



## (21518) TECVAYLI, Janssen-Cilag AG

### Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. September 2023

#### 1 Zulassung Swissmedic

TECVAYLI wurde von Swissmedic per 22. Dezember 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

*„TECVAYLI ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom indiziert, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und welche eine Progredienz zur letzten Therapielinie gezeigt haben (siehe Klinische Wirksamkeit).“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Wirkmechanismus** (gemäss Fachinformation)

Teclistamab ist ein bispezifischer IgG4 Antikörper, welcher sowohl an den CD3-Rezeptor auf der Oberfläche von T-Zellen als auch an das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) bindet. BCMA wird vorwiegend auf der Oberfläche von Zellen der B-Linie des malignen Multiplen Myeloms sowie von B-Zellen im Spätstadium und Plasmazellen exprimiert. Die Bindung an T-Zellen und BCMA führt zu einer Aktivierung der T-Zellen und der anschliessenden Lyse der BCMA+ Zellen

##### **Standard of Care**

Das Multiple Myelom (MM) ist ein unheilbarer Blutkrebs, der im Knochenmark beginnt und mit einer übermässigen Vermehrung von Plasmazellen einhergeht. Die Krankheit ist assoziiert mit fortschreitender Morbidität und Mortalität. Die Erkrankung kann eine Vielzahl von Symptomen verursachen, die einen Behandlungsbeginn bedingen. Typisch sind Knochenmarkinfiltrationen und dadurch bedingte Blutarmut (Anämie) sowie wiederkehrende schwere Infektionen aufgrund von Neutropenien, Knochenschmerzen und -brüche oder auch Niereninsuffizienz.

In den letzten zwei Jahrzehnten sind neue Arzneimittel aus hauptsächlich drei Wirkstoffklassen zur Behandlung des MM eingeführt worden (Dimopoulos et al., 2021):

- Proteasom-inhibitoren (PI): Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib
- Immunmodulatorische Wirkstoffe (IMiDs): Lenalidomid, Pomalidomid
- Monoklonale Antikörper gegen CD38: Daratumumab, Isatuximab

In Übereinstimmung mit den verschiedenen internationalen und nationalen Behandlungsleitlinien kommen verschiedene Kombinationstherapien dieser drei Wirkstoffklassen zur Anwendung.

Darüber hinaus stellen weiterhin auch klassische Chemotherapeutika wie zum Beispiel Bendamustin oder Doxorubicin insbesondere in den späteren Behandlungslinien eine mögliche Therapieoption dar.

Des Weiteren können Stammzelltransplantationen für einige Patienten als Therapie in Betracht gezogen werden. Zwar sind grundsätzlich sowohl autologe als auch allogene Stammzelltransplantationen möglich, jedoch werden autologe Stammzelltransplantationen in der Regel aufgrund des vergleichsweise geringeren Risikos bevorzugt.

Insbesondere zur schnellen Linderung der Symptomatik kann beispielsweise bei starken Knochen-schmerzen aufgrund von ausgedehnten fokalen Läsionen auch eine zielgerichtete Strahlentherapie im Rahmen der MM Therapie unterstützend eingesetzt werden.

In den vergangenen Jahren haben ausserdem Immuntherapien stark an Bedeutung bei der Behandlung des MM gewonnen. Hierbei handelt es sich grundsätzlich um Substanzen, die das Immunsystem in die Lage versetzen sollen, maligne Zellen zu erkennen und diese effektiv zu bekämpfen. Als Beispiel seien an dieser Stelle der monoklonale Antikörper Elotuzumab oder die immer breiter eingesetzten CAR-T Zell-therapien genannt. Bei den CAR-T Zelltherapien handelt es sich um spezielle Therapien, die meist patientenindividuell und vergleichsweise kosten- und zeitintensiv hergestellt werden müssen.

### **Studienlage**

Der Zulassungsantrag für Teclistamab stützt sich auf Daten aus der einarmigen, offenen, multizentrischen klinischen Phase 1/2-Studie MajesTEC-1, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von Teclistamab bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem (rr) MM untersucht wurde. Es wurden Patienten mit mindestens 3 Vortherapien eingeschlossen, die alle bereits mit einem PI, einem IMiD und einem Anti-CD38-Antikörper vorbehandelt waren.

### **Studie 1 - Moreau, P. et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MajesTEC-1), 2022**

Die einarmige, offene, multizentrischen Phase 1/2 Studie (MajesTec-1) schloss Patienten ein, die zuvor bereits mindestens drei Therapielinien, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, erhalten und eine Progredienz zur letzten Therapielinie gezeigt haben.

Die Studie schloss Patienten aus, die innerhalb der letzten sechs Monate einen Schlag- oder Krampfanfall erlitten hatten, sowie Patienten mit einer aktiven oder dokumentierten Autoimmunerkrankung in der Anamnese mit Ausnahme von Vitiligo, Typ-1-Diabetes und einer früheren Autoimmunthyreoiditis. Weitere Ausschlusskriterien waren: Hyperkalzämie ( $>3.5$  mmol/L); renale Insuffizienz (serum creatinine  $>1.5$  mg/dL or creatinine clearance  $<40$  mL/min); Anämie (hemoglobin  $<80$  g/L); ECOG performance status  $>1$ ; CNS involvement; Infektionen; kardiovaskuläre Erkrankungen; Gabe eines Lebendimpfstoffes und minimale Zeit nach einer Stammzelltransplantation.

Die Patienten erhielten anfänglich Titrations-Dosen von 0.06 mg/kg und 0.3 mg/kg TECVAYLI subkutan verabreicht, gefolgt von der Behandlungsdosis von 1.5 mg/kg TECVAYLI subkutan einmal wöchentlich bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität.

Die Wirksamkeitspopulation umfasste 165 Patienten. Die mediane Zeit seit der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms bis zur Aufnahme in die Studie betrug 6.0 Jahre (Spanne: 0.8-22.7 Jahre). Die mediane Anzahl der vorangegangenen Therapielinien betrug 5 (Spanne: 2-14), wobei 21 % der Patienten drei vorherige Therapielinien erhalten hatten und 77.6 % waren refraktär gegenüber einer Dreifachtherapie (PI, einem IMiD-Wirkstoff und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper). 82% der Patienten hatten zuvor eine Stammzelltransplantation erhalten. Alle Patienten dieser Kohorte waren BCMA-naiv (nicht mit einer BCMA-Therapie vorbehandelt).

Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR), definiert als Anteil der Patienten mit partiellem Ansprechen (PR) oder besser, bewertet nach den Kriterien der International Myeloma Working Group 2016.

Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 14,1 Monaten betrug die ORR 63.0% wovon 65 Patienten (39.4%) ein komplettes Ansprechen zeigten.

Sekundäre Endpunkte beinhalteten:

- Dauer des Ansprechens (DOR)

- Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser
- Komplette Ansprechen oder besser
- Zeit bis zum Ansprechen (TTR)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Gesamtüberleben (OS)

**DOR:** Die mediane DOR unter den 104 Patienten mit Ansprechen betrug 18,4 Monate (95% CI, 14,9-NE). Diese DOR ist jedoch noch nicht reif, da zum Zeitpunkt der Datenerhebung 71 der 104 ansprechenden Patienten (68.3%) weiterhin ein anhaltendes Ansprechen zeigten.

**TTR:** Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen (PR oder besser) und bis zum besten Ansprechen betrug 1,2 (Spanne: 0,2-5,5) bzw. 3,8 Monate (Spanne: 1,1-16,8).

**PFS:** Das mediane PFS betrug 11,3 Monate (95% CI: 8,8 - 17,1 Monate).

**OS:** Das mediane OS betrug 18,3 Monate (95% CI: 15,1 Monate - nicht erreicht) und ist noch nicht ausgereift.

### **Sicherheit / Verträglichkeit**

Die beschriebenen Nebenwirkungen basieren auf allen verfügbaren Daten von Patienten, die in Studie MajesTec-1 TECVAYLI in dem empfohlene Dosierungsschema erhielten.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Hypogammaglobulinämie (72 %), Zytokinfreisetzungssyndrom (72 %), Neutropenie (66 %) und Anämie (51 %).

Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen waren Pneumonie (12 %), Zytokinfreisetzungssyndrom (8 %), Sepsis (6 %), akute Nierenschädigung (4.8 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (4.2 %), Fieber (3.0 %) und Enzephalopathie (2.4 %).

Zu einem dauerhaften Abbruch von TECVAYLI aufgrund von unerwünschten Wirkungen kam es bei einem Patienten. Die unerwünschte Wirkung war eine adenovirale Pneumonie.

Bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, kann eine HBV Reaktivierung auftreten, die in einigen Fällen zu fulminant verlaufender Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führen kann

### **Medizinische Leitlinien**

#### **European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines Multiple Myeloma, 02/2021**

Die Version der ESMO Leitlinie zur Behandlung des Multiplen Myeloms vom 03. Februar 2021 orientiert sich hinsichtlich der Therapieempfehlungen für Patienten mit MM, die bereits mindestens zwei Rückfälle erlitten haben, im Wesentlichen an den in den vorherigen Therapielinien verabreichten Substanzen oder Arzneimittelkombinationen.

Für Patienten, bei denen es bereits mindestens zum zweiten Mal zu einem Wiederauftreten der Erkrankung kam (Relapse) und die darüber hinaus gegenüber mindestens einer Substanz aus den Klassen der Proteasom-Inhibitoren (PI), der Immunmodulatoren (IMiD) sowie der Anti-CD38 Antikörper (Anti-CD38) refraktär sind, wird zurzeit eine Behandlung entweder mit einer Kombination aus Selinexor + Dexamethason oder eine Therapie mit Belantamab Mafodotin als Monotherapie empfohlen. Aktuell besteht in der Schweiz jedoch keine gültige Zulassung für die Kombinationstherapie aus Selinexor + Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms (Dimopoulos, 2021).

## Therapieoptionen Multiples Myelom adaptierte nach Dimopoulos et al. 2021 (ESMO Guidelines)

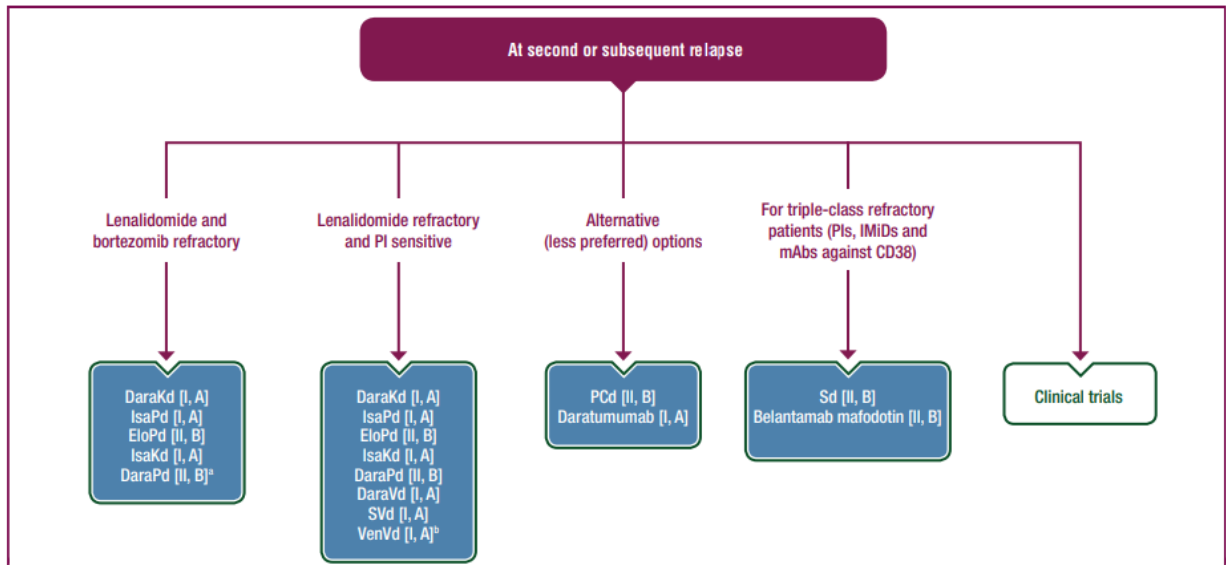


Figure 3. Recommendations for MM patients who receive a third or subsequent line of therapy.

Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; IMiD, immunomodulatory drug; Isa, isatuximab; Kd, carfilzomib/dexamethasone; mAb, monoclonal antibody; MM, multiple myeloma; PCd, pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone; Pd, pomalidomide/dexamethasone; PI, proteasome inhibitor; S, selinexor; Sd, selinexor/dexamethasone; Vd, bortezomib/dexamethasone; Ven, venetoclax.

<sup>a</sup> Only phase IB data are published for DaraPd. Publication of phase III data are expected in 2021.

<sup>b</sup> For patients with t(11;14) or high BCL2 levels.

Teclistamab wird in der Leitlinie nicht erwähnt.

### National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2020, updated 2022

Die US-amerikanischen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network empfiehlt bei Patienten, die mindestens drei vorherige Therapielinien erhalten haben und bereits mittels PI, IMiDs therapiert wurden oder doppel-refraktär zu einem PI oder IMiDs sind Daratumumab.

Für Patienten, die mindestens vier vorherige Therapien erhalten haben und die bereits mittels PI, IMiDs und Anti-CD38 therapiert wurden, kommt neben Belantamab Mafodotin ausserdem die CAR-T Zelltherapie Idecaptagene Vicleucel in Betracht.

## Therapieoptionen Multiples Myelom adaptiert nach NCCN Guidelines 2020, updated 2022

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA <sup>a-d,l,n</sup>	
<p>Note: If a regimen listed for previously treated multiple myeloma was used as a primary induction therapy and relapse is &gt;6 months, the same regimen may be repeated.</p>	
<p><b>Preferred Regimens for Early Relapses (1–3 prior therapies)</b> Order of regimens do not indicate comparative efficacy</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone</li> <li>• Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)<sup>p</sup></li> <li>• Daratumumab/bortezomib/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)<sup>m</sup></li> <li>• Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• After two prior therapies including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone</li> <li>▶ Pomalidomide/bortezomib/dexamethasone (category 1)</li> </ul> </li> <li>• After two prior therapies including lenalidomide and a PI                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1)</li> <li>▶ Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Other Recommended Regimens for Early Relapses (1–3 prior therapies)</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustine/bortezomib/dexamethasone</li> <li>• Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone</li> <li>• Bortezomib/liposomal doxorubicin/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone</li> <li>• Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone</li> <li>• Carfilzomib (twice weekly)/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone</li> <li>• Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone</li> <li>• Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone</li> <li>• Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Ixazomib/cyclophosphamide/dexamethasone</li> <li>• Panobinostat/bortezomib/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Selinexor/bortezomib/dexamethasone (once weekly) (category 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• After two prior therapies including an IMiD and a PI and disease progression on/within 60 days of completion of last therapy                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pomalidomide/carfilzomib/dexamethasone</li> <li>▶ Pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone</li> </ul> </li> <li>• After two prior therapies including lenalidomide and a PI                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone</li> </ul> </li> </ul>
THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA <sup>a-d,n,p</sup>	
<p>Useful in Certain Circumstances for Early Relapses (1–3 prior therapies) If a regimen listed for previously treated multiple myeloma was used as a primary induction therapy and relapse is &gt;6 months, the same regimen may be repeated.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustine</li> <li>• Bortezomib/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Carfilzomib/cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone</li> <li>• Carfilzomib (weekly)/dexamethasone</li> <li>• High-dose or fractionated cyclophosphamide</li> <li>• Ixazomib/dexamethasone</li> <li>• Lenalidomide/dexamethasone (category 1)<sup>q</sup></li> <li>• Selinexor/daratumumab/dexamethasone</li> <li>• Venetoclax/dexamethasone only for t(11;14) patients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• After two prior therapies including bortezomib and an IMiD                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Panobinostat/carfilzomib</li> <li>▶ Panobinostat/lenalidomide/dexamethasone</li> </ul> </li> <li>• After two prior therapies including IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pomalidomide/dexamethasone (category 1)<sup>q</sup></li> <li>▶ Selinexor/pomalidomide/dexamethasone</li> </ul> </li> <li>• For treatment of aggressive MM                             <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> </li> <li>• After at least three prior therapies including a PI and an IMiD or are double-refractory to a PI and an IMiD                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Daratumumab</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Therapies for patients with Late Relapses (&gt;3 prior therapies)<sup>a-c,m,n</sup></b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• After at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiD                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Belantamab mafodotin-blmf</li> <li>▶ Idecabtagene vicleuceel</li> <li>▶ Meiphefen flufenamide/dexamethasone</li> </ul> </li> <li>• After at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two proteasome inhibitors, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Selinexor/dexamethasone</li> </ul> </li> </ul>	

Teclistamab wird in der Leitlinie nicht erwähnt.

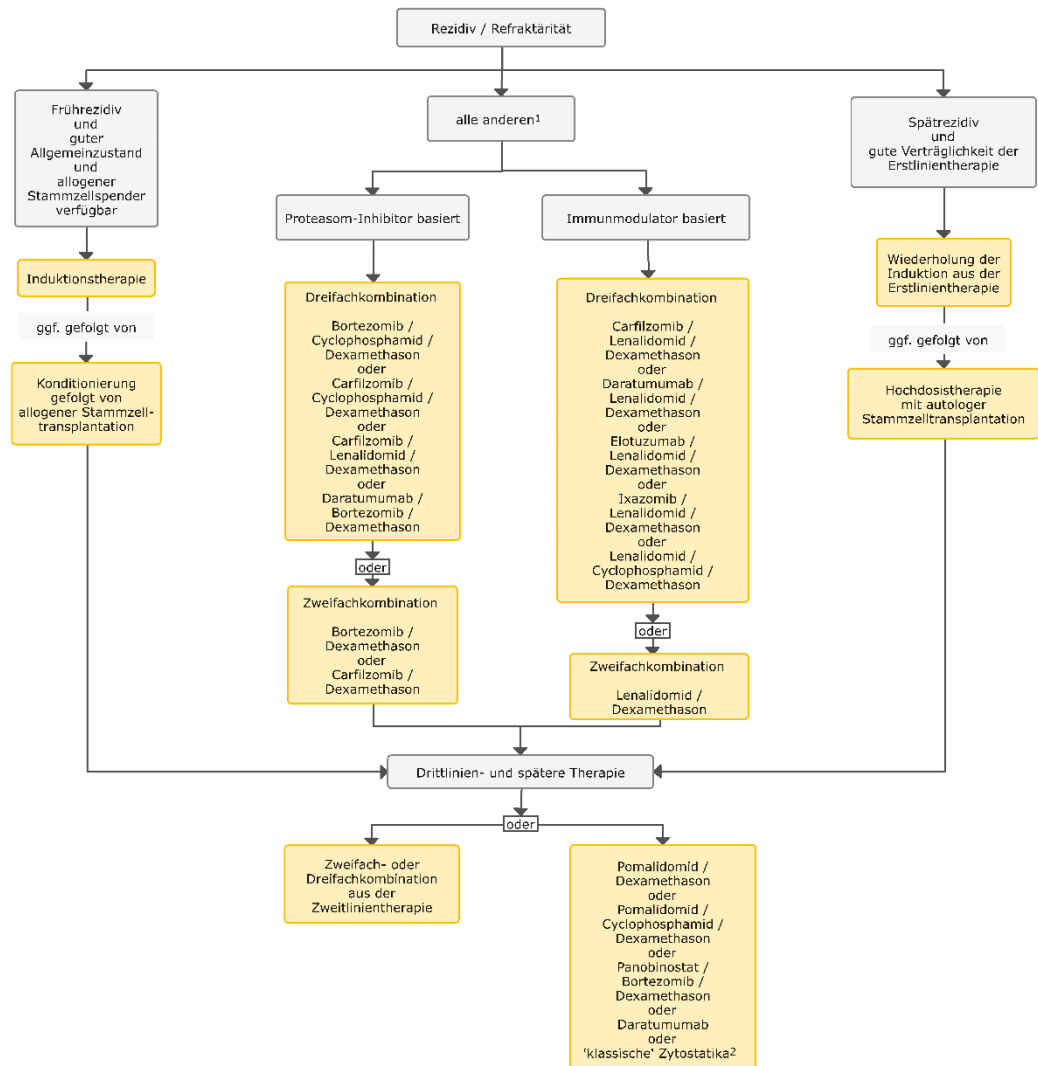
### Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom, Stand 2018 (abgerufen 07/23)

#### Drittlinien- und spätere Therapie:

Die Wahl der Therapie bei Refraktärität oder im Rezidiv nach Zweitlinientherapie wird weiterhin von den Zielen des Patienten und wesentlich durch die Erfahrungen mit den vorangegangenen Behandlungen bestimmt. Die aktuellen Daten für die von Patienten, die mindestens zwei vorherige Behandlungen erhalten haben, können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Wiederholung der Zweitlinientherapie bei Patienten mit langer, tiefer Remission und guter Verträglichkeit
- neue Zwei- oder Dreifachkombinationen aus der Zweitlinientherapie
- Zusätzliche Optionen
- Panobinostat führt in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason zu einer Verlängerung der progressionsfreien, nicht der Gesamtüberlebenszeit.
- Pomalidomid führt in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason gegenüber einer hochdosierten Dexamethason-Therapie zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie zu einer Steigerung der Remissionsrate. Die zusätzliche Kombination mit Cyclophosphamid steigert die Ansprechrate, aber auch die hämatologische Toxizität.
- Daratumumab-Monotherapie führt bei 30% intensiv vorbehandelter Patienten zu einer mindestens partiellen Remission und einem mittleren progressionsfreien Überleben von 4 Monaten.

- Zytostatika: Wirksame ‚klassische‘ Zytostatika sind Bendamustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Melphalan, jeweils als Monotherapie oder in Kombinationen. Dazu gehören auch Therapieregime wie DCEP oder DT-PACE, die teils über kontinuierliche Infusion verabreicht werden.



Teclistamab wird in der Leitlinie nicht erwähnt.

### S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom Version 1.0 - Februar 2022

Die S3-Leitlinie schreibt zur Wahl der Rezidivtherapie, dass grundsätzlich auch bei Patienten mit mehr als drei Rezidiven geprüft werden soll, ob die beschriebenen Triplet-Therapien noch nicht ausgeschöpft wurden. Wirkstoffklassen werden in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert.

Zur Monotherapie in der Rezidivtherapie finden sich folgenden Empfehlungen:

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet
Lenalidomid (R)	Dexamethason (Rd)	Nach mind. einer Vortherapie
Pomalidomid (P)	Dexamethason (Pd)	Rezidiv/refraktäres MM, nach mind. 2 Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib und Progress unter der letzten Therapie
Bortezomib (V)		Progressives MM nach mind. 1 Vortherapie und ASCT oder für ASCT nicht geeignet.



Bortezomib (V)	Dexamethason (Vd)	Progressives MM nach mind. 1 Vortherapie und ASCT oder für ASCT nicht geeignet.
Carfilzomib (K)	Dexamethason (Kd)	Nach mind. 1 Vortherapie
Daratumumab (Dara) i.v.		Pat. mit rez/refrak. MM, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und Krankheitsprogression während der letzten Therapie
Belantamab mafodotin		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
Selinexor		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
Idecabtagen vicleucel		Pat. mit rez/refrak. MM, die mind. drei Vortherapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

*Für 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.*

*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.*

Teclistamab wird in der Leitlinie nicht erwähnt.

### **Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln**

Derzeit liegen dem BAG im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Head-to-Head Studiendaten vor, die einen direkten Vergleich von Teclistamab zu anderen eingesetzten Therapien ermöglichen würden.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Im Rahmen der MajesTEC-1 Studie zeigte Teclistamab bei einem medianen follow-up von 14.1 Monaten eine overall response rate (ORR) von 63.0%, wovon 39.4% der Patienten ein komplettes Ansprechen oder besser zeigten.

Das vorliegende Gesuch stützt sich auf eine einzelne klinische Phase 1/2 Studie (MajesTEC-1). Die MajesTEC-1-Studie wurde ohne Kontrollarm und im offenen Studiendesign durchgeführt, so dass eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Teclistamab nur eingeschränkt möglich ist und eine Verzerrung (Bias) der Studienergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

TECVAYLI ist verfügbar als Injektionslösung à 3 ml mit 30 mg Teclistamab oder 1.7 ml mit 153 mg Teclistamab.

Die Dosierung erfolgt gewichtsadaptiert und beinhaltet zwei Titrations-Dosen, gefolgt von einer wöchentlich verabreichten Erhaltungsdosis von 1.5mg/kg Körpergewicht (KG).

Bei einem KG von 73 kg für eine erwachsene Person besteht ein Bedarf von je 1 OP à 3 ml pro Anwendung bei beiden Titrationsdosierungen. In der Erhaltungstherapie wird 1 OP à 1.7 ml mit einem Verwurf von rund 29% pro Anwendung benötigt.

#### **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

**EMA** (published 13.10.2022)

On 21 July 2022, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion, recommending the granting of a conditional marketing authorisation for the medicinal product Tecvayli, intended for treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least three prior therapies.

The benefit of Tecvayli is its ability to bring about a response in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. The most common side effects are hypogammaglobulinaemia, cytokine release syndrome and neutropenia.

The overall benefit/risk balance of Tecvayli is positive, subject to the conditions stated in section 'Recommendations'.

The key uncertainty is related to the nature of the MajesTEC-1 study; it is a single-arm study, and the absence of a concurrent control group in a heavily pre-treated patient population with multiple disease-associated complications severely limits the ability to robustly assess the safety profile of teclistamab. Despite the updated analyses submitted during the assessment, the limited duration of treatment and follow-up still complicate assessment of longer-term effects for a treatment that is foreseen to continue until disease progression. The uncertainty is particularly pertinent related to effects that have a high underlying prevalence in the relevant patient population, i.e. cytopenias and infections. The long-term safety profile of teclistamab will be further characterised through the ongoing MajesTEC-1 study and additional information will be collected through the randomised phase 3 study MMY3001 (MajesTEC-3). The overall size of the safety population, and particularly that of Cohort C, remains limited.

**FDA** (10/22)

The prescribing information for teclistamab has a Boxed Warning for life threatening or fatal cytokine release syndrome (CRS) and neurologic toxicity, including immune effector cell-associated neurotoxicity (ICANS). Among patients who received teclistamab at the recommended dose, CRS occurred in 72% of patients, neurologic toxicity in 57%, and ICANS in 6%. Grade 3 CRS occurred in 0.6% of patients and Grade 3 or 4 neurologic toxicity occurred in 2.4%.

Because of the risks of CRS and neurologic toxicity, including ICANS, teclistamab is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS), called the Tecvayli REMS.

#### **Beurteilung ausländischer Institute**

**HAS** (DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 23 sept. 2022):

«Autorisation d'accès précoce octroyée à la spécialité TECVAYLI (teclistamab) dans l'indication « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immuno-modulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)»



Bisher liegen keine weiteren Beurteilungen ausländischer Institute für TECVAYLI vor.

### Medizinischer Bedarf

Die Behandlung des Multiplen Myeloms hat sich in den vergangenen Jahren zusehends verbessert. Inzwischen stehen den Patienten eine Vielzahl an unterschiedlichen Arzneimitteln und Arzneimittelkombinationen zur Verfügung. Trotz des signifikanten Fortschrittes kann jedoch noch immer keine Heilung erreicht werden. Selbst bei Patienten, die zunächst hocheffektiv behandelt werden, ist kurz- bis mittelfristig mit einem Therapieversagen und somit dem Fortschreiten der Erkrankung zu rechnen. Mit der zunehmenden Anzahl an Therapien und Therapielinien verkürzt sich auch die jeweilige Dauer des Ansprechens auf die Arzneimittel signifikant, sodass insbesondere in den späteren Behandlungslinien teilweise Ansprechdauern von nur wenigen Wochen erreicht werden können. Es besteht nach wiederholten Rezidiven, trotz zahlreichen therapeutischen medikamentösen Angeboten, ein medizinischer Bedarf für weitere Therapieoptionen.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Durchstechflasche, 30 mg, 3 ml	Fr. 872.51	Fr. 1'018.05
Durchstechflasche, 153 mg, 1.7 ml	Fr. 4'463.06	Fr. 4'820.65

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 30. September 2025

„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

*Teclistamab wird als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom vergütet, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und welche eine Progredienz zur letzten Therapielinie gezeigt haben.*

*Die Anwendung von TECVAYLI soll nur unter der Anleitung von ärztlichem Personal mit Erfahrung in der Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen, des Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS) und von neurologischen Toxizitäten inklusive Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) durchgeführt werden.*

*Für TECVAYLI bestehen Preismodelle. Die Zulassungsinhaberin gibt diese dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erst Aufforderung hin bekannt.*

*Die Zulassungsinhaberin erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung TECVAYLI einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.*

*Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21518.01“,*

- mit folgenden Auflagen:

- Das BAG gibt Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71a-d KVV) den

festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung TECVAYLI bekannt. Diese Informationen sind auch von der ZulassungsinhaberIn auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. smartmip etc.) publiziert werden.

- Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Janssen-Cilag AG soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 und 2.4 der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer ZulassungsinhaberInnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer ZulassungsinhaberInnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
- Die Aufnahme erfolgt befristet auf 2 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (6. Mai 2025) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von TECVAYLI ab dem 01. Oktober 2025 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.
- Swissmedic hat TECVAYLI befristet bis zum 22. Dezember 2024 zugelassen. Die ZulassungsinhaberIn hat möglichst früh, spätestens jedoch bis zum 10. Januar 2025 die Zulassungsentscheide von Swissmedic bezüglich einer unbefristeten Zulassung bzw. einer Verlängerung der befristeten Zulassung einzureichen. Das BAG ist ebenfalls zu informieren, wenn es eine Verzögerung im Zulassungsprozess gibt bzw. die Frist vom 10. Januar 2025 nicht eingehalten werden kann. Das BAG behält sich vor gegebenenfalls weitere Auflagen, Bedingungen oder Änderungen zu verfügen, die aufgrund der Zulassungsentscheide von Swissmedic vom BAG als erforderlich angesehen werden.

Sollten von Swissmedic keine relevanten Änderungen vorgenommen werden, verlängert sich die SL-Aufnahme bis zum 30. September 2025 bzw. bis zum Ende der Gültigkeitsdauer der Swissmedic-Zulassung falls diese vorher ablaufen sollte. Im Falle einer fehlenden Verlängerung der Zulassung durch Swissmedic oder bei Nichteinreichen der erforderlichen Dokumente wird TECVAYLI per 01. Februar 2025 aus der SL gestrichen.

In diesem Fall hat die ZulassungsinhaberIn die entstandenen Kosten für den zusätzlich vergüteten Monat nach Artikel 68 Absatz 2 KVV vollumfänglich an die gemeinsame Einrichtung rück zu erstatten.

- 12 Monate nach befristeter Aufnahme von TECVAYLI in die SL ist die Wirtschaftlichkeit von TECVAYLI zu überprüfen. Dem BAG ist hierzu 12 Monate nach befristeter Aufnahme von TECVAYLI in die SL unaufgefordert das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und die Berechnung der wirtschaftlichen Preise vorzulegen. Liegt der mittels APV und TQV ermittelte wirtschaftliche Preis 12 Monate nach befristeter Aufnahme in die SL unter dem aktuellen wirtschaftlichen Preis gemäss dieser Verfügung, so ist der wirtschaftliche Preis auf den neu ermittelten wirtschaftlichen Preis zu senken und die Höhe der Rückerstattungen entsprechend anzupassen. Bei gesenktem APV ist der FAP entsprechend anzupassen.
- Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches sind neben den üblichen Unterlagen, die Bestandteil eines Neuaufnahmegesuches darstellen, folgende Datenanalysen (falls vorhanden) einzureichen:
  - Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der Studie MajesTEC-1
  - Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der Studie MajesTEC-3
  - alle neuen sicherheitsrelevanten Daten, welche einen relevanten Einfluss auf das Nutzen-Risiko Verhältnis haben
  - Real-World Daten aus dem Early Access Program von Teclistamab in Schweden
  - Real-World Daten in stark vorbehandelten Myelompatienten aus den Early Access Programmen anderer europäischer Länder

## **5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. September 2025.**