



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Livoseltamab (D-1245)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Februar 2026
von 14:00 Uhr bis 14:47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH**:

Frau Briswalter

Frau Dr. Rüb

Frau Dr. Ritter

Herr Dr. Flach

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)**:

Herr Prof. Dr. Einsele

Angemeldeter Teilnehmender der **German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)**:

Herr Prof. Dr. Raab

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Flossmann

Herr Siegmeier

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Oncopeptides AB**:

Frau Sager

Herr Dr. Singer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson**:

Frau Smakula

Herr Brand-Weiner

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

Frau Dr. Wellmann-Pichler

Frau Zader

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

Frau Pedretti

Frau MacDonald

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau von Salisch

Frau Dr. Glinzer

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit der Markteinführung des neuen Wirkstoffs Linvoseltamab zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens drei Vortherapien.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 17. Dezember des vergangenen Jahres. Wir haben Stellungnahmen erhalten: zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Regeneron GmbH, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und der German-speaking Myeloma Multicenter Group, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, namentlich Amgen, Oncoceptides AB, Johnson & Johnson, GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb sowie AstraZeneca.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Regeneron müssten anwesend sein Frau Briswalter, Frau Dr. Rüb, Frau Dr. Ritter und Herr Dr. Flach, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor Dr. Weisel, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herr Professor Dr. Einsele, für die German-speaking Myeloma Multicenter Group Herr Professor Dr. Raab, für Amgen Frau Dr. Flossmann und Herr Siegmeier, für Oncoceptides AB Frau Sager – Fragezeichen – und Herr Dr. Singer, für Johnson & Johnson Frau Smakula – Fragezeichen – und Herr Brand-Weiner, für GlaxoSmithKline Frau Dr. Wellmann-Pichler und Frau Zader, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau MacDonald, für AstraZeneca Frau von Salisch und Frau Dr. Glinzer sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Briswalter (Regeneron): Das mache ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Biswalter.

Frau Briswalter (Regeneron): Danke schön. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, dass wir heute die Diskussion zu Linvoseltamab mit den aus unserer Sicht wichtigsten Punkten beginnen können. Mein Name ist Stéphanie Briswalter, und ich leite bei Regeneron den Bereich Market Access für die DACH-Region. Bevor ich inhaltlich einsteige, möchte ich Ihnen kurz die Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die heute mit mir hier sind: Frau Dr. Cornelia Rüb verantwortet den AMNOG-Prozess für Linvoseltamab aufseiten des Market Access. Frau Dr. Olesja Ritter hat uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt, und Herr Dr. Hendrik Flach leitet bei Regeneron die Hämatologie.

Wir sprechen heute über unseren bispezifischen BCMA-CD3-Antikörper Linvoseltamab mit dem Handelsnamen Lynozyfic. Er ist seit dem 1. Oktober 2025 im Anwendungsgebiet des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms in Deutschland verfügbar. Linvoseltamab wird bei Patienten eingesetzt, die bereits mindestens drei Vortherapien erhalten haben, darunter die gängigen Substanzklassen der Proteasom-Inhibitoren, der immunmodulatorischen Wirkstoffe und monoklonalen Anti-CD3-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Diese Patienten sind stark vortherapiert und haben eine besonders schlechte Prognose. Mit der Etablierung der CAR-T-Zelltherapien und der bispezifischen Antikörper gibt es inzwischen sehr wirksame

und von den Leitlinien als Standard empfohlene Optionen, die gerade Patienten in diesen späten Therapielinien häufig eine Aussicht auf ein vollständiges und lang anhaltendes Ansprechen bieten. In diesem Kontext ordnet sich Linvoseltamab als hocheffektive Therapieoption für die betroffenen Patienten ein.

Heute möchten wir gerne zwei zentrale Aspekte diskutieren. Das ist zum einen der Stellenwert von Linvoseltamab im rezidierten und refraktären Myelom und zum anderen die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linvoseltamab. Lassen Sie mich mit dem Stellenwert beginnen: In der zulassungsbegründenden Studie, der LINKER-MM1, zeigte Linvoseltamab ein schnelles, tiefes und damit lang anhaltendes Ansprechen. So erreichten zum aktuellen Datenschnitt 71 Prozent der Patienten ein objektives Ansprechen, 63 Prozent ein sehr gutes teilweises Ansprechen oder besser. 52 Prozent der Patienten erreichten ein vollständiges Ansprechen, das heißt eine komplette Freiheit von jeglichen Krankheitsanzeichen.

Im numerischen Vergleich der zugelassenen bispezifischen Antikörper ist das der höchste Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen. Das mediane PFS war nach knapp zwei Jahren Follow-up noch nicht erreicht. Positiv ist, dass robust gute Ansprechraten auch bei Patienten gezeigt wurden, die eine hohe Krankheitslast aufwiesen, das heißt, ein hohes Level an löslichem BCMA oder Knochenmarksinfiltration, oder deren Erkrankung durch Hochrisikozytogenetik oder Penta-Refraktivität als schwer zu therapieren gilt.

Die krankheitsspezifische Lebensqualität und die Schmerzsymptomatik der Patienten verbesserten sich unter der Therapie tendenziell. Das Sicherheitsprofil von Linvoseltamab war typisch für einen bispezifischen Antikörper und insgesamt gut handhabbar. Damit ist die Effektivität von Linvoseltamab mit den bereits zugelassenen bispezifischen Antikörpern mindestens vergleichbar und zeigt auch dank optimierter BCMA-Bindungsmodalität sogar den höchsten Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen. Die im Mai 2025 aktualisierte Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Hämatologie empfiehlt Linvoseltamab bereits gleichrangig zu den anderen bispezifischen Antikörpern.

Das bringt mich zum zweiten Punkt, der zVT für Linvoseltamab. Mit der Etablierung der CAR-T-Zelltherapien und der bispezifischen Antikörper gibt es im Anwendungsgebiet sehr wirksame und von den Leitlinien der EHA und der DGHO übereinstimmend empfohlene Therapieoptionen. Aus Sicht von Regeneron bedarf es daher einer Aufnahme dieser Substanzen in die zVT. Bezogen auf den Einsatz der bispezifischen Antikörper empfehlen die Leitlinien diese für Patienten mit entsprechenden Vortherapien und damit aus unserer Sicht so früh wie möglich. – Ich danke Ihnen für die Aufmerksamkeit und freue mich auf einen guten Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Briswalter, für diese Einführung. – Beginnen wir mit dem Stellenwert: Sie haben darauf rekurriert, deshalb die Frage an die Kliniker: Sie haben in Ihrer Stellungnahme sehr ausführlich geschrieben, dass das Patientenkollektiv der Zulassungsstudie LINKER-MM1 zunehmend der Versorgungsrealität der Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose entspreche und für diese noch ein ungedeckter medizinischer Bedarf bestehe. Deshalb die erste Frage: Welche Rolle spielt Ihrer Einschätzung nach der hier zu bewertende Wirkstoff im Vergleich zu den anderen bereits zugelassenen Therapieoptionen im klinischen Versorgungsalltag? Hier auch die obligatorische Frage: Wie schätzen Sie die Behandlungsfähigkeit und die Behandelbarkeit der Nebenwirkungen im klinischen Alltag ein? Dann könnte man auf dieser Basis und ausgehend davon die anderen Fragestellungen erörtern. Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Weisel hat sich gemeldet. Bitte schön, Frau Professor Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Insgesamt sind wir sehr froh, dass wir die bispezifischen Antikörper für die Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem Myelom zur Verfügung haben. Wir haben schon in den vorangegangenen Anhörungen diskutiert, dass manche Patientinnen und Patienten aus verschiedenen Gründen nicht ab dem ersten Rezidiv

CAR-T-Zellen bekommen oder erhalten. Die Patientenpopulation im Rezidiv, das haben wir auch in der Stellungnahme so geschrieben, ist sehr heterogen.

Das ist für uns im klinischen Alltag eine sehr wichtige Substanzklasse. Nun sind die bispezifischen Antikörper gegen BCMA gerichtet alle nicht gegeneinander getestet. Das heißt, wir können auch nur aus dem Alltag, den Daten, die wir haben, und aus den Diskussionen argumentieren. Wir haben bei zwei verfügbaren sehr viel Erfahrung, Teclistamab und Elranatamab. Linvoseltamab ist ein bispezifischer Antikörper, der sich zumindest aus wissenschaftlicher Sicht etwas anders darstellt. Er wird nicht nur anders appliziert, i.v. und nicht subkutan, sondern ist letztlich vom Konstrukt so gestaltet, dass man zumindest vom wissenschaftlichen Hintergrund davon ausgehen darf, dass es durch eine etwas geringere Affinität zur T-Zelle ein toxizitätsreduzierender bispezifischer Antikörper ist.

Das wäre, wenn sich das so widerspiegelt, ein sehr wichtiger Fortschritt, sodass wir sagen können, das ist die nächste Generation. Wir können Infektionsdaten, die in der LINKER-Studie im Vergleich eher geringer waren, immer schwierig vergleichen, weil die Patientenpopulation nie ganz vergleichbar ist und auch die Pandemie letztlich ein unabhängiger Parameter war, der in diese Studie teilweise erheblichen Einfluss genommen hat und für uns jetzt zum Glück in der Vergangenheit liegt, es aber immer etwas schwierig ist, ihn im Einschluss zu werten. Zumindest nach dem, was wir wissen, können wir sagen, da gibt es durchaus die Möglichkeit, dass sich Toxizitäten reduzieren lassen, dass man vielleicht auch zu selteneren Applikationen kommt, was für die Patientinnen und Patienten sehr wichtig wäre, auch von der Lebensqualität her. Insofern ist das für uns schon etwas anderes und nicht hundertprozentig vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Einsele hat sich noch gemeldet, die Hand aber wieder heruntergenommen. Ich habe Sie zwischendrin gesehen.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Es geht letztendlich um Patienten, die triple-class exposed sind, die schon Proteasom-Inhibitor, IMiD und Anti-CD38-Antikörper bekommen haben. Wir waren vor einiger Zeit alle, die hier von den Klinikern dabei sind, in diese Studie involviert. Das war eine sogenannte LocoMMotion-Studie. Man hat damals getestet, was man bei diesen Patienten außerhalb von CAR-T-Zellen, außerhalb von bispecific antibodies erreichen kann. Die Ansprechrate lag bei etwa 30 Prozent, die Rate an kompletten Remissionen bei 0,7 Prozent und das mediane progressionsfreie Überleben deutlich unter fünf Monaten. Das ist das, was man in der Klinik als unmet medical need bezeichnet.

Für diese Patienten brauchen wir neue Therapien. Die CAR-T-Zellen und die bispezifischen Antikörper sind sicher sehr wichtige neue Behandlungen. Es gab Veränderungen in der Erstlinientherapie. Wir machen inzwischen eine sogenannte Quadruplet-Therapie, wo wir letztendlich Proteasom-Inhibitor, IMiD, Dexamethason und Anti-CD38-Antikörper bereits in der Erstlinientherapie einsetzen. Es gab auf dem letzten amerikanischen Hämatologen-Kongress eine sehr interessante Analyse, dass nach so einer Vierfachtherapie, die jetzt der Standard in der Erstlinienbehandlung ist, ein Patient, der danach innerhalb von drei Jahren rezidiert, eine extrem schlechte Prognose hat. Man hat nur bispecific versus konventionelle Therapie verglichen und gesehen, dass es ein dramatischer Vorteil für die bispezifischen Antikörper in der Behandlung solcher Frührezidive nach Quadruplet-Therapie war. Von daher kann man klar sagen, wir brauchen diese neuen T-Zell-basierten Therapien. Wir werden sie immer früher brauchen, weil wir in der Erstlinientherapie immer besser geworden sind.

Zum Nebenwirkungsspektrum muss man sagen: Das Nebenwirkungsspektrum sind vor allem infektiöse Komplikationen, die man bei etwa 33 bis 40 Prozent der Patienten auch in schwerer Form findet. Wir haben aber inzwischen gelernt, dass man durch Immunglobulin-Substitution diese Nebenwirkungen wesentlich besser beherrschen kann. Bei Linvoseltamab ist ganz besonders vorteilhaft und deshalb vielleicht auch eine etwas geringere

Infektionsrate, dass man sehr frühzeitig das Intervall zwischen den Applikationen verlängert, vor allem bei den Patienten, die gut ansprechen. Von daher gibt es Strategien, wie man sich diesen Problemen nähert. Alles andere, CRS, Neurotoxizität, ist kein wesentliches Thema, kann inzwischen sehr gut bei den bispezifischen Antikörpern gemanaged werden. Bei Linvoseltamab ist auch dieses Step-up Dosing an Tag eins und acht relativ gut realisierbar.

Frau Professor Weisel hat die speziellen Eigenschaften von Linvoseltamab angesprochen, auch im Vergleich zu anderen bispezifischen Antikörpern, die etwas geringere Bindungsaffinität an die T-Zellen, dadurch möglicherweise etwas weniger T-Zell-Aktivierung, dadurch möglicherweise etwas weniger Cytokine-Release-Syndrom, etwas weniger Neurotoxizität.

Ein anderer Vorteil ist an der anderen Bindungsstelle, wo das Linvoseltamab etwas breiter an das BCMA-Molekül bindet und dadurch möglicherweise bei Patienten, bei denen zum Beispiel bestimmte Mutationen, das sieht man zunehmend, dass Mutationen auch im BCMA-Gen auftreten können, die das Bindungsverhalten der bispezifischen Antikörper an die Myelom-Zelle negativ beeinflussen, dass das möglicherweise, das muss man sicher in weiteren Follow-up-Studien noch sehen, aber es gibt Anhaltspunkte dafür, dass das möglicherweise für das Linvoseltamab eine geringere Rolle spielt, sodass die Substanz eventuell auch nach anderen BCMA-gerichteten bispezifischen Antikörpern Anwendung finden kann.

Noch ein weiterer Vorteil: Dieses etwas andere Bindungsverhalten macht möglicherweise, auch dafür gibt es Anhaltspunkte, die Wirkung des sogenannten löslichen BCMA. Wenn sehr viel Tumor da ist, dann wird sehr viel lösliches BCMA produziert. Das kann wiederum die Bindungsstelle der bispezifischen Antikörper besetzen und damit die Effektivität des bispezifischen Antikörpers vermindern. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass das bei Linvoseltamab etwas geringer ausgeprägt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Einsele. – Frau Weisel, Sie wollten noch eine kurze Ergänzung machen? Bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Für uns als Kliniker ist praktisch, dass die Zeit der Hospitalisierung geringer ist. Das habe ich vorhin vergessen. Gerade in Zeiten wie heute, wo wir mit Wartelisten kämpfen. Bei vielen Patientinnen und Patienten, die die verfügbaren Betten brauchen, spielt das doch eine relevante Rolle, wenn man Hospitalisierungszeiten bei gleicher Patientensicherheit verkürzen kann. Das habe ich vorhin vergessen zu ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Ich schaue in die Runde der Bänke oder der Patientenvertretung. Frau Krumbiegel vom GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Unsere Frage schließt an Ihre Frage zu dem Stellenwert an, die Sie gestellt haben, Herr Professor Hecken. Uns interessiert, weil wir uns hier in einer sehr späten Therapielinie befinden, wie die Einschätzung ist, welchen Stellenwert Linvoseltamab bzw. die anderen bispezifischen Antikörper in den früheren Therapielinien bekommen werden. Kann es dazu von den Klinikern eine Einschätzung geben, wie sich das entwickeln könnte? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Einsele, bitte.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Das ist eine sehr gute Frage. Wir wissen, je früher man solche T-Zell-basierten Therapien einsetzt, umso fitter sind die T-Zellen noch beim Patienten und umso weniger zeigen die Myelom-Zellen Resistenzmechanismen gegen diese T-Zell-basierte Therapie auf. Das heißt, es gibt sehr gute Argumente, die bispezifischen Antikörper, auch die CAR-T-Zellen, in frühere Therapielinien zu bringen.

Auf dem letzten amerikanischen Hämatologen-Kongress wurde eine spannende Studie vorgestellt, die MajesTEC-3-Studie, in der man gesehen hat, dass ein bispezifischer Antikörper, hier ein anderer: Teclistamab in Kombination mit Daratumumab, bereits in der

zweiten Linie sehr erfolgreich und mit einer langfristigen Tumorkontrolle eingesetzt wurde. Von daher kann ich Ihren Eindruck nur bestätigen, die bispezifischen Antikörper werden in der Zukunft in die früheren Therapielinien kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Einsele. – Frau Professor Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ich habe dem nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Krumbiegel, bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Vielen Dank, wir haben keine weiteren Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Ich sehe Frau Holtkamp und Frau Pitura. Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Der Stellenwert der bispezifischen Antikörper ist deutlich geworden. Mich interessiert konkret, da es in dieser Substanzklasse mehrere Wirkstoffe gibt, nach welchen Kriterien Sie vorgehen. Wann konkret wird zum Beispiel Linvoseltamab für einen Patienten ausgewählt?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das muss Herr Raab beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Raab, bitte.

Herr Prof. Dr. Raab (GMMG): Zum einen belebt Konkurrenz das Geschäft. Das ist immer ein Punkt. Zum anderen muss man sagen, was erwähnt worden ist, die i.v.-Applikation ist sicherlich auf den ersten Blick vielleicht etwas unvorteilhafter gedacht. Aber es gibt durchaus Patienten, bei denen das vorteilhaft ist, weil man zum Beispiel subkutan schlecht applizieren kann, weil das schlecht vertragen wird. Man muss auch sagen, darauf ist schon hingewiesen worden, dass es durchaus Anhaltspunkte gibt, dass insbesondere am Anfang diese Immunnebenwirkungsraten, CRS, Cytokine Release Syndrom, zum Beispiel weniger ausgeprägt sind. Das heißt, das sind durchaus Patienten, bei denen man sich vorstellen kann, dass man sagt, okay, das ist eine Möglichkeit, um hier eventuell sogar mittelfristig im Outpatient-Setting diese Step-Up-Dosen zu machen. Das wird wie bei den anderen beiden schon gegen das gleiche Target gerichteten BCMA zugelassenen bispezifischen Antikörpern sicherlich individuell entschieden werden. Auf jeden Fall ist es wichtig, eine weitere Option zu haben, die sich, wie meine beiden Vorredner ausführlich dargelegt haben, durchaus in einigen Aspekten von dem unterscheidet, was schon auf dem Markt verfügbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Raab. – Frau Holtkamp, haben Sie eine Nachfrage oder ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank. Es wurde gesagt, dass zum Beispiel möglicherweise die Option besteht, dass man BCMA nach BCMA macht. Würde das heißen, dass man erst die anderen probiert und sich das in der Hinterhand behält?

Herr Prof. Dr. Raab (GMMG): Ja, das kann im Einzelfall so sein oder umgekehrt. Herr Einsele hat auf die verschiedenen Bindungsweisen hingewiesen, sowohl gegen T-Zellen als auch gegen BCMA, und auch auf die Einschränkung oder vielleicht möglicherweise hier bessere Wirksamkeit bei hohen löslichen BCMA-Faktoren im Serum des Patienten. Man braucht noch mehr Erfahrung und größere Datensätze, um Bindungsstellen messen zu können, zum Beispiel im Sinne von Sequenzierung des BCMA-Locus. Das beginnen wir jetzt, denke ich, auf dem Zentrumsniveau. Diese Daten gibt es vor allem präklinisch und translational.

Aber ich denke, dass das in wenigen Jahren erheblich an Bedeutung gewinnen wird, weil man immer wieder ähnliche Targets angehen wird. Hier haben wir, denke ich, eine Chance, wirklich konkret biomarkergesteuerte Substanzen auszuwählen, die zum Beispiel gegen eine mutierte Bindungsstelle nicht empfindlich sind, sondern weil sie zum Beispiel an einer anderen Stelle binden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Raab. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Darf ich noch eine Frage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Das Toxizitätsprofil, wurde gesagt, könnte eventuell günstiger sein als bei den anderen. Klar, direkte Vergleiche gibt es nicht, aber es sprechen einige Argumente dafür. Gibt es Einschränkungen, was die Patientenpopulation angeht? Gibt es Patienten, die so geschwächt sind, dass man das nicht machen könnte? Oder sehen Sie solche Einschränkungen nicht?

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Das ist eine sehr wichtige Frage, Frau Holtkamp. Ich glaube, dass die Patientenpopulation, die sich nicht für bispezifische Antikörper eignet, immer kleiner wird. Wir haben die neuen, wenn man es so sagen will, Generationen bispezifischer Antikörper in klinischen Studien. Man sieht mit der zunehmenden Erfahrung, wir haben auch betagte Patientinnen und Patienten in den Studien, die zum Beispiel deutlich über 80 Jahre alt sind und das ganz hervorragend machen und gute Remissionen bei guter Lebensqualität erreichen. Sicherlich sind sehr stark komorbide Patientinnen und Patienten herausfordernder zu behandeln. Mit der Minderung der Nebenwirkungen, mit der zunehmenden Erfahrung wird diese Population der Patientinnen und Patienten, bei denen man es nicht einsetzen kann, immer kleiner. Das ist besonders wertvoll, wenn man die Gesamtbedeutung der Substanzklasse betrachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Frage zu etwas, das gerade in der Diskussion gesagt wurde, dass da eventuell eine geringere Affinität zur T-Zelle besteht, als Argument, dass die Toxizität möglicherweise geringer ist. Aber könnte das nicht auch zu einer Verringerung der Wirksamkeit führen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Raab, bitte.

Herr Prof. Dr. Raab (GMMG): Derzeit wird das eher als Vorteil gesehen, weil dadurch T-Zellen leichter wieder abdocken können, vereinfacht gesagt, und nicht so schnell in die Erschöpfung gehen und gerade am Anfang nicht so stark überaktiviert werden und damit die Nebenwirkungsrate am Anfang weniger ist, dafür die Wirkung möglicherweise längerfristig. So ist im Moment, würde ich sagen, der Stand der wissenschaftlichen Meinung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Raab. – Ich sehe keine abweichenden Meinungen oder Wortmeldungen der Kliniker. Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Pitura, KVB, und Herr Kranz vom IQWiG. Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Sie haben sich in Ihrer Stellungnahme auch zur zVT, der individualisierten Therapie, differenziert nach drei bzw. vier Vortherapien geäußert. Sie schrieben, dass Sie dieses numerische Vorgehen nicht sinnvoll finden. Können Sie das bitte noch einmal erläutern und sagen, welche Therapiekombinationen aktuell für Patienten hier im Anwendungsgebiet geeignet wären und von welchen Entscheidungskriterien die Auswahl abhängt? Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde hier basierend auf der S3-Leitlinie getroffen. Die ist nun schon einige Jahre alt, schon vom Februar 2022. Daher bei der Gelegenheit auch die Frage: Können Sie uns mitteilen, wann mit einer Aktualisierung der S3-Leitlinie zu rechnen ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Punkt ist für uns ziemlich kritisch, weil wir in der Vergangenheit öfter gesagt haben, dass die rein numerische Aufzählung der Anzahl der Vortherapien schwierig geworden ist. Die Situation ist etwas anders, als Sie sie gerade dargestellt haben, Frau Pitura. Es ist nicht so, als wenn die Leute heute alle krank werden und wir in zwei Jahren dieselbe Population in einer Rezidivsituation haben, sondern wir haben heute Patienten, die schon fünf und zehn Jahre mit einer bestimmten Behandlung behandelt wurden, mit allen Nebenwirkungen oder nicht Nebenwirkungen, mit Erhaltungstherapie, ohne Erhaltungstherapie und dann, je nachdem, wann sie rezidiert sind, in eine nächste Rezidivtherapie hineingegangen sind. Deshalb finden wir diese numerischen Aufzählungen so schwierig.

Das, was Herr Einsele am Anfang deutlich gemacht hat, dass die Biologie, aber vor allem das Ansprechen auf die Therapie und die Art der Nebenwirkungen so kritisch für diese Patienten sind, das entscheidet, was man als Therapie macht, zum Beispiel, ob ich in eine bispezifische Antikörpertherapie gehe oder eine CAR-T-Zelltherapie einleite. Ganz wesentlich ist, auch das wurde gesagt, das sind zum Teil Studien, die in Covid-Zeiten gemacht worden sind, wo sehr deutlich wurde, wie kritisch die Infektionsgefährdung dieser Patienten ist. Das heißt, wenn wir Patienten haben, die von vornherein mit dem Infektrisiko ... (akustisch unverständlich), würden wir die anders graduieren. Deshalb haben wir so ein Problem damit und haben das so deutlich formuliert, dass drei oder vier Vortherapien, oder wenn ich boshaft bin, 3,75 – so arbeiten wir nicht, sondern wir würden uns sehr am Patienten orientieren.

Das macht es für Sie leider nicht einfacher, aber es fehlt diese Schematisierung, auch weil wir diese Vielfalt an Möglichkeiten haben. Deshalb kann ich es, glaube ich, nicht präziser machen, aber wir müssen einen Weg finden, diese Heterogenität des Patientenkollektivs trotzdem hier einzubringen. Ich glaube, Sie haben aus dem, was die Kolleginnen und Kollegen gesagt haben, herausgehört, dass wir das sehr individuell machen, zu entscheiden, ob wir zum Beispiel in eine CAR-T-Zelltherapie oder in diese Therapie hineingehen.

Noch einmal zur Betonung: In dieser Studie war das mediane Alter erfreulicherweise 71 Jahre. Mehr als ein Viertel der Patienten war über 75 Jahre alt. Auch das ist wichtig zu berücksichtigen, denn es ist offensichtlich möglich, diese Patienten mit diesen Therapien erfolgreich zu behandeln.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Jetzt kommen wir wieder auf die LocoMMotion-Studie. Herr Einsele hat es angesprochen, das war für uns eine wichtige Studie; denn da hat man zum Beispiel in dieser Patientenpopulation gesehen, dass insgesamt bei diesen triple-exponierten Patientinnen und Patienten 98 unterschiedliche Therapieregime eingesetzt wurden. Das zeigt, wie individuell die Entscheidungen sein müssen und wie heterogen unsere Myelom-Population, unsere Patientinnen und Patienten sind.

Ein Rezidiv bei Patienten, die mit Quadruplet gestartet sind, was vorhin angeklungen ist, stellt sich für uns anders dar, als wenn ein Patient kommt, der 2015 seine Hochdosistherapie hatte, dann vielleicht noch ein, zwei Regime dazwischen und jetzt eine neue Therapie braucht. Es ist wirklich eine ganz heterogene Population.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Frau Pitura, haben Sie eine weitere Frage?

Frau Pitura: Vielen Dank für die Ausführung. Könnten Sie sagen, wann die S3-Leitlinie aktualisiert wird?

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Entschuldigung. Die erste Videokonferenz zur Abstimmung war diese Woche. Es ist im Gange und hat das Ziel, dass es dieses Jahr, würde ich sagen, zum öffentlichen Zugang gelangt.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Das kann ich nur bestätigen. Es gibt allerdings die Onkopedia-Leitlinie unserer Fachgesellschaft, die, glaube ich, auf einem aktuellerem Stand ist, und gleichzeitig die Leitlinie, die von der Europäischen Hämatologen Association mit der European Myeloma Network zusammen erstellt worden ist, die letztes Jahr im „Nature Reviews Clinical Oncology“ erschienen ist, in der, glaube ich, genau diese Punkte alle schon adressiert sind, die wir gerade diskutiert haben. Daher bin ich optimistisch, dass die Dinge entsprechend dann in der Leitlinie Berücksichtigung finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich glaube, ein Wort ist heute sehr oft gefallen und das ist das Wort „möglicherweise“. Ich glaube, das beschreibt die Situation ganz gut. Wir haben hier mit Linvoseltamab den dritten bedingt zugelassenen bispezifischen CD3-BCMA-Antikörper für das Multiple Myelom, und allen drei Wirkstoffen ist gemeinsam, dass es keine geeigneten Daten zum Vergleich mit den etablierten Therapiealternativen für die Nutzenbewertung gibt.

Auch die EMA beschreibt im EPAR zu Linvoseltamab, dass eine bedingte Zulassung gerechtfertigt sei, weil Linvoseltamab einen ungedeckten medizinischen Bedarf adressieren würde. Ehrlich gesagt, erschließt sich uns das nicht so richtig, da wir mit Teclistamab und Elranatamab bereits zwei CD3-BCMA-Antikörper mit identischem Anwendungsgebiet haben. Es gibt sicherlich kleinere Unterschiede, das haben wir in den letzten 30 Minuten gehört. Aber einen großen und vor allem nachgewiesenen Vorteil von Linvoseltamab gegenüber den bereits vorhandenen Therapien habe ich in der letzten halben Stunde leider auch nicht heraushören können.

Das führt dazu, dass wir eine Situation mit drei Arzneimitteln mit identischem Wirkmechanismus und identischem Anwendungsgebiet haben, für die der Zusatznutzen gegenüber den etablierten Therapieoptionen aufgrund fehlender vergleichender Daten schlicht unklar ist. Welches dieser drei Arzneimitteln in diesem Anwendungsgebiet bevorzugt eingesetzt werden soll, wissen wir leider auch nicht. Das ist aus unserer Sicht insgesamt eine unbefriedigende Situation. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kranz, für diese Feststellung. – Möchte das jemand kommentieren? – Herr Einsele, bitte.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Ich kann nur sagen: Sie wissen so gut wie wir alle, dass keine Firma bereit sein wird, ihren neuen Bispecific gegen einen etablierten Bispecific zu testen. So eine Studie wird es nicht geben, das kann man auch nachvollziehen. Ich meine, es gibt theoretische Überlegungen. Deshalb habe ich das mit dem Begriff „möglicherweise“ versehen. Es gibt eine ganze Reihe von Argumenten, warum Linvoseltamab eine höhere Wirksamkeit und ein geringeres Nebenwirkungspotenzial hat. Aber es gibt keine vergleichenden Studien. Ich fürchte, die werden wir in den nächsten zwei, drei Jahren auch nicht sehen.

Aber wie Herr Raab schön formuliert hat: Konkurrenz belebt das Geschäft. Warum soll man nicht einer Substanz, die eine etwas andere Konfiguration als bereits zugelassene Medikamente aufweist, die Chance geben, sich auf dem Markt zu bewähren? Für unsere Patienten ist es sicher eine neue Option. Ich gehe vor allem für die Patienten von einer neuen Option aus, die mit einer BCMA-gerichteten Therapie schon vorbehandelt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Einsele. – Frau Briswalter hat sich auch gemeldet. Bitte.

Frau Briswalter (Regeneron): Ich wollte sagen, das gibt es oft, dass man parallel forscht. Als wir die Studie aufgesetzt haben, gab es die bispezifischen Antikörper noch nicht. Von daher war eine direkt vergleichende Studie nicht möglich. Wir generieren aber weitere Evidenz, wo

wir Daten zur Wirksamkeit und zur Sicherheit von Linvoseltamab nach der LINKER-MM003 liefern werden.

Aus unserer Sicht, und das ist von den Klinikern zu bestätigen, aber wie ich es eingangs im Eingangsstatement sagte, sehen wir eine hohe numerische Rate im Vergleich zu den anderen bispezifischen Antikörpern, was die Complete Response angeht. Wir haben in unserem Dossier unterstützend vergleichende Daten nachgeliefert, um das Wirksamkeitsprofil zu untermauern. Frau Weisel sagte, das Step-up-Dosing ist insbesondere für den Patienten, aber auch für die Klinik gut handhabbar. Die CRS-Raten sind geringer durch möglicherweise weniger Toxizität, treten früher auf. Wir sehen viele Vorteile für dieses Produkt. Natürlich muss sich das praktisch erst herauskristallisieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Briswalter. – Sie haben gerade das Stichwort LINKER-MM003 genannt. Wann erwarten Sie erste Studienergebnisse aus dieser Studie, die etwas beim aktuell zu bewertenden Anwendungsgebiet helfen könnte? Wir haben gesehen, dass die EMA den Zulassungsantrag im zweiten Quartal 2027 erwartet. Wann kommt das in etwa nach Ihrer Einschätzung?

Frau Briswalter (Regeneron): Das ist genau der Zeitraum, mit dem wir auch rechnen, in dem wir der EMA die neuen Daten übermitteln werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage zur praktischen Anwendung und letzten Endes zum Nebenwirkungsprofil: Bei der Infektanfälligkeit Hypogammaglobulinämie haben Sie die Bedeutung der Immunglobulin-Gabe betont und geschrieben, die Formulierung in der Fachinformation wäre viel zu schwach. Wie gehen Sie stattdessen praktisch damit um?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Hypogammaglobulinämie scheint eines der kritischen Langzeitprobleme bei all diesen bispezifischen Antikörpern zu sein. Die Problematik, die wir zurzeit haben, ist, dass wir keine großen randomisierten Studien haben, die sagen, ab welchem Wert von zum Beispiel IgG wir prophylaktische Immunglobuline geben sollten. Wir orientieren uns zurzeit an alten Vorgaben der EMA, die einen IgG-Wert von 4 genommen hat, müssen aber kritisch sagen, der ist bei sekundären Immundefekten ohne Evidenz im Sinne einer randomisierten Studie empfohlen worden.

Das heißt, es könnte durchaus sein, dass wir zu spät sind und möglicherweise gerade zu dieser Grippeperiode besser wären, wenn wir einen höheren Immunglobulinspiegel haben. Das haben wir nicht. Deshalb haben wir uns so formalistisch ausgedrückt. Die Situation ist für uns etwas unbefriedigend. Das scheint das größere Problem derzeit zu sein, mehr sogar als die Auswahl der richtigen Antikörper, wie wir diese Komplikationen managen, auch im ambulanten Bereich. Wir müssen daran arbeiten, besser herauszubekommen, welche Gruppe von Patienten ab wann substituiert werden sollte und was wirklich relevante therapiesteuernde Immunglobulin-Werte sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Professor Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Das möchte ich sehr gerne bestätigen. Wir wissen aus dem klinischen Alltag, dass es Myelom-Patientinnen und -Patienten gibt, die normale Immunglobulin-Werte aufweisen und trotzdem schwerwiegende und lebensbedrohliche infektiöse Komplikationen bekommen können. Wir müssen sagen, dass wir zum Glück die Prognose der betroffenen Patientinnen und Patienten gerade durch die neuen Immuntherapien nachhaltig verbessern konnten. Es darf einem nicht passieren, es ist eine absolute Katastrophe, wenn wir Patientinnen und Patienten an Infektionen verlieren.

Deshalb möchten wir als behandelnde Ärztinnen und Ärzte jedem Patienten unter einer BCMA-gerichteten Immuntherapie zumindest für einen gewissen Zeitraum abhängig von

dem eingesetzten Präparat, seien es CAR-T-Zellen oder bispezifische Antikörper, eine Immunglobulin-Substitution geben. Die französischen Kolleginnen und Kollegen der IFM-Studiengruppe konnten in eigenen Daten zeigen, dass man die schwerwiegenden Infektionen um mehr als die Hälfte durch die konsequente Immunglobulin-Substitution reduzieren kann. In unserem Interesse ist es, jeden Patienten bestmöglich zu schützen. Da tun wir uns im Alltag mit der momentanen Zulassungssituation sehr schwer und versuchen, jeden Tag das Beste daraus zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet, Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, das ist jetzt, ehrlich gesagt, für mich ein wenig offengeblieben, aber ich nehme mit, es ist irgendwie wichtig, aber schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Schwierig, genau. Wie das Leben im Allgemeinen. – Danke schön. Weitere Fragen sehe ich nicht. Dann gebe ich Frau Briswalter die Möglichkeit, die wesentlichen Punkte der letzten Dreiviertelstunde zusammenzufassen.

Frau Briswalter (Regeneron): Sehr gerne. Vielen Dank für den guten Austausch und die rege Diskussion. Ich fasse gerne noch einmal zusammen: Ich denke, wir haben gehört, dass es trotz diverser Therapien immer noch einen hohen Bedarf an effektiven und gut verträglichen Therapiealternativen gibt, gerade für Patienten, die schon mehrfach vorthapiert sind. Wir haben besprochen oder gehört, dass sowohl die CAR-T-Therapie als auch die bispezifischen Antikörper die Prognose der Patienten wesentlich verbessert haben, wichtige Substanzklassen sind und eine Überlegenheit gegenüber etablierten Therapien gezeigt haben.

Insbesondere Linvoseltamab reiht sich hier ein. Dank der optimierten BCMA-Bindungsmodalität ist es aus unserer Sicht eine hocheffektive Therapiealternative mit handhabbarem Sicherheitsprofil, vergleichbar mit anderen bispezifischen Antikörpern, numerisch mit der höchsten CR-Rate im Vergleich zu anderen bispezifischen Antikörpern, einsetzbar nach drei Vorthapien, eine gute Alternative zu CAR-T-Therapien, wenn diese zum Beispiel nicht verfügbar sind.

Das mediane PFS ist bislang nach zwei Jahren noch immer nicht erreicht, was aus unserer Sicht ein sehr gutes Zeichen darstellt. Gerade bei Hochrisikopatienten oder schwer zu therapierendem Multiplem Myelom haben wir robuste Daten gezeigt. Mit Blick auf die zVT haben wir gehört, dass relevante Änderungen in der Therapielandschaft passiert sind. Die sollten aus unserer Sicht reflektiert werden, indem die zVT aktualisiert wird, indem sowohl insbesondere die CAR-T-Zelltherapie als auch die bispezifischen Antikörper aufgenommen werden. – Herzlichen Dank für die Diskussion und Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Briswalter, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die klinischen Expertinnen und Experten für die Beantwortung der Fragen. Wir werden das diskutieren. Damit beende ich diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke.

Schluss der Anhörung: 14:47 Uhr