische Reihenfolge): Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin, Melflufen und Melphalan sowie im Off-Label-Use Cisplatin / Etoposid) unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen erwogen werden.

### **Fragestellung**

Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten umfassenden Stellungnahme zu dieser Indikation nicht grundlegend geändert. Diese Stellungnahme ist inhaltlich identisch mit der Gutachterlichen Expertise zur parallelen Fragestellung im Verfahren 2023-B-026.

### **Stand des Wissens**

Die Einleitung einer Therapie ist bei symptomatischem Multiplem Myelom nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert. Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien, erweitert durch zyto-/histologische, radiologische und serologische Parameter [1-4].

Das Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Therapielinien ist noch inhomogener aufgrund der zusätzlichen Ergebnisse und möglichen Folgeerscheinungen der Erstlinientherapie und dem ständigen Wandel bzw. der ständigen Modifikation der Erst- und Zweitlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Pat., die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Pat., die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit den neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden. Dies betrifft vor allem die Etablierung der immunmodulatorischen Substanzen in der Erstlinienbehandlung und nun auch die rasche Implementierung von Daratumumab in der ersten Therapielinie.

Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der vorhergehenden Therapie, dem phänotypischen Bild des Rezidivs, der Verträglichkeit bzw. Komorbiditäten. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorherigen Therapie kann bei der Zweit- oder Drittlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus einer anderen oder der derselben Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert. Die neuen Arzneimittel sowie die möglichen Kombinationen sind sehr vielfältig und erlauben auch eine Sequenztherapie. Diese wird an das Krankheitsbild, die Vortherapie(n) und Komorbiditäten angepasst.

Mit Ausnahme der neuen Immuntherapeutika Belantamab Mafodotin, Ciltacabtagen Autoleucel, Idecabtagen Vicleucel und Teclistamab, des XPO-Inhibitors Selinexor sowie des Zytostatikums Melflufen werden in der Regel Kombinationstherapien aus den neuen Arzneimitteln eingesetzt. Selinexor und Melflufen werden in der genannten Indikation Kombination mit Dexamethason eingesetzt.

Dreifachkombinationen mit einem oder zwei der neuen Arzneimittel sind in der Regel wirksamer als Zweifachkombinationen. Aktuell stehen mehrere gleichwertige, in der Regel in randomisierten Phase III Studien etablierte Kombinationstherapien, zur Verfügung. Durch die uneinheitliche Erstlinientherapie ergeben sich unterschiedliche Konstellationen. Wesentliche Kriterien bei der Wahl

der Rezidivtherapie sind die Zusammensetzung und das Ansprechen auf die vorhergehende Therapie, d. h. Dauer und Tiefe der Remission sowie Verträglichkeit.

Wichtig ist auch die Berücksichtigung der Einschlusskriterien der Zulassungsstudien. So gibt es bisher keine ausreichende Evidenz für die erneute Wirksamkeit von Daratumumab nach Vortherapie mit Daratumumab oder von Isatuximab nach Daratumumab, und vice versa. Auch gibt es Hinweise auf eine eingeschränkte Wirksamkeit von Lenalidomid in den verschiedenen Kombinationen nach einer Lenalidomid-haltigen Vortherapie, ggf. einschließlich einer Erhaltungstherapie. Zu berücksichtigen ist auch, dass die genannten Studien, die zur Zulassung der entsprechenden Therapien geführt haben, abhängig vom Zeitpunkt der Rekrutierung unterschiedlich vorbehandelte Pat. eingeschlossen haben. Eine Zulassungsstudie, die die o.g. Kriterien als Einschlusskriterien hatte, wurde unseres Wissens nach nicht durchgeführt.

Die aktuellen Daten für Pat. mit mindestens 3 Vortherapien nach Vorbehandlung mit einer immunmodulierenden Substanz, einem Proteasom-Inhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper können folgendermaßen zusammengefasst werden (alphabetische Reihenfolge):

- Immunmodulierende Substanzen können in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Pomalidomid [5, 7, 11].
- Pomalidomid führte in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason bei Pat. mit 1-3 Vortherapien zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [5].
- Proteasom-Inhibitoren können ebenfalls in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Carfilzomib [6].
- Carfilzomib führte in Kombination mit Dexamethason zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit [6].
- Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason führte gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit [7].
- Panobinostat führte in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason zu einer Verlängerung der progressionsfreien, nicht der Gesamtüberlebenszeit [8].
- Selinexor/Dexamethason führte bei Pat. nach im Median 7 Vortherapien zu einer Remissionsrate von 26% und einem Median der Remissionsdauer von 4,4 Monaten [9].
- Selinexor/Bortezomib/Dexamethason führte gegenüber Bortezomib/Dexamethason bei Pat. nach mindestens 4 Vortherapien zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 13,93 versus 9,45 Monaten [10].
- Als weitere Möglichkeit bietet sich eine Wiederholung einer Vortherapie bei Pat. mit langer, tiefer Remission und guter Verträglichkeit an.

Zugelassen sind in der genannten Situation auch mehrere Kombinationstherapien aus einem CD38-Antikörper und entweder Pomalidomid/Dexamethason oder Carfilzomib/Dexamethason. Allerdings sind die Ergebnisse der Zulassungsstudien nicht ohne weiteres auf Pat. mit CD38-Antikörper-Vorbehandlung übertragbar, da diese in den Studien nicht zulässig war. Andererseits kann bei einer Vorbehandlung mit CD38-Antikörpern nicht auf eine Unwirksamkeit von CD38-Antikörper-haltigen Regimen geschlossen werden, insbesondere wenn eine Linie ohne solche Antikörper unmittelbar vorhergehend appliziert wurde.

- Daratumumab führte bei Pat. mit mindestens einer Vorbehandlung in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [11].
- Daratumumab führte bei Pat. mit mindestens einer Vorbehandlung in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [12].
- Isatuximab führte bei Pat. mit mindestens einer Vorbehandlung, darunter einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator, in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [13].
- Isatuximab führte bei Pat. mit mindestens zwei Vorbehandlungen, darunter einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator, auch in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [14].

Ebenfalls zugelassen nach 3 Vortherapien und Vorbehandlung mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator sowie einem CD38 Antikörper sind die folgenden immuntherapeutischen Optionen:

- Idecabtagen Vicleucel ist ein Anti-BCMA-CAR-T-Zellprodukt. In der einarmigen Zulassungsstudie mit 140 rezidierten/refraktären Pat. und im Median 6 unterschiedlichen Vortherapien, führte Idecabtagen Vicleucel zu einer Ansprechrate von 73% und einer kompletten Remissionsrate von 33%. Das mediane, progressionsfreie Überleben lag bei 8,8 Monaten [14]. In der randomisierten KarMMA-3 Studie wurde bei Patienten mit 2-4 Vortherapien Idecabtagen Vicleucel gegen eines von 5 Standardregimen (Kd, DVD, DPd, EloPd, IRd) getestet. Über 90% der Patienten waren vorher refraktär auf Daratumumab. Es zeigte sich mit Idecabtagen ein Gesamtansprechen von 71% und ein medianes PFS von 13,3 Monaten, gegenüber 42% und 4,4 Monaten im Kontrollarm, beide Unterschiede waren signifikant.
- Ciltacabtagen Autoleucel ist ein Anti-BCMA-CAR-T-Zellprodukt. In der einarmigen Zulassungsstudie mit 97 rezidierten/refraktären Pat. und im Median 6 unterschiedlichen Vortherapien, führte Ciltacabtagene Autoleucel zu einer Ansprechrate von 97% und einer stringenten kompletten Remissionsrate von 67%. Das progressionsfreie Überleben nach 12 Monaten lag bei 77% [15].
- Teclistamab ist ein bispezifischer Antikörper, der an CD3 und BCMA bindet. In der einarmigen Zulassungsstudie mit 157 rezidierten/refraktären Pat. und im Median 6 unterschiedlichen Vortherapien, führte Teclistamab zu einer Ansprechrate von 65% bei den

auswertbaren Patienten mit der zugelassenen Dosis von 1500 µg/kg KG [16]. Teclistimab ist aktuell nur im Rahmen eines ‚Named Patient Program‘ einsetzbar.

Andere Optionen, die in späteren Linien zugelassen sind, stehen ebenfalls zur Behandlung von Pat. mit rezidiviertem Myelom zur Verfügung (alphabetische Reihenfolge):

- Belantamab Mafodotin führte in einer Phase-II-Studie bei Pat. mit Refraktärität auf mindestens einen Proteasom-Inhibitor, eine immunmodulierende Substanz und einen Anti-CD38-Antikörper zu einer Remissionsrate von 32% [17, 18].
- Idecabtagen Vicleucel ist ein Anti-BCMA-CAR-T-Zellprodukt. In der einarmigen Zulassungsstudie mit 140 rezidivierten/refraktären Pat. und im Median 6 unterschiedlichen Vortherapien, führte Idecabtagen Vicleucel zu einer Ansprechrate von 73% und einer kompletten Remissionsrate von 33%. Das mediane, progressionsfreie Überleben lag bei 8,8 Monaten [19].
- Venetoclax/Bortezomib hat bei Pat. mit Nachweis einer Translokation t(11;14) eine hohe Wirksamkeit [20]. Venetoclax ist nicht in dieser Indikation zugelassen und erfordert einen Antrag auf Kostenübernahme.
- Zytostatika: Wirksame ‚klassische‘ Zytostatika sind Bendamustin [21], Cyclophosphamid, Doxorubicin [22], Melphalan und Melflufen [23], jeweils als Monotherapie oder in Kombinationen. Dazu gehören auch Therapieregime wie z.B. Bendamustin + Bortezomib/Bendamustin + Carfilzomib, VDT PACE oder DCTP, vor allem bei extramedullärer Manifestation und Plasmazell-Leukämie.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Ja, diese sind oben ausführlich dargestellt.

#### Referenzliste:

1. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15:e538-548, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
4. Rajkumar SV: Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. Am Sco Clin Oncol Educ Book 35:e418-e423, 2016. DOI: [10.14694/EDBK\\_159009](https://doi.org/10.14694/EDBK_159009)
5. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide: a

- randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 6: 781-794, 2019. DOI: [10.1016/s1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30152-4)
6. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R et al.: Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18: 1327-1337, 2017. DOI: [10.1016/s1470-2045\(17\)30578-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30578-8)
  7. Dimopoulos M, Dytfeld D, Grosicki S et al.: Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 379:1811-1822, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1805762](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805762)
  8. San Miguel J, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1195-1206, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70440-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70440-1)
  9. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al.: Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 381: 727–738, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903455](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903455)
  10. Grosicki S, Simonova M, Spicka I et al.: Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 396:1563-1573, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32292-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32292-3)
  11. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al.: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22: 801-812, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5)
  12. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV et al.: Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 23:65-76, 2022. DOI: [10.1016/s1470-2045\(21\)00579-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00579-9)
  13. Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J et al.: Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 397:2361-2371, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4)
  14. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV et al.: Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 394:2096-2107, 2019. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32556-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5)
  15. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B et al.: Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2213614](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213614)
  16. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ et al.: Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 398: 314-324, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00933-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00933-8)
  17. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk N et al.: Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a

- multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 398:665-674, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)01338-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01338-6)
18. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21:207-221, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30788-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30788-0)
  19. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer* 127: 4198-4212, 2021. DOI: [10.1002/cncr.33809](https://doi.org/10.1002/cncr.33809)
  20. Munshi NC, Anderson Jr LD, Shah N et al.: Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 384:705-716, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2024850](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850)
  21. Kumar, SK, Harrison SJ, Cave M et al.: Final Overall Survival Results from BELLINI, a Phase 3 Study of Venetoclax or Placebo in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. ASH 2021, Abstract 84, *Blood* 138 Suppl 1, 2021. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper145757.html>
  22. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al.: Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 132:205-212, 2006. DOI: [10.1007/s00432-005-0074-4](https://doi.org/10.1007/s00432-005-0074-4)
  23. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al.: Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 25:3892–3901, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2006.10.5460](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5460)
  24. Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, et al. Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol* 9:e98-e110, 2022. DOI: [10.1016/S2352-3026\(21\)00381-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00381-1)