

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Talquetamab (D-981)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 22. Januar 2024  
von 10:00 Uhr bis 10:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Sindern

Frau Dr. Huschens

Herr Frosien

Herr Dr. Falter

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)**

Herr Prof. Dr. Einsele

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldeter Teilnehmender für die **German speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (entschuldigt)

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel

Frau Dr. Floßmann

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

Frau Dr. Herzberg (nicht zugeschaltet)

Frau Kauffmann

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

Frau Adad

Frau Zader

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

Frau Dr. Kellershohn

Frau Dr. Riplinger

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

Frau Steinbach-Büchert

Herr Strangl

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

Frau Dr. Kähm

Frau Dr. Hoppe

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA! Wir haben Montag, Anhörungstag. Wir beginnen heute mit Talquetamab, einem Orphan, eingesetzt beim multiplen Myelom in der vierten Therapielinie. Basis der heutigen Anhörung ist die Nutzenbewertung des G-BA vom 15. Dezember 2023. Zu der haben Stellungnahmen abgegeben der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gemeinsam mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und der GMMG, als pharmazeutische Unternehmen AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmith Kline, Pfizer und Roche sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, damit das im Wortprotokoll dokumentiert ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Dr. Sindern, Frau Dr. Huschens, Herr Frosien und Herr Dr. Falter zugeschaltet, für die DSMM Herr Professor Dr. Einsele, für die DGHO Frau Professor Dr. Weisel, für den vfa Herr Dr. Rasch, für Amgen Frau Dr. Ertel und Frau Dr. Floßmann, für Pfizer Frau Kauffmann – Frau Dr. Herzberg ist nicht eingeloggt –, für Glaxo Frau Adad und Frau Zader, für Roche Frau Dr. Kellershohn und Frau Dr. Riplinger, für AbbVie Frau Steinbach-Büchert und Herr Strangl sowie für Bristol Frau Dr. Kähm und Frau Dr. Hoppe.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Ich nehme an, Sie machen das, Herr Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich danke für die Möglichkeit der einleitenden Worte. Wir können gewissermaßen direkt an die Anhörung vor zwei Wochen anknüpfen. Denn Talquetamab ist wie Teclistamab ein bispezifischer Antikörper, der für Patienten mit mindestens drei Vortherapien bei multiplem Myelom zugelassen ist. Wie bereits in der letzten Anhörung sind Frau Dr. Susanne Huschens und Herr Markus Frosien aus der Abteilung Marktzugang hier. In der Medizinabteilung ist Herr Dr. Friedrich Falter verantwortlich für Talquetamab. Mein Name ist Jörn Sindern. Ich leite bei Janssen die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang.

Aus der Anhörung vor zwei Wochen möchte ich ein Wort von Professor Goldschmidt aufgreifen, der davon gesprochen hat, dass mit Talquetamab eine neue Tür geöffnet wird. Der Schlüssel zu der neuen Tür – um im Bild zu bleiben – ist das neue Zielantigen GPRC5D, über das Talquetamab an die Tumorzellen bindet. Darin ist Talquetamab einzigartig und unterscheidet sich von den zugelassenen anderen nichtspezifischen Antikörper- und CAR-T-Zell-Therapien, die alle BCMA-gerichtet sind. Durch diese Sonderstellung von Talquetamab innerhalb der neuen Immuntherapien ergibt sich Flexibilität für die Therapiesequenz. Wie die Studie MonumenTAL-1 zeigt, kann Talquetamab wirksam sein, wenn bereits neue BCMA-gerichtete Therapien angewendet wurden, oder es kann vor BCMA-gerichteten Wirkstoffen eingesetzt werden, womit die Option einer BCMA-gerichteten Therapie für eine nachfolgende Linie weiter zur Verfügung steht.

In der Zulassungsstudie MonumenTAL-1 wurden zwei Kohorten untersucht. In der einen Kohorte haben die Patienten zusätzlich zu den mindestens drei vorherigen Therapielinien bereits eine CAR-T-Zell-Therapie oder einen bispezifischen Antikörper erhalten, die zusammengefasst als T-Zell-Redirektionstherapie bezeichnet werden. Das waren weitgehend Therapien mit dem Zielantigen BCMA. In beiden Kohorten hat Talquetamab zu einer Ansprechrate geführt, die für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet mit der bisherigen Standardtherapie nicht erreicht wurde. Fast 73 Prozent der Patienten ohne vorherige T-Zell-Redirektionstherapie hatten ein Ansprechen erreicht bzw. 58 Prozent der Patienten mit vor-

heriger T-Zell-Redirektionstherapie. Diese Zahlen sind in derselben Größenordnung wie bei den CAR-T-Zell-Therapien oder bei Teclistamab.

Das Nebenwirkungsprofil von Talquetamab umfasst Ereignisse, die spezifisch für das Target GPRC5D sind. Hier sind zum einen nagel- und hautgezogene Nebenwirkungen und zum anderen Geschmacks- und Schluckstörungen zu nennen. Ereignisse in der SOC-Erkrankung der Haut traten in der Studie bei über 80 Prozent der Patienten auf. In den allermeisten Fällen war der Schweregrad gering. Die Geschmacksstörungen sind innerhalb der SOC-Erkrankung des Nervensystems die häufigsten Ereignisse. Über drei Viertel der Patienten sind davon betroffen. Jedoch waren in der Studie MonumentAL-1 nagel- und hautbezogene Nebenwirkungen bzw. Geschmacksstörungen jeweils nur für etwa 1 Prozent der Patienten der Grund für einen Abbruch der Therapie. Über alle Nebenwirkungen summiert, wurde die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei etwa sechseinhalb Prozent der Patienten abgebrochen. Das spricht dafür, dass man das Nebenwirkungsprofil insgesamt als klinisch handhabbar ansehen kann.

Da es sich bei der MonumentAL-1 um die Studie handelt, in der erste Erfahrungen an erkrankten Patienten gemacht wurden, ist das Design komplex. Denn die zuerst generierten Daten wurden genutzt, um Informationen für spätere Teile derselben Studie zu gewinnen. Wir sind auf das Design in der schriftlichen Stellungnahme eingegangen und haben dort das Schaubild nochmals überarbeitet, um zu erläutern, wie die Teile, Phasen und Kohorten in der Studie MonumentAL-1 zusammengehören. Alle Patienten in der Auswertung haben eine der beiden zulassungskonformen Dosierungen erhalten. Bei den Patienten mit vorheriger T-Zell-Redirektionstherapie war ein Zuschnitt erforderlich, um die zulassungskonforme Refraktärität auf die Vortherapie sicherzustellen. Am Ende ergeben sich die beiden für die Nutzenbewertung relevanten Kohorten von 288 Patientinnen und Patienten ohne vorherige T-Zell-Redirektionstherapie bzw. 31 mit einer vorherigen T-Zell-Redirektionstherapie. Wir hoffen, wir konnten mit der schriftlichen Stellungnahme die in der Nutzenbewertung aufgeworfenen Fragen beantworten. Wir sind im Detail auf die Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben eingegangen und haben zusätzliche Auswertungen von MMRM-Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten EORTC QLQ-C30 und PGI-S eingereicht.

Zusammenfassend zeigen die Daten ein schnelles, tiefes und lang anhaltendes Ansprechen, das mit den bisherigen etablierten Therapieoptionen im Anwendungsgebiet bei Patientinnen und Patienten mit oftmals multiplen Resistenzen nur selten erreicht werden konnte. Dabei kann Talquetamab dank des neuen Zielantigens GPRC5D auch dann wirksam sein, wenn nach den etablierten Optionen schon BCMA-orientierte Therapien eingesetzt wurden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Frau Professor Weisel und Herrn Professor Einsele. Wir haben auch eine Kritik der EMA gesehen. Nach deren Einschätzung war die Studienpopulation tendenziell zu jung und zu fit im Vergleich zum Normpatienten. Wie schätzen Sie das Nebenwirkungsprofil im klinischen Versorgungskontext ein? Wie gut sind die Nebenwirkungen behandelbar? Herr Sindern ist darauf eingegangen. – Frau Professor Weisel, Sie haben sich als Erste gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Vielen Dank. – In der Tat ist die Studienpopulation, die untersucht wurde, eher typisch für eine Phase-I-Studie, die extendiert wurde. In der Phase I hat man Patienten, die meistens ein bisschen besser ausgewählt sind als in der breiten Phase-III-Studie. Nichtsdestotrotz wurde extendiert. Wir hatten sehr früh die Möglichkeit, selbst Erfahrungen zu sammeln. Insgesamt ist das aus meiner Sicht eine Substanz, die unter entsprechender Überwachung der typischen Myelompopulation, auch der älteren Population, zur Verfügung gestellt werden kann und in Zukunft auch wird und sollte. Allerdings ist es so, dass vor allen Dingen die typische Geschmacksstörung, die die Patienten erleiden, sehr häufig ist. Fast jeder meiner Patienten hat in irgendeiner Form diese Nebenwirkung beschreiben

können. Das ist für den Patienten oder die Patientin sicherlich das Evidenteste, auch die Einschränkung dadurch. Wir haben mit der Zeit und im Austausch mit den internationalen Kolleginnen und Kollegen gelernt, dass man durch Modifikation des Schemas, indem man das Applikationsintervall erweitert, dem begegnen kann, vor allem, wenn die Remission erreicht ist. Da bedurfte es einer gewissen Lernkurve.

Zusammenfassend würde ich sagen: absolut anwendbar auch auf ältere und alte Patienten, natürlich nicht bei allen Patienten. Bei schwer komorbiden Patienten ist es problematisch. Es gibt ein gutes Supportivmanagement, aber wir sind schon einer relevanten Nebenwirkung begegnet.

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

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Ich würde mich den Ausführungen von Frau Weisel gerne anschließen wollen, vielleicht noch kurz ergänzen. Man hat in diese Studie Patienten eingeschlossen – das ist auch angesprochen worden –, die bereits mit BCMA-gerichteten Therapien vorbehandelt waren. Das heißt, es waren Patienten, die zum Teil schon CAR-T-Zellen bekommen haben, andere bispezifische Antikörper. Darin unterscheidet sich diese Studie zum Beispiel von der Studie mit dem Teclistamab, die vor zehn Tagen besprochen worden ist. Das heißt natürlich auch, dass die Patienten stärker vorbehandelt waren als die Patienten, die wir zu Teclistamab diskutiert haben.

Was ist der Vorteil dieser Therapie? Wir haben inzwischen Immunkonjugate, wir haben bispezifische Antikörper, wir haben CAR-T-Zellen, die das BCMA als Zielmolekül adressieren. Man sieht inzwischen leider auch, wie das bei den meisten Immuntherapien ist, dass die Myelomzelle, die genetisch instabil ist, irgendwo lernt, mit diesem Angriff auf ein Antigen umzugehen. Das heißt, wir sehen Antigenverluste. Daher ist es wichtig, dass man zusätzlich zu den BCMA-gerichteten Immuntherapien weitere Immuntherapien verfügbar hat, die gerade bei Patienten, die auf BCMA-gerichtete Therapien nicht mehr ansprechen, noch ansprechen können. Man sieht zum Beispiel bei Patienten, die mit BCMA-gerichteten CAR-T-Zellen behandelt werden, bis zu 10 Prozent Antigenverlust. Man sieht bei den bispezifischen Antikörpern sogar noch höhere Prozentsätze als Antigenverlust. Das heißt, wir brauchen neue Target-Antigene. Daher ist es eine neue Substanz für den Einsatz beim Patienten.

Vielleicht noch zu den Nebenwirkungen. Wir haben bisher sehr wenige Patienten gesehen, die aufgrund der Nebenwirkungen die Therapie abgebrochen haben. Frau Weisel hat darauf hingewiesen. Wir wissen inzwischen, wenn man die Dosis der Substanz modifiziert, wenn man die Intervalle zwischen den Applikationen verlängert, kann man diese Nebenwirkungen deutlich reduzieren. Wir haben hier lokal eine ganze Reihe von Strategien, indem man lokale, topische Behandlung anbietet, womit man diese Nebenwirkungen, auch den Geschmacksverlust oder die Veränderung des Geschmacks, deutlich modifizieren kann. Wir haben natürlich auch gelernt, mit diesen Nebenwirkungen umzugehen. Ich glaube, dass wir es inzwischen schaffen, die Nebenwirkungen – die Rate des Abbruchs aufgrund von Nebenwirkungen liegt bei 1 Prozent – für die Patienten erträglich zu gestalten und sicherzustellen, dass die Patienten diese Therapie längerfristig durchhalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Einsele. – Ich schaue in die Runde: Fragen? – Frau Pitura, bitte.

**Frau Pitura:** Meine Frage richtet sich an den pU. Vor zwei Wochen hatten wir die mündliche Anhörung zu Teclistamab. Da haben wir über Verzögerung bei der Verfügbarkeit der direkt vergleichenden Daten gesprochen. Wann werden erste Ergebnisse aus der MonumentAL-3 vorliegen, und wann rechnen Sie mit der Zulassung der Kombinationstherapie mit Talquetamab?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Pitura. – Herr Frosien.

**Herr Frosien (Janssen):** Wir erwarten derzeit Daten zur MonumentAL-3-Studie zwischen 2026 und 2027. Sie können den Zulassungsunterlagen entnehmen, dass diese Daten der EMA vorzulegen sind. Das ist der Rahmen, in dem wir Stand heute mit der Zulassung rechnen. Ich möchte wie bei anderen Myelomstudien – Sie haben die Anhörung vor zwei Wochen angesprochen – einschränkend hinzufügen, dass sich die relevanten Ereignisse langsam akkumulieren. Das liegt auch daran, dass immer öfter auch bei frühen Datenschnitten angestrebt wird, dass belastbare Daten zum Gesamtüberleben vorliegen. Dadurch können sich die Datenschnitte verzögern und werden dementsprechend von der Verbesserung der Versorgung beeinflusst. Die MonumentAL-3-Studie – Sie werden das wissen – evaluiert Patienten mit mindestens einer Vortherapie. Es ist eine gute Nachricht für die Patientinnen und Patienten, dass sich die Versorgung verbessert. Mit Blick auf die Datenverfügbarkeit benötigt das aber mehr Geduld. Die Annahmen in den Auslesezeitpunkten überholen sich dadurch immer wieder.

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

(Frau Pitura: Vielen Dank!)

Frau Rabe, bitte.

**Frau Rabe:** Guten Tag! Ich habe zwei Fragen zu den nachgereichten MMRM-Analysen für die PRO-Instrumente. Die erste Frage betrifft die Kohorte B, die Personen einschloss, die eine T-Zell-Redirektionstherapie erhalten haben. Hier liegen ausschließlich Daten für Zyklus 1 Tag 1 vor. Bei Zyklus 1 Tag 1 handelt es sich um die erste Behandlungsdosis von Talquetamab. Gemäß Studienprotokoll erhielten alle eingeschlossenen Personen eine Step-up-Dosis im Abstand von zwei bis vier Tagen vor Zyklus 1. Können Sie hierzu bitte ausführen und erläutern? Denn für alle nachfolgenden Zyklen liegt der Rücklauf unter 70 Prozent. Das betrifft sowohl die Symptome als auch die Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie den PGI-S.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU? – Frau Huschens.

**Frau Dr. Huschens (Janssen):** Wenn ich Sie richtig verstanden habe, beziehen Sie sich ausschließlich auf die Kohorte B und dass Daten nur in Zyklus 1 vorliegen. Bei der gesamten Studie sind die Rücklaufquoten insgesamt relativ niedrig. Deshalb haben wir bei den MMRM-Analysen auch nur Change from Baseline bis Zyklus 3 berechnet. – Beantwortet das Ihre Frage?

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

**Frau Rabe:** Vielen Dank. – Noch nicht richtig. Hintergrund ist, dass wir uns fragen, inwiefern die Daten für die Kohorte B sinnvoll interpretiert werden können, da Zyklus 1 Tag 1 gemäß den Studienunterlagen der erste Tag der Dosis von Talquetamab bei einer Zykluslänge von 28 Tagen ist. Daher interessiert uns, wie die Step-up-Dosis gegeben wurde.

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

**Frau Dr. Huschens (Janssen):** Die PRO-Erhebungen werden immer mit Tag 1 entsprechend angewendet.

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

**Frau Rabe:** Aussagen zur Step-up-Dosis können Sie nicht machen, die im Abstand von zwei bis vier Tagen gegeben wurde?

**Frau Dr. Huschens (Janssen):** Für alle PRO-Erhebungen sind die Erhebungszeitpunkte die gleichen, unabhängig von der Kohorte.

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

**Frau Rabe:** Okay, vielen Dank an dieser Stelle. – In meiner zweiten Frage geht es um die Datenaufbereitung der nachgereichten Zusatzanalysen. Sie unterscheiden sich sehr zum origi-

nären Studienbericht. Können Sie die SAS-Outputs für die nachgereichten MMRM-Analysen aufbereiten bzw. nachreichen? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Huschens. – Das wird nachgereicht, danke schön. – Frau Rabe, sind Ihre Fragen beantwortet? – Frau Wernecke, Sie hatten eine Nachfrage zur Antwort von Herrn Frosien.

**Frau Wernecke:** Ich habe eine Nachfrage zu den geplanten Studien zu Talquetamab. Sind auch für die Monotherapie, wie wir sie jetzt im Anwendungsgebiet haben, in dieser Therapielinie vergleichende Studien oder Ähnliches geplant?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Wer macht das? – Herr Frosien wieder.

**Herr Frosien (Janssen):** Derzeit läuft keine Studie zu Talquetamab in der Monotherapie. Mit der MonumenTAL-5-Studie lief eine RCT mit Talquetamab als Monotherapie. Sie lief gegenüber Belantamab bei Patienten mit mindestens vier Vortherapien. Diese Studie wurde allerdings gestoppt, nachdem die FDA-Zulassung von Belantamab in dieser Indikation zurückgenommen wurde. Das klinische Entwicklungsprogramm von Talquetamab – das möchte ich hinzufügen – ist noch nicht abgeschlossen. Es werden noch weitere Studien mit Talquetamab sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie geprüft. Derzeit kann ich noch keine Details mitteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Frosien. – Frau Wernecke, mehr bekommen wir nicht heraus. – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Wie ordnen die Kliniker diesen bispezifischen Antikörper im Therapiealgorithmus ein, gerade im Vergleich zu den anderen Immuntherapien? Es gibt zwei CAR-T-Zellen und andere bispezifische Antikörper. Wie entscheiden Sie in einem konkreten Fall, was Sie davon einsetzen, gerade angesichts der Tatsache, dass es keine direkt vergleichenden Studien gibt, und auch angesichts der Tatsache, dass bei diesem Produkt das von den Infektionen her anscheinend günstiger verlief und keine progressionsassoziierten Todesfälle aufgetreten sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holtkamp. – Herr Einsele hat mit dem Kopf genickt. Bitte, Herr Professor Einsele.

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Vielen Dank. – Ich hatte in meinen ersten Ausführungen schon angesprochen, dass wir – das ist bei allen bispezifischen Antikörpern und CAR-T-Zellen bekannt –, einen Antigenverlust sehen. Das heißt, wir sehen, dass das Zielantigen eines bispezifischen Antikörpers oder einer CAR-T-Zelle nicht mehr auf der Tumorzelle exprimiert wird. Es ist wichtig, dass wir zusätzliche Möglichkeiten haben, die eben nicht BCMA-gerichtet sind. Von daher kommt Talquetamab sozusagen nach BCMA, aber möglicherweise eben auch vor BCMA infrage, weil wir ein anderes Target-Antigen angehen. Es ist einfach eine Erweiterung des therapeutischen Arsenal, das wir haben. Sie haben zu Recht angesprochen, Frau Holtkamp, dass die Infektionsrate relativ gering ist. Wir haben bei dem Talquetamab tatsächlich die Situation, dass insgesamt weniger B-Zellen depletiert werden als zum Beispiel bei anderen bispezifischen Antikörpern oder CAR-T-Zellen. Das wirkt sich positiv auf die Infektionsrate aus. Wir haben hier eine zusätzliche Option. Wir besprechen mit den Patienten die Vor- und Nachteile von BCMA- oder GPRC5D-gerichteten Therapien und wählen das Talquetamab teils vor BCMA, teils nach BCMA. Insgesamt ist es eine Erweiterung des therapeutischen Arsenal für unsere Patienten.

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Vielen Dank. – Dem kann ich absolut zustimmen. Vielleicht, Frau Holtkamp, ist es für uns, wie Herr Einsele schon sagte, wirklich schwierig. Wir haben im Moment fünf Säulen der Myelomtherapie: Proteasom-Inhibition, Immunmodulation, Anti-

CD38, die große vierte Säule Anti-BCMA. Dann kommt jetzt die fünfte kleinere Säule mit dem G-Protein-gekoppelten Rezeptor. Wenn wir einen Patienten haben, der die drei ersten Säulen hinter sich hat, Triple-Class-exponiert, gehen die Augen hin: Welche gegen BCMA-gerichtete Therapie wählen wir bei dem Gros der Patienten aus? Wenn das nicht wirkt oder nicht infrage kommt, geht quasi die fünfte Säule auf. Man hat manchmal die Situation, dass man Patienten hat, bei denen man denkt: Wenn ich den eingefangen bekomme, kann er in Zukunft eine CAR-T-Zelle bekommen. Dann wird man nicht das gleiche Zielantigen nehmen, sondern man wird dann das Talquetamab nehmen, um ihm die Option Anti-BCMA, CAR-T noch offenzulassen. Umgekehrt kann es manchmal sein, es gibt Myelompatientinnen und -patienten, die in ihrer Geschichte schon viele, teilweise intensivmedizinisch zu betreuende Infektionen hatten, schwerwiegendste Infektionen, vielleicht pulmonal, von der Lunge her wirklich schlecht dastehen. Dann würde man gerade in den Wintermonaten eher zu Talquetamab greifen als zu Teclistamab, wenn man die Auswahl hat, und das mit dem Patienten besprechen. Das wäre so ungefähr der Duktus, auch wenn wir im Moment sicherlich eine ganz große Herausforderung haben, für jeden Patienten optimal zu sequenzieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank. – Ich nehme mit, es ist ziemlich patientenindividuell, aber tendenziell eher nach BCMA.

(Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ja!)

– Okay. – Dann habe ich eine Nachfrage an den pU zu dem Studienprogramm. Sie haben erwähnt, es sei durchaus angedacht, eine Monotherapiestudie zu machen. Wann können Sie dazu etwas Genaueres sagen?

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

**Herr Frosien (Janssen):** Ich bitte um Verständnis, dass ich keine Details zu möglichen weiteren Studien mitteilen kann, solange die nicht an anderer Stelle bereits announced sind. Ich kann vielleicht einschränkend dazu sagen: Wir haben sowohl in der Teclistamab-Anhörung als auch jetzt in der Talquetamab-Anhörung viel über Datenverfügbarkeit und Dauern von Studien gesprochen. Ich glaube, auch das muss man hier berücksichtigen. Wir sprechen von fünf Jahren plus, die man nach Studienbeginn einrechnen muss, bis belastbare Daten für einen initialen Datenschnitt, wenn überhaupt, zur Verfügung stehen. Dann kommt es auch auf das Studiendesign an. Bei der MonumenTAL-3-Studie haben wir, wie Sie wissen, ein Dreiarmsdesign. In dem initialen Datenschnitt werden die beiden Interventionsarme – das ist zumindest derzeit der Plan – kombiniert evaluiert. Das heißt, dann würde man wahrscheinlich noch länger warten müssen, bis man reife, belastbare Daten für die individuellen Interventionsarme sehen würde. Wie das mit den Zulassungen aussieht, ist noch einmal eine andere Frage.

Wir sprechen beim multiplen Myelom von einem Indikationsgebiet, gerade weil das Gesamtüberleben immer wichtiger wird, nicht nur für die Nutzenbewertung, sondern auch für die Zulassung, für das man Geduld braucht. Das bedeutet nicht, dass wir nicht weiter daran arbeiten, auch für das Studienprogramm für Talquetamab weitere Studien aufzusetzen. Aber ich möchte ein bisschen Erwartungsmanagement machen, dass die Evidenz nicht in den nächsten zwei oder drei Jahren zu erwarten ist, vor allem, wenn die Indikationen in frühere Therapielinien rutschen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Frosien. – Frau Holtkamp, ist ihre Frage beantwortet? Oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Dr. Holtkamp:** Das nehmen wir so mit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, vielleicht auch an die Fachgesellschaften. Wir haben die beiden verglei-

chenden Studien, die MonumentAL-5, die wegen des Komparators gestoppt wurde, und die MonumentAL-3, wo es um eine Kombitherapie geht. Es wurde schon angesprochen, wann erste Ergebnisse zu erwarten sind, Zulassung usw. Wo sehen Sie den Stellenwert der Kombitherapien und wo den der Monotherapie, gerade vor dem Hintergrund, was die Fachgesellschaften über den Stellenwert von Talquetamab erläutert haben? Denn das zielt stark darauf ab, dass es einen anderen Angriffspunkt hat und man sich Therapieoptionen offenhält. Sie haben beides gestartet, erst die Monotherapie und dann die Kombitherapie. Jetzt überlegen Sie, für die Monotherapie andere vergleichende Studien zu machen. Was ist der Zusammenhang für Ihre Entscheidung, beides parallel laufen zu lassen? Wie sehen die Fachgesellschaften das?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Sindern, bitte.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Ich glaube, das ist ein wichtiges Thema. Diese Frage kann man jetzt nicht beantworten. Dazu braucht man die Evidenz. Da muss man die Studienergebnisse abwarten. Ich möchte keine Spekulation über den Stellenwert der Mono- oder der Kombinationstherapien anstellen.

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Frau Müller, aus klinischer Sicht ist eine Kombinationstherapie zu evaluieren ein großes Bedürfnis. Wir wissen, dass das theoretisch gehen muss und dass eine Stärke solcher bispezifischen Konstrukte im Vergleich zu CAR-T-Zellen herrscht. Da kann man nicht so einfach kombinieren. Wir wissen aus der Erfahrung mit monoklonalen Antikörpern wie den Anti-CD38- oder den Anti-SLAMF7-Antikörpern, dass Kombinationstherapien teilweise erst zum wirklichen Durchbruch der Entwicklungen geführt haben. Wir sind beim Myelom immer noch nicht da, wo wir sein möchten, nämlich dass wir zu einem kurativen Ansatz kommen. So sehr wir uns freuen, wenn wir bei Patientinnen und Patienten, wo wir wissen, dass sie ein mittleres Überleben von unter einem Jahr haben, plötzlich progressionsfreie Zeiten erzielen, die über den Überlebensraten liegen, so kann das jedoch nur ein erster Schritt hin zu einer weiteren Optimierung sein. Die Prognose für einen Patienten sollte noch viel höher liegen. Deswegen wird man immer versuchen, sinnvoll zu kombinieren, insbesondere weil Patienten schon aus Kombinationstherapien ganz am Anfang kommen. Natürlich ist es eine theoretische Überlegung, die Sinn macht, die insgesamt bewiesen werden muss, sowohl vom Effekt als auch von Nebenwirkungen her.

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

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Es gibt eine Reihe von immunbiologischen und tumorbiologischen Überlegungen, die eine solche Kombination für sinnvoll erachten lassen. Wir wissen, mit den bispezifischen Antikörpern werden die T-Zellen, also die Immunzellen, maximal stimuliert. Dadurch kommt es zum Teil zur Erschöpfung der T-Zellen. Es kommt zur Hochregulation bestimmter Moleküle, die die Funktionalität der T-Zellen beeinträchtigen. Daher versucht man, durch Zusatz von weiteren Substanzen die Fitness der T-Zellen zu verbessern, zum Teil die Antigenexpression, also das Zielantigen auf der Oberfläche der Tumorzelle, in seiner Expression zu verstärken und dadurch die Wirksamkeit zu verbessern. Wir haben im Augenblick bei den bispezifischen Antikörpern eine Ansprechrate, die sich zwischen 60 und 70 Prozent bewegt. Die komplette Remissionsrate ist zwischen 30 und maximal 40 Prozent. Man kann davon ausgehen, dass durch geeignete Kombinationen diese Wirksamkeit verbessert werden kann. Zumindest sieht es bisher danach aus, als wenn es nicht wesentlich zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen führt. Von daher macht es absolut Sinn, Kombinationstherapien zu evaluieren.

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Ein weiteres Ziel ist natürlich – Herr Einsele ist vorhin auf die klonale Instabilität eingegangen –, dass wir versuchen, durch Kombination und das breite Unterdrücken der Myelomerkrankung die Resistenzentwicklung zu vermindern oder zumindest zu verzögern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Weisel. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet? Nachfrage?

**Frau Dr. Müller:** Die Frage ist relativ ausführlich beantwortet. Ich nehme mit, dass Sie sich von den Kombis im Vergleich zur Monotherapie tendenziell weitere Benefits erwarten. Nun frage ich den pU. Sie haben die MonumenTAL-3-Studie gegen Dara/Pom/Dex; das läuft als Vergleichsarm mit. Es sind zwei investigative Arme und ein Vergleichsarm. Alle diese Fragen sind offen; es lässt sich keine klare Präferenz für eine bestimmte Linie, eine frühere oder spätere, herauslesen. Diese Studie läuft in einer früheren, als hier die Zulassung erfolgt ist. Es wäre bezüglich der Erkenntnis hilfreich, wenn in dieser Studie noch ein Monotherapiearm mitlaufen würde. Denn dann hätte man alles. Dann hätte man den Vergleich gegenüber einer Kombitherapie, und man hätte den direkten Vergleich. Ich erwähne das nur, weil Sie jetzt überlegen, eine vergleichende Studie für die Monotherapie aufzusetzen.

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

**Herr Frosien (Janssen):** Vielen Dank, Frau Müller. – Vielleicht kann ich hier auf die Studie MajesTEC-7 verweisen. Die Studie läuft neben einem Teclistamab-Interventionsarm auch mit einem Talquetamab-Interventionsarm. Der wurde erst letztes Jahr hinzugefügt. Die Studie MajesTEC-7, wie der Name schon sagt, lief ursprünglich als Studie nur für Teclistamab. Die Studie schließt Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom ein. In den 2030er-Jahren kann man Daten erwarten. Es ist durchaus eine Möglichkeit, einen Studienarm zu ergänzen, wie wir das bei der MajesTEC-7 getan haben. Es ist aber kompliziert, in einer Studie, die bereits läuft, einen weiteren Interventionsarm hinzuzufügen. Ich höre heraus, Sie wollen etwas herauskitzeln, wie es mit der Monotherapie weitergeht. Ich kann Ihnen dazu nicht mehr sagen als das, was ich Ihnen bereits mitgeteilt habe.

Eine Ergänzung würde ich gerne noch machen. Die MonumenTAL-1-Studie ist die erste klinische Phase-I/II-Studie mit dieser Substanz. Wir kamen auf Basis der Studienergebnisse zu dem Entschluss, dass man aus medizinischen Gesichtspunkten einen frühzeitigen Zugang zu Talquetamab ermöglichen sollte. Die EMA unterstrich – auch auf Basis des beschleunigten positiven Zulassungsverfahrens – das berechtigte Interesse an einem frühen Patientenzugang. Wenn bei einer Phase-I/II-Studie sehr positive Ergebnisse vorliegen, dann kann zu diesem Zeitpunkt eine Phase-III-Studie nicht vorliegen, da diese auf Basis der Dosisfindungsstudie, welche die MonumenTAL-1-Studie ist, aufbaut. Die Konsequenz eines frühen Zugangs ist zeitweise limitierte Evidenz. Das ist der Umstand, den wir bei Talquetamab sehen. Es ist der Umstand, den wir bei Teclistamab vor zwei Wochen gesehen haben. Deswegen benötigen wir Geduld bei den Kombinationstherapien mindestens bis 2026/27, bei den Monotherapien – Sie haben es vor zwei Wochen bei Teclistamab gehört und wahrscheinlich bei Talquetamab noch einmal – ein paar Jahre später.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Frosien. – Frau Müller, der Versuch der Konkretisierung und des Mehr-Erfahrens ist wieder an Herrn Frosien gescheitert. Sollen wir es noch einmal probieren? – Nein, es hat keinen Zweck mehr. Wer hat sonstige Fragen, bitte? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, zusammenzufassen. Herr Sindern, Sie machen das, vermute ich.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Vielen Dank. – Die Anhörung hat deutlich gemacht, dass das neue Zielantigen GPRC5D eine neue Option bietet, zumindest eine Erweiterung des therapeutischen Arsenal. Das neue Zielantigen erlaubt, Talquetamab vor oder nach den anderen neuen, in diesem Fall BCMA-gerichteten Therapien einzusetzen. Die Studie hat gezeigt, dass die Wirksamkeit in diesen beiden Gruppen sehr hoch ist. Wir haben die hohen Ansprechra-

ten, wie wir sie bei den anderen bispezifischen Antikörpern oder den CAR-T-Zell-Therapien gesehen haben. Mit dem neuen Zielantigen verbunden ist ein charakteristisches Nebenwirkungsprofil. Darüber hatten wir gesprochen, auch über die Nagel- und Hautstörung, über die Geschmacksstörung, die neuartig sind. Wir haben auch gehört, dass man im klinischen Alltag damit umgehen kann und lernt, damit umzugehen. Insbesondere in den hinteren Therapielinien, wo ein hoher therapeutischer Bedarf besteht, wo Mehrfachresistenzen auftreten, hat man somit eine neue therapeutische Option, die ein tiefes dauerhaftes Ansprechen bei diesen stark vorbehandelten Patienten im Rezidiv ermöglicht. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Zusammenfassung! Herzlichen Dank, Frau Weisel, Herr Einsele dafür, dass Sie uns als klinische Experten zur Verfügung gestanden haben! Wir werden das selbstverständlich diskutieren, was heute hier besprochen worden ist. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, sofern Sie uns verlassen.

Damit ist diese Anhörung geschlossen.

Schluss der Anhörung: 10:44 Uhr