



# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**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 größtenteils 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-Immunsmodulation 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 monitort 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 vorththerapiert 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