

Linvoseltamab (multiples Myelom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue background.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-127

Version: 1.0

Stand: 17.12.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2155

DOI: 10.60584/A25-127

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Linvoseltamab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.10.2025

Interne Projektnummer

A25-127

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-127>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Linvoseltamab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-127>.

Schlagwörter

Linvoseltamab, Multiples Myelom, Nutzenbewertung

Keywords

Linvoseltamab, Multiple Myeloma, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Hans Josef van Lier.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Plasmozytom / Multiples Myelom Selbsthilfegruppe NRW e. V. für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie die Plasmozytom / Multiples Myelom Selbsthilfegruppe NRW e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Hort
- Annalena Dunkel
- Reza Fathollah-Nejad
- Katharina Frangen
- Philip Kranz
- Prateek Mishra
- Regine Potthast
- Anke Schulz
- Carolin Weigel

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Linvoseltamab wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter ein Proteasominhibitor, ein Immunmodulator und ein monoklonaler Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Linvoseltamab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.16
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.20
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.22
I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	I.24
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.26
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.27
I 6 Literatur.....	I.30
I Anhang A Suchstrategien.....	I.31
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.32

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Linvoseltamab	I.6
Tabelle 3: Linvoseltamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Linvoseltamab	I.17
Tabelle 5: Linvoseltamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.27

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CD	Cluster of Differentiation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Performance Status
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IMWG	International Myeloma Working Group
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching Adjusted Indirect Treatment Comparison
POEMS	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Gradient and Skin lesions
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Linvoseltamab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Linvoseltamab als Monotherapie im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter ein Proteasominhibitor, ein Immunmodulator und ein monoklonaler Anti-Cluster-of-Differentiation(CD)38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Linvoseltamab (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	eine individualisierte Therapie ^{b, c, d, e} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^f ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^g ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
2	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 4 Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	eine individualisierte Therapie ^{b, c, d, h, i} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^f ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^g ▪ Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason^j ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason^j ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin^j ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason^j ▪ Daratumumab Monotherapie^k ▪ Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason^k ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison^k

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Linvoseltamab (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Laut G-BA wird für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>d. Ein Kriterium der individualisierten Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Diesbezüglich wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Nicht-Eignung einer Wiederbehandlung mit den Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen der Vortherapie als Progression der Erkrankung unter der jeweiligen Vortherapie bzw. eine Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen Vortherapie von weniger als 12 Monaten definiert. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, welche ein Ansprechen in Form einer CR, eines VGPR und eines PR von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Vortherapie aufweisen, auch eine Therapie unter Verwendung der in der Vortherapie eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>e. Gemäß G-BA soll die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien getroffen werden.</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär ist</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär ist</p> <p>h. Gemäß G-BA soll die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien getroffen werden. Die Nicht-Eignung einer Triplett- bzw. Duplett-Therapie sollte gemäß G-BA anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.</p> <p>i. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden. Eine Best-Supportive-Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>j. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor mindestens doppelt-refraktär ist und für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>k. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor mindestens 3-fach refraktär ist und für die eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; CR: komplette Remission; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; PR: partielles Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p>		

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 27.05.2025 angepasst. Der pU weicht von der aktuellen, vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Zwar sieht er ebenfalls eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der

Art und Dauer des Ansprechens auf die Vortherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie an, allerdings unter Benennung weiterer Therapieoptionen. Der pU sieht für beide Fragestellungen folgende weitere Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie an:

- Elranatamab
- Teclistamab
- Talquetamab
- Idecabtagen vicleucel
- Ciltacabtagen autoleucel

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA hat keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da der pU weder gegenüber den vom G-BA noch gegenüber den von ihm festgelegten Therapieoptionen geeignete Daten vorlegt.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der in Tabelle 2 dargestellten, aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden für beide Fragestellungen keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator von Linvoseltamab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Es ist anzumerken, dass der pU in Modul 4 A die RCT LINKER-MM3 aus seinem Studienpool ausschließt, mit dem Verweis, dass es sich um eine laufende, derzeit rekrutierende Studie handelt, zu der noch keine Studienergebnisse vorliegen. Die Studie LINKER-MM3 ist eine für beide Fragestellungen potenziell relevante, offene RCT zum Vergleich von Linvoseltamab gegenüber Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits 1 bis 4 Vortherapien erhalten haben, darunter einen Proteasominhibitor und Lenalidomid (mit oder ohne Vortherapie mit einem Anti-CD38-Antikörper), und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Die Studie könnte daher potenziell relevante Teilpopulationen für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung enthalten. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen jedoch noch keine Ergebnisse vor.

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Linvoseltamab durch. Dabei

identifiziert er die zulassungsbegründende, nicht vergleichende Studie LINKER-MM1 zur Behandlung mit Linvoseltamab und zieht diese für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch. Unabhängig von der fehlenden Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU dennoch die Kohortenstudie R5458-ONC-21101 für einen nicht randomisierten Vergleich gegenüber der Studie LINKER-MM1 vor. Der pU stellt diesen Vergleich ergänzend bei der Beschreibung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen dar.

Ergänzend stellt der pU bei der zusammenfassenden Beschreibung des Zusatznutzens zudem die Ergebnisse nicht randomisierter Vergleiche von Linvoseltamab mit den bispezifischen Antikörpern Teclistamab, Talquetamab und Elranatamab mittels Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse dar. Für diese Analysen erfolgte ebenfalls keine systematische Informationsbeschaffung auf Seite der vom pU gewählten Komparatoren. Der pU zieht für diese Vergleiche patientenindividuelle Daten aus der Studie LINKER-MM1 für Linvoseltamab und jeweils aggregierte Daten aus den Studien MajesTEC-1 (Teclistamab), MonumentAL-1 (Talquetamab) und MagnetisMM-3 (Elranatamab) für die Vergleichsseite heran. Ungeachtet dessen, dass die vom pU vorgelegten Angaben zum Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien unzureichend aufgearbeitet sind, sind diese Analysen für die Bewertung des Zusatznutzens von Linvoseltamab nicht geeignet. Zum einen sind die für den Vergleich mit Linvoseltamab herangezogenen Wirkstoffe Teclistamab, Talquetamab und Elranatamab nicht Bestandteil der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie. Zum anderen sind MAIC-Analysen ohne Brückenkompator grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung. Auf eine weiterführende Prüfung und Beschreibung der MAIC-Analysen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung daher verzichtet.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU unter weitere Untersuchungen vorgelegten Daten insgesamt für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind. Dies wird im Folgenden erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie LINKER-MM1

Die noch laufende Studie LINKER-MM1 ist eine nicht vergleichende, offene, multizentrische Phase-1/2-Studie zur Behandlung mit Linvoseltamab. In der Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die bereits mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, eingeschlossen.

Die Phase 1 der Studie LINKER-MM1 diene primär der Dosisfindung und untersuchte in mehreren Kohorten verschiedene, schrittweise gesteigerte Dosierungen von Linvoseltamab.

In Phase 2 der Studie wurde die intravenöse Gabe von Linvoseltamab nach einer Step-up-Dosierung (5 bis 25 mg) in 3 Kohorten mit den Dosierungen 50 mg (Kohorte 1) und 200 mg (Kohorte 2 und 3) untersucht.

Primärer Endpunkt in der Phase 2 der Studie LINKER-MM1 ist das Tumoransprechen. Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

In Modul 4 A legt der pU Daten zu 3 Datenschnitten der Studie LINKER-MM1 vor:

- 1. Datenschnitt vom 08.09.2023: präspezifizierte primäre Analyse
- 2. Datenschnitt vom 06.01.2024: von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angeforderter Datenschnitt
- 3. Datenschnitt vom 23.07.2024: nicht präspezifizierter aktueller Datenschnitt

Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU nach seinen Angaben für jeden Endpunkt die jeweils aktuellste verfügbare Auswertung heran.

Nicht randomisierter Vergleich der Studie LINKER-MM1 mit der Studie R5458-ONC-21101

Zur Einordnung der Ergebnisse der nicht vergleichenden Zulassungsstudie LINKER-MM1 legt der pU in Modul 4 A ergänzend einen nicht randomisierten Vergleich von Linvoseltamab aus der Studie LINKER-MM1 gegenüber Standardtherapien aus der nicht interventionellen, retrospektiven Kohortenstudie R5458-ONC-21101 vor.

Die Studie R5458-ONC-21101 basiert hauptsächlich auf Daten aus einer multinationalen Datenbank der Studienzentren der International Myeloma Working Group (IMWG) und wurde explizit als externe Kontrolle für die Studie LINKER-MM1 erstellt. Eingeschlossen wurden in der Studie R5458-ONC-21101 erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Vortherapien mit 3 verschiedenen Wirkstoffklassen (einschließlich eines Proteasominhibitors, eines immunmodulatorischen Wirkstoffs und eines monoklonalen Anti-CD38-Antikörpers) erhalten haben. Es wurden nur Patientinnen und Patienten zwischen dem 16.11.2015 bis 31.12.2021 eingeschlossen. Ansonsten mussten ähnliche Ein- und Ausschlussgründe wie in der Studie LINKER-MM1 erfüllt werden.

Primäre Endpunkte der Studie R5458-ONC-21101 waren die Beschreibung der Verteilung von Therapieregimen und die objektive Ansprechrates. Sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität und Morbidität erhoben.

Für die Herstellung einer Strukturgleichheit der beiden Analysepopulationen aus den Studien LINKER-MM1 und R5458-ONC-21101 adjustiert der pU für potenzielle Confounder mittels Propensity-Score-Methode. Dabei verwendet der pU eine stabilisierte Gewichtung mit der inversen Behandlungswahrscheinlichkeit (Inverse Probability of Treatment Weighting [IPTW]).

Der pU legt für den Vergleich der Studienpopulationen aus den Studien LINKER-MM1 und R5458-ONC-21101 ausschließlich Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben, Tumorsprechen und progressionsfreies Überleben vor. Davon ist nur der Endpunkt Gesamtüberleben patientenrelevant. Die Ergebnisse für diese Endpunkte beziehen sich auf den nicht präspezifizierten 3. Datenschnitt vom 23.07.2024 der Studie LINKER-MM1 sowie auf den Datenbankschluss der Studie R5458-ONC-21101 vom 12.09.2024.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegte Evidenz ist nicht dazu geeignet, einen Zusatznutzen Linvoseltamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.

Dies ist für die Studie LINKER-MM1 darin begründet, dass es sich um eine nicht vergleichende Studie mit Linvoseltamab handelt und somit kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist.

Für den nicht randomisierten Vergleich von Linvoseltamab aus der Studie LINKER-MM1 gegenüber Standardtherapien aus der nicht interventionellen, retrospektiven Kohortenstudie R5458-ONC-21101 bestehen gravierende Mängel beim Vorgehen des pU:

- Da der pU keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchführt, ist der Studienpool auf der Vergleichsseite potenziell unvollständig.
- Der Großteil der Patientinnen und Patienten in der Studie R5458-ONC-21101 erhielt eine Therapie, die nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht: 77 % der Patientinnen und Patienten erhielten keine Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 1 bzw. 70 % der Patientinnen und Patienten keine Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 2.
- Der pU legt in Modul 4 A ausschließlich Ergebnisse für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben vor, jedoch keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für den vorgelegten Vergleich ist somit keine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte über alle Endpunktkategorien hinweg möglich.

Unabhängig von den beschriebenen Mängeln liegt in dem vom pU vorgelegten nicht randomisierten Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Effekt vor, der nicht allein durch systemische Verzerrungen durch potenziell unbekannte Störgrößen erklärbar wäre. Des

Weiteren legt der pU zu diesem nicht randomisierten Vergleich nur Ergebnisse zu einem nicht präspezifizierten Datenschnitt der Studie LINKER-MM1 vor.

Da die zuvor genannten Aspekte bereits eine Nichteignung des vom pU vorgelegten Vergleichs begründen, wird auf eine detaillierte Beschreibung und Bewertung der Confounderidentifizierung und Methodik des Vergleichs in der Nutzenbewertung verzichtet.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet und lassen keinen adäquaten Vergleich von Linvoseltamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegenden Fragestellungen der Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Linvoseltamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Linvoseltamab.

Tabelle 3: Linvoseltamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	eine individualisierte Therapie ^{b, c, d, e} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^f ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^g ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Linvoseltamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

2	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 4 Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	<p>eine individualisierte Therapie^{b, c, d, h, i} unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^f ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^g ▪ Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason^j ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason^j ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicinⁱ ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason^j ▪ Daratumumab Monotherapie^k ▪ Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason^k ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison^k 	Zusatznutzen nicht belegt
---	---	---	---------------------------

Tabelle 3: Linvoseltamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Laut G-BA wird für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>d. Ein Kriterium der individualisierten Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Diesbezüglich wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Nicht-Eignung einer Wiederbehandlung mit den Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen der Vortherapie als Progression der Erkrankung unter der jeweiligen Vortherapie bzw. eine Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen Vortherapie von weniger als 12 Monaten definiert. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, welche ein Ansprechen in Form einer CR, eines VGPR und eines PR von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Vortherapie aufweisen, auch eine Therapie unter Verwendung der in der Vortherapie eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>e. Gemäß G-BA soll die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien getroffen werden.</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind</p> <p>h. Gemäß G-BA soll die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien getroffen werden. Die Nicht-Eignung einer Triplett- bzw. Duplett-Therapie sollte gemäß G-BA anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.</p> <p>i. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden. Eine Best-Supportive-Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>j. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor mindestens doppelt-refraktär ist und für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>k. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor mindestens 3-fach refraktär ist und für die eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; CR: komplette Remission; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; PR: partielles Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p>

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Linvoseltamab als Monotherapie im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter ein Proteasominhibitor, ein Immunmodulator und ein monoklonaler Anti-Cluster-of-Differentiation(CD)38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Linvoseltamab (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	eine individualisierte Therapie ^{b, c, d, e} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^f ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^g ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
2	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 4 Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	eine individualisierte Therapie ^{b, c, d, h, i} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^f ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^g ▪ Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason^j ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason^j ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin^j ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason^j ▪ Daratumumab Monotherapie^k ▪ Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason^k ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison^k

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Linvoseltamab (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Laut G-BA wird für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>d. Ein Kriterium der individualisierten Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Diesbezüglich wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Nicht-Eignung einer Wiederbehandlung mit den Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen der Vortherapie als Progression der Erkrankung unter der jeweiligen Vortherapie bzw. eine Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen Vortherapie von weniger als 12 Monaten definiert. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, welche ein Ansprechen in Form einer CR, eines VGPR und eines PR von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Vortherapie aufweisen, auch eine Therapie unter Verwendung der in der Vortherapie eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>e. Gemäß G-BA soll die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien getroffen werden.</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär ist</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär ist</p> <p>h. Gemäß G-BA soll die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien getroffen werden. Die Nicht-Eignung einer Triplett- bzw. Duplett-Therapie sollte gemäß G-BA anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.</p> <p>i. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden. Eine Best-Supportive-Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>j. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor mindestens doppelt-refraktär ist und für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>k. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor mindestens 3-fach refraktär ist und für die eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; CR: komplette Remission; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; PR: partielles Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p>		

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 27.05.2025 angepasst. Der pU weicht von der aktuellen, vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Zwar sieht er ebenfalls eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der

Art und Dauer des Ansprechens auf die Vortherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie an, allerdings unter Benennung weiterer Therapieoptionen. Der pU sieht für beide Fragestellungen folgende weitere Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie an:

- Elranatamab
- Teclistamab
- Talquetamab
- Idecabtagen vicleucel
- Ciltacabtagen autoleucel

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA hat keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da der pU weder gegenüber den vom G-BA noch gegenüber den von ihm festgelegten Therapieoptionen geeignete Daten vorlegt.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der in Tabelle 4 dargestellten, aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Da für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Linvoseltamab (Stand zum 24.07.2025)
- bibliografische Recherche zu Linvoseltamab (letzte Suche am 24.07.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Linvoseltamab (letzte Suche am 28.07.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Linvoseltamab (letzte Suche am 24.07.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Linvoseltamab (letzte Suche am 07.10.2025),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Direkter Vergleich

In Übereinstimmung mit dem pU wurden durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für beide Fragestellungen keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator von Linvoseltamab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Es ist anzumerken, dass der pU in Modul 4 A die RCT LINKER-MM3 [2] aus seinem Studienpool ausschließt, mit dem Verweis, dass es sich um eine laufende, derzeit rekrutierende Studie handelt, zu der noch keine Studienergebnisse vorliegen. Die Studie LINKER-MM3 ist eine für beide Fragestellungen potenziell relevante, offene RCT zum Vergleich von Linvoseltamab gegenüber Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits 1 bis 4 Vorthapien erhalten haben, darunter einen Proteasominhibitor und Lenalidomid (mit oder ohne Vorthapie mit einem Anti-CD38-Antikörper), und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Die Studie könnte daher potenziell relevante Teilpopulationen für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung enthalten. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen jedoch noch keine Ergebnisse vor. Gemäß Studienplanung ist für die Studie LINKER-MM3 eine Interimsanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben nach 81 Ereignissen in der Teilpopulation mit einer Vorthapie mit einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper geplant, was nach etwa 28 Monaten nach Randomisierung der ersten Patientin / des ersten Patienten erwartet wird. Gemäß Studienregistrierung wurde die Studie am 18.09.2023 begonnen [2].

Weitere Untersuchungen

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Linvoseltamab durch. Dabei identifiziert er die zulassungsbegründende, nicht vergleichende Studie LINKER-MM1 [3,4] zur Behandlung mit Linvoseltamab und zieht diese für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch. Unabhängig von der fehlenden Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU dennoch die Kohortenstudie R5458-ONC-21101 [5] für einen nicht randomisierten Vergleich gegenüber der Studie LINKER-MM1 vor. Der pU stellt diesen Vergleich ergänzend bei der Beschreibung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2 in Modul 4 A) dar. Der pU weist darauf hin, dass die zugrunde liegende Methodik Limitationen aufweist und dieser Vergleich daher nicht als Grundlage für die Ableitung eines Zusatznutzens von Linvoseltamab herangezogen werden kann. Aus diesem Grund verzichtet der pU auf eine ausführliche Darstellung im Dossier. Dennoch bezieht der pU die Ergebnisse dieser Untersuchungen unterstützend in seine Ableitung des Zusatznutzens ein.

Ergänzend stellt der pU bei der zusammenfassenden Beschreibung des Zusatznutzens (Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 A) zudem Ergebnisse nicht randomisierter Vergleiche von Linvoseltamab mit den bispezifischen Antikörpern Teclistamab, Talquetamab und Elranatamab mittels Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse dar. Für diese Analysen erfolgte ebenfalls keine systematische Informationsbeschaffung auf Seite der vom pU gewählten Komparatoren. Der pU zieht für diese Vergleiche patientenindividuelle Daten aus der Studie LINKER-MM1 für Linvoseltamab und jeweils aggregierte Daten aus den Studien MajesTEC-1 (Teclistamab), MonumentAL-1 (Talquetamab) und MagnetisMM-3 (Elranatamab) [6-8] für die Vergleichsseite heran. Ungeachtet dessen, dass die vom pU vorgelegten Angaben zum Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien unzureichend aufgearbeitet sind, sind diese Analysen für die Bewertung des Zusatznutzens von Linvoseltamab nicht geeignet. Zum einen sind die für den Vergleich mit Linvoseltamab herangezogenen Wirkstoffe Teclistamab, Talquetamab und Elranatamab nicht Bestandteil der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie. Zum anderen sind MAIC-Analysen ohne Brückenkompator grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung [9]. Auf eine weiterführende Prüfung und Beschreibung der MAIC-Analysen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung daher verzichtet.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU unter weitere Untersuchungen vorgelegten Daten insgesamt für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind. Dies wird im Folgenden erläutert.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie LINKER-MM1

Die noch laufende Studie LINKER-MM1 ist eine nicht vergleichende, offene, multizentrische Phase-1/2-Studie zur Behandlung mit Linvoseltamab. In der Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die bereits mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, eingeschlossen. Für die Phase 1 der Studie kamen auch Patientinnen und Patienten mit weniger als 3 vorherigen Therapien infrage, wenn diese einen Progress nach einer Behandlung mit einem Anti-CD38-Antikörper aufwiesen und die Erkrankung 2-fach refraktär gegenüber einem immunmodulatorischen Wirkstoff und einem Proteasom-inhibitor war. In Phase 2 der Studie konnten Patientinnen und Patienten auch dann eingeschlossen werden, wenn diese 3-fach-refraktär waren, unabhängig von der Anzahl vorheriger Therapien. Patientinnen und Patienten mit Plasmazellleukämie, primärer systemischer Leichtkettenamyloidose (ausgenommen Myelom-assoziierte Amyloidose), Morbus Waldenström oder Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Gradient und Hautläsionen (PEOMS) waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Für den Einschluss in die Studie mussten die Patientinnen und Patienten einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 aufweisen.

Die Phase 1 der Studie LINKER-MM1 diente primär der Dosisfindung und untersuchte in mehreren Kohorten verschiedene, schrittweise gesteigerte Dosierungen von Linvoseltamab. Lediglich in einer dieser Kohorten (Kohorte DL 7 mit 12 Patientinnen und Patienten) erhielten die Patientinnen und Patienten eine zulassungskonforme Zieldosierung von 200 mg, allerdings nach einem von den Vorgaben der Fachinformation [10] abweichenden Dosierungsschema.

In Phase 2 der Studie wurde die intravenöse Gabe von Linvoseltamab nach einer Step-up-Dosierung (5 bis 25 mg) in 3 Kohorten mit den Dosierungen 50 mg (Kohorte 1) und 200 mg (Kohorte 2 und 3) untersucht. Patientinnen und Patienten in Kohorte 3 der Phase 2 wurden vor der ersten intravenösen Linvoseltamab-Gabe mit einer Einzeldosis einer Anti-IL-6R-Therapie behandelt. Ergebnisse zu Kohorte 3 waren mit Einreichung des Dossiers des pU noch nicht verfügbar. Ausschließlich die in der Kohorte 2 (Phase 2) bei 105 Patientinnen und Patienten eingesetzte Therapie entspricht hinsichtlich der Dosierung und Vorbehandlung den Vorgaben der Fachinformation [10].

Primärer Endpunkt in der Phase 2 der Studie LINKER-MM1 ist das Tumorsprechen. Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Vom pU vorgelegte Datenschnitte der Studie LINKER-MM1

In Modul 4 A legt der pU Daten zu 3 Datenschnitten der Studie LINKER-MM1 vor.

- 1. Datenschnitt vom 08.09.2023: präspezifizierte primäre Analyse
- 2. Datenschnitt vom 06.01.2024: von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angeforderter Datenschnitt
- 3. Datenschnitt vom 23.07.2024: nicht präspezifizierter aktueller Datenschnitt

Der pU legt in Modul 4 A und Anhang 4 G für einen Großteil der von ihm betrachteten Endpunkte Ergebnisse zu allen 3 Datenschnitten vor. Eine Ausnahme bilden die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, für die der pU lediglich jeweils Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vorlegt. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU nach seinen Angaben für jeden Endpunkt die jeweils aktuellste verfügbare Auswertung heran.

Es ist anzumerken, dass der 3. Datenschnitt weder im Studienprotokoll präspezifiziert, noch von einer Zulassungsbehörde im Rahmen des Zulassungsverfahrens angefordert worden ist.

Nicht randomisierter Vergleich der Studie LINKER-MM1 mit der Studie R5458-ONC-21101

Zur Einordnung der Ergebnisse der nicht vergleichenden Zulassungsstudie LINKER-MM1 legt der pU in Modul 4 A ergänzend einen nicht randomisierten Vergleich von Linvoseltamab aus der Studie LINKER-MM1 gegenüber Standardtherapien der nicht interventionellen, retrospektiven Kohortenstudie R5458-ONC-21101 vor.

Die Studie R5458-ONC-21101 basiert hauptsächlich auf Daten aus einer multinationalen Datenbank der Studienzentren der International Myeloma Working Group (IMWG) und wurde explizit als externe Kontrolle für die Studie LINKER-MM1 erstellt. Eingeschlossen wurden in der Studie R5458-ONC-21101 erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Vortherapien mit 3 verschiedenen Wirkstoffklassen (einschließlich eines Proteasominhibitors, eines immunmodulatorischen Wirkstoffs und eines monoklonalen Anti-CD38-Antikörpers) erhalten haben. Es wurden nur Patientinnen und Patienten zwischen dem 16.11.2015 bis 31.12.2021 eingeschlossen. Ansonsten mussten ähnliche Ein- und Ausschlussgründe wie in der Studie LINKER-MM1 erfüllt werden.

Primäre Endpunkte der Studie R5458-ONC-21101 waren die Beschreibung der Verteilung von Therapieregimen und die objektive Ansprechrates. Sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität und Morbidität erhoben.

Für die Herstellung einer Strukturgleichheit der beiden Analysepopulationen aus den Studien LINKER-MM1 und R5458-ONC-21101 adjustiert der pU für potenzielle Confounder mittels Propensity-Score-Methode. Dabei verwendet der pU eine stabilisierte Gewichtung mit der inversen Behandlungswahrscheinlichkeit (Inverse Probability of Treatment Weighting [IPTW]).

Der pU legt für den Vergleich der Studienpopulation aus den Studien LINKER-MM1 und R5458-ONC-21101 ausschließlich Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben, Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben vor. Davon ist nur der Endpunkt Gesamtüberleben patientenrelevant. Die Ergebnisse für diese Endpunkte beziehen sich auf den nicht präspezifizierten 3. Datenschnitt vom 23.07.2024 der Studie LINKER-MM1 sowie auf den Datenbankschluss der Studie R5458-ONC-21101 vom 12.09.2024.

I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Studie LINKER-MM1

Der pU zieht die Ergebnisse der zulassungskonform behandelten Patientinnen und Patienten (Kohorte 2 der Phase 2) der nichtvergleichenden Studie LINKER-MM1 heran. Zusätzlich liegen Ergebnisse einer kombinierten Betrachtung dieser Kohorte mit den Ergebnissen der Kohorte DL 7 aus Phase 1 der Studie (Erläuterung siehe Abschnitt I 3.1) vor. Die Daten zur Behandlung mit Linvoseltamab aus der Studie LINKER-MM1 ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist damit für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Nicht randomisierter Vergleich der Studie LINKER-MM1 mit der Studie R5458-ONC-21101

Der vom pU ergänzend vorgelegte nicht randomisierte Vergleich der Studien LINKER-MM1 und R5458-ONC-21101 ist für die Ableitung eines Zusatznutzens von Linvoseltamab nicht geeignet. Der pU merkt in Modul 4 A selbst an, dass die zugrunde liegende Methodik Limitation aufweist und nicht als Grundlage für das Ableiten eines Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Davon abgesehen bestehen folgende gravierende Mängel beim Vorgehen des pU:

- Da der pU keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchführt, ist der Studienpool auf der Vergleichsseite potenziell unvollständig.
- Der Großteil der Patientinnen und Patienten in der Studie R5458-ONC-21101 erhielt eine Therapie, die nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht: 77 % der Patientinnen und Patienten erhielten keine Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 1 bzw. 70 % der Patientinnen und Patienten keine Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 2.
- Der pU legt in Modul 4 A ausschließlich Ergebnisse für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben vor, jedoch keine Ergebnisse zu patientenrelevanten

Endpunkten der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für den vorgelegten Vergleich ist somit keine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte über alle Endpunktkategorien hinweg möglich.

Unabhängig von den beschriebenen Mängeln liegt in dem vom pU vorgelegten nicht randomisierten Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Effekt vor, der nicht allein durch systemische Verzerrungen durch potenziell unbekannte Störgrößen erklärbar wäre. Des Weiteren legt der pU zu diesem nicht randomisierten Vergleich nur Ergebnisse zu einem nicht präspezifizierten Datenschnitt der Studie LINKER-MM1 vor.

Da die zuvor genannten Aspekte bereits eine Nichteignung des vom pU vorgelegten Vergleichs begründen, wird auf eine detaillierte Beschreibung und Bewertung der Confounderidentifizierung und Methodik des Vergleichs in der Nutzenbewertung verzichtet. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet und lassen keinen adäquaten Vergleich von Linvoseltamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Linvoseltamab als Monotherapie im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter ein Proteasominhibitor, ein Immunmodulator und ein monoklonaler Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Dies gilt für beide Fragestellungen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Linvoseltamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Linvoseltamab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Linvoseltamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	eine individualisierte Therapie ^{b, c, d, e} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^f ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^g ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Linvoseltamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

2	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 4 Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	<p>eine individualisierte Therapie^{b, c, d, h, i} unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^f ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^g ▪ Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason^j ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason^j ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin^j ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason^j ▪ Daratumumab Monotherapie^k ▪ Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason^k ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison^k 	Zusatznutzen nicht belegt
---	---	---	---------------------------

Tabelle 5: Linvoseltamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Laut G-BA wird für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>d. Ein Kriterium der individualisierten Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Diesbezüglich wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Nicht-Eignung einer Wiederbehandlung mit den Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen der Vortherapie als Progression der Erkrankung unter der jeweiligen Vortherapie bzw. eine Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen Vortherapie von weniger als 12 Monaten definiert. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, welche ein Ansprechen in Form einer CR, eines VGPR und eines PR von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Vortherapie aufweisen, auch eine Therapie unter Verwendung der in der Vortherapie eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>e. Gemäß G-BA soll die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien getroffen werden.</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär ist</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär ist</p> <p>h. Gemäß G-BA soll die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien getroffen werden. Die Nicht-Eignung einer Triplett- bzw. Duplett-Therapie sollte gemäß G-BA anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.</p> <p>i. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden. Eine Best-Supportive-Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>j. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor mindestens doppelt-refraktär ist und für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>k. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor mindestens 3-fach refraktär ist und für die eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; CR: komplette Remission; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; PR: partielles Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p>

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Regeneron Pharmaceuticals. A Trial to Learn How Well Linvoseltamab Works Compared to the Combination of Elotuzumab, Pomalidomide and Dexamethasone for Adult Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (LINKER-MM3) [online]. 2025 [Zugriff: 27.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05730036>.
3. Regeneron Pharmaceuticals. Phase 1/2 Study of Linvoseltamab in Adult Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (LINKER-MM1) [online]. 2025 [Zugriff: 19.11.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03761108>.
4. Bumma N, Richter J, Jagannath S et al. Linvoseltamab for Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2024; 42(22): 2702–2712. <https://doi.org/10.1200/JCO.24.01008>.
5. Regeneron Pharmaceuticals. A Study to Characterize Treatment Patterns and Real-World Outcomes in Heavily Pretreated Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Similar Clinical Characteristics to Patients in the Phase 2 Cohort 2 of the R5458-ONC-1826 Trial [online]. 2025 [Zugriff: 19.11.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05673967>.
6. Lee HC, Bumma N, Richter J et al. Indirect Comparison of Linvoseltamab Versus Teclistamab for the Treatment of Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2025. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2025.06.014>.
7. Richter J, Jagannath S, Lee HC et al. P-415 Indirect comparison of linvoseltamab versus talquetamab for triple-class exposed (TCE) relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). 21st International Myeloma Society (IMS) Annual Meeting, September 25–28, 2024, Rio de Janeiro, Brazil.
8. Jagannath S, Lee HC, Richter JR et al. Indirect comparison of linvoseltamab versus teclistamab for triple-class exposed (TCE) relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). J Clin Oncol 2024; 42. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7560.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
10. Regeneron. Lynozyfic 5 mg, 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 07.2025 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Linvoseltamab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[BasicSearch] linvoseltamab OR REGN-5458

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
linvoseltamab* OR REGN5458 OR REGN-5458 OR (REGN 5458)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
linvoseltamab, REGN5458, REGN-5458 [contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Sämtliche Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Lynozyfic® (Linvoseltamab) wurden der Fachinformation (FI) mit Stand Juli 2025 entnommen.

Anwendungsgebiet

LYNOZYFIC wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter ein Proteasom-Inhibitor, ein Immunmodulator und ein monoklonaler Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die in der Behandlung des multiplen Myeloms erfahren sind.

LYNOZYFIC sollte von einer medizinischen Fachkraft angewendet werden, die direkten Zugang zu einer Notfallausrüstung und entsprechender medizinischer Unterstützung hat, um ggf. schwere Reaktionen wie Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (infusion-related reactions, IRR) oder das immuneffektorzellenassoziierte Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4 der FI).

Vor Beginn der Behandlung sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Eine aktive Infektion sollte ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4 der FI). Eine Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte ebenfalls ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.6 der FI).

Dosierung

Vorbehandlung

Die in Tabelle 1 der FI aufgeführten Arzneimittel sollten als Vorbehandlung angewendet werden, um das Risiko von CRS und/oder IRR zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der FI). Arzneimittel zur Vorbehandlung sollten angewendet werden, bis zwei volle Dosen ohne CRS und/oder IRR vertragen wurden.

Tabelle 1 der FI: Arzneimittel zur Vorbehandlung

Dosis	Arzneimittel zur Vorbehandlung	Anwendung im Verhältnis zur LYNOZYFIC Infusion
Step-up-Dosierung (einschließlich der ersten 200-mg-Dosis)	40 mg Dexamethason intravenös	1 bis 3 Stunden vor der Infusion
	Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25 mg oral oder intravenös)	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
	Paracetamol (z. B. 500 bis 1000 mg oral)	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
Zweite 200-mg-Dosis	Dexamethason	1 bis 3 Stunden vor der Infusion
	40 mg Dexamethason intravenös bei Patienten, bei denen CRS und/oder IRR bei der vorherigen Infusion aufgetreten ist	
	10 mg Dexamethason intravenös bei Patienten, bei denen kein CRS und/oder IRR bei der vorherigen Infusion aufgetreten ist	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
	Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25 mg oral oder intravenös)	
	Paracetamol (z. B. 500 bis 1000 mg oral)	
Nachfolgende Dosen von 200 mg	<ul style="list-style-type: none">• Wenn bei dem Patienten bei der vorherigen Infusion ein CRS und/oder IRR aufgetreten ist, sind die Vorbehandlungsarzneimittel wie oben für die zweite 200-mg-Dosis beschrieben zu wiederholen.	
Dosis	Arzneimittel zur Vorbehandlung	Anwendung im Verhältnis zur LYNOZYFIC Infusion
	<ul style="list-style-type: none">• Sobald die 200-mg-Dosis ohne CRS und/oder IRR vertragen wird:<ul style="list-style-type: none">○ Wenn der Patient 40 mg Dexamethason intravenös mit der vorherigen Infusion erhalten hat, auf 10 mg Dexamethason intravenös abdosieren und mit anderen Vorbehandlungsarzneimitteln wie oben beschrieben fortfahren.○ Wenn der Patient mit der vorherigen Infusion 10 mg Dexamethason intravenös erhalten hat, müssen alle Vorbehandlungsarzneimittel abgesetzt werden.	

Prophylaxe

Für alle Patienten wird eine prophylaktische Behandlung gemäß den lokalen Richtlinien der Einrichtung gegen *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PJP) und Herpes-simplex- sowie Herpeszoster-Viren empfohlen. Prophylaktische antimikrobielle und antivirale Arzneimittel, einschließlich Prophylaxe gegen Infektionen mit Zytomegalievirus

(cytomegalovirus, CMV), sollten basierend auf den lokalen Richtlinien der Einrichtung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der FI).

Empfohlene Dosierung

Die empfohlenen Step-up-Behandlungsdosen, die volle Behandlungsdosis und die Behandlungshäufigkeit sind in Tabelle 2 der FI aufgeführt. Jede Dosis sollte nur angewendet werden, wenn die vorherige Dosis vertragen wurde. Informationen zu Dosen, die nicht vertragen wurden, sind Tabelle 3, 4 und 5 der FI zu entnehmen.

Alle Patienten sind während der Anwendung und nach Abschluss der Infusion der ersten Step-up-Behandlungsdosis 24 Stunden lang auf Anzeichen und Symptome von CRS, IRR und ICANS zu überwachen. Die Patienten sollen angewiesen werden, nach der ersten Step-up-Behandlungsdosis 24 Stunden lang zusammen mit einem Betreuer in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben (siehe Abschnitt 4.4 der FI).

Patienten, bei denen CRS, IRR, eine neurologische Nebenwirkung oder ein beliebiges unerwünschtes Ereignis von Grad ≥ 2 bei der ersten Step-up-Behandlungsdosis aufgetreten ist, sollen während der Anwendung und nach der Anwendung der zweiten Step-up-Behandlungsdosis 24 Stunden lang überwacht werden. Außerdem sollen sie angewiesen werden, 24 Stunden lang zusammen mit einem Betreuer in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben (siehe Abschnitt 4.4 der FI).

Tabelle 2 der FI: Empfohlene Dosierung

Dosierungsschema	Tag ^a	LYNOZYFIC-Dosis	
Step-up-Dosierungsschema	Woche 1 Tag 1	Step-up-Behandlungsdosis 1	5 mg
	Woche 2 Tag 1	Step-up-Behandlungsdosis 2	25 mg
	Woche 3 Tag 1	Erste volle Behandlungsdosis	200 mg
Wöchentliches Dosierungsschema	Woche 4 bis Woche 13 für 10 Behandlungsdosen	Volle Behandlungsdosen	200 mg
2-wöchentliches Dosierungsschema	Woche 14 und danach alle 2 Wochen	Volle Behandlungsdosen	200 mg
Patienten, die mindestens 17 200-mg-Dosen erhalten haben und nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) in oder nach Woche 24 ein sehr gutes teilweises Ansprechen (<i>very good partial response</i> , VGPR) oder ein besseres Ansprechen aufweisen ^b			
4-wöchentliches Dosierungsschema	In oder nach Woche 24 und danach alle 4 Wochen	Behandlungsdosen	200 mg
^a Die wöchentlichen Dosen sollten mindestens 5 Tage auseinander liegen.			
^b Patienten, die in Woche 24 kein VGPR oder besser erreicht haben, sollten weiterhin alle 2 Wochen LYNOZYFIC erhalten.			

Behandlungsdauer

Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Behandlung von Nebenwirkungen

Tabelle 3 der FI beschreibt die Behandlung von CRS. Tabelle 4 der FI beschreibt die Behandlung von ICANS. Tabelle 5 der FI beschreibt die Behandlung anderer Nebenwirkungen.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

CRS anhand des klinischen Erscheinungsbilds identifizieren (siehe Abschnitt 4.4). Andere Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie beurteilen und behandeln. Wenn Verdacht auf CRS besteht, LYNOZYFIC aussetzen, bis CRS abklingt. CRS sollte gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3 der FI und den aktuellen Praxisleitlinien behandelt werden. Es sollte eine unterstützende Therapie für CRS angewendet werden, die bei schwerem oder lebensbedrohlichem CRS eine Intensivversorgung umfassen kann.

Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Die Behandlungsempfehlungen für ICANS sind in Tabelle 4 der FI zusammengefasst. LYNOZYFIC beim ersten Anzeichen eines Verdachts auf ICANS aussetzen und eine Konsultation mit einem Neurologen und anderen Spezialisten zur weiteren Beurteilung und Behandlung in Betracht ziehen. Andere Ursachen neurologischer Symptome ausschließen. Unterstützende Therapie anwenden, die bei schwerem oder lebensbedrohlichem ICANS eine Intensivtherapie umfassen kann.

Andere Nebenwirkungen

Die Behandlungsempfehlungen für andere Nebenwirkungen sind in Tabelle 5 der FI zusammengefasst.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Dosisverzögerungen können erforderlich sein, um Toxizitäten im Zusammenhang mit LYNOZYFIC zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4 der FI). Die Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Therapie mit LYNOZYFIC nach einer Nebenwirkung sind in Tabelle 6 der FI aufgeführt.

Bei Wiederaufnahme der Therapie sollten die Dosen mit einem Abstand von mindestens 5 Tagen nach der zuvor angewendeten Dosis angewendet werden. Auf Grundlage der

klinischen Beurteilung können die Step-up-Behandlungsdosen wiederholt werden. Die in Tabelle 2 der FI empfohlenen Dosen sollen nicht überschritten werden. Arzneimittel zur Vorbehandlung gemäß Tabelle 1 der FI anwenden. Wenn die angewendete Dosis nach Wiederaufnahme der Behandlung vertragen wird, mit der nächsten Dosis des empfohlenen Dosierungsschemas gemäß Tabelle 2 der FI fortfahren.

Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis aus einem Grund ausgelassen wird, der nicht in den Tabellen 3, 4 oder 5 der FI aufgeführt ist, sollte die Dosis so bald wie möglich gemäß Tabelle 7 der FI angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Für ältere Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der FI).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leicht ($\text{CrCL [Kreatinin-Clearance]} \geq 60$ bis < 90 ml/min), mäßig ($\text{CrCL} \geq 30$ bis < 60 ml/min) oder schwer ($\text{CrCL} \geq 15$ bis < 30 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der FI).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $> \text{ONG}$ bis $1,5 \times \text{ONG}$ oder AST $> \text{ONG}$) wird keine Dosisanpassung empfohlen. LYNOZYFIC wurde nicht bei Patienten mit mäßig (Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis $3 \times \text{ONG}$, AST) oder schwer (Gesamtbilirubin > 3 bis $10 \times \text{ONG}$, AST) eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Für Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion können keine Dosisempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2 der FI).

Kinder und Jugendliche

Es gibt zur Behandlung des multiplen Myeloms keinen relevanten Nutzen von LYNOZYFIC bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

LYNOZYFIC ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. LYNOZYFIC wird als intravenöse Infusion über eine spezielle Infusionsleitung angewendet. Es wird empfohlen, einen 0,2- μm - bis 5- μm -Polyethersulfon (PES)-Filter zu verwenden (siehe Abschnitt 6.6 der FI).

- *Step-up-Behandlungsdosis 1, Step-up-Behandlungsdosis 2 und die erste volle Behandlungsdosis LYNOZYFIC werden als 4-stündige Infusion angewendet. Wenn die erste volle Behandlungsdosis LYNOZYFIC vertragen wurde, kann die Infusionszeit für die nächste volle Behandlungsdosis auf 1 Stunde und anschließend auf 30 Minuten für alle nachfolgenden vollen Behandlungsdosen reduziert werden.*
- *Infusionsempfehlungen bei Wiederaufnahme nach einer Nebenwirkung siehe Tabelle 6 der FI.*
- *LYNOZYFIC darf nicht als Stoß- oder Bolusinjektion angewendet werden.*

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der FI.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS)

Bei Patienten unter Linvoseltamab wurden Fälle von CRS gemeldet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). CRS ist eine Reaktion, die schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein kann.

Zu den klinischen Anzeichen und Symptomen eines CRS gehörten unter anderem Fieber, Schüttelfrost, Hypoxie, Tachykardie und Hypotonie.

Arzneimittel zur Vorbehandlung (siehe Tabelle 1 der FI) anwenden und die Therapie gemäß der Step-up-Dosierung für LYNOZYFIC (siehe Tabelle 2 der FI) beginnen, um das Risiko für ein CRS zu verringern.

Alle Patienten sollten während und nach der Infusion auf Anzeichen und Symptome von CRS überwacht werden. Alle Patienten sollten angewiesen werden, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen eines CRS sofort einen Arzt aufzusuchen.

Bei der ersten Step-up-Behandlungsdosis von LYNOZYFIC sollten alle Patienten angewiesen werden, nach Beendigung der Infusion 24 Stunden lang zusammen mit einer Betreuungsperson in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

Bei der zweiten Step-up-Behandlungsdosis und den nachfolgenden Dosen sollten die Patienten angewiesen werden, nach Beendigung der Infusion 24 Stunden lang zusammen mit einer Betreuungsperson in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben:

- Für die zweite Step-up-Behandlungsdosis von LYNOZYFIC, wenn der Patient bei der ersten Step-up-Behandlungsdosis ein CRS hatte*
- Für eine weitere Dosis, wenn der Patient bei der vorherigen Dosis ein CRS von Grad 2 hatte*

Patienten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt ein erstes CRS-Ereignis von Grad 3 auftritt, sollten nach Erhalt der nächsten Dosis für 24 Stunden ins Krankenhaus eingewiesen werden.

Patienten sollten beim ersten Anzeichen von CRS sofort untersucht werden, um festzustellen, ob eine Krankenhauseinweisung erforderlich ist. Es sollte gemäß den aktuellen Praxisleitlinien behandelt und unterstützende Maßnahmen sollten angewendet werden. LYNOZYFIC sollte ausgesetzt werden, bis das CRS abklingt. Je nach Schweregrad sollte die nächste Dosis angepasst oder LYNOZYFIC endgültig abgesetzt werden (siehe Tabelle 3 der FI).

Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion (Infusion related reaction, IRR)

Möglicherweise lässt sich eine IRR klinisch nicht von Manifestationen eines CRS unterscheiden. Bei IRR je nach Schweregrad der Reaktion die Infusion unterbrechen oder verlangsamen oder LYNOZYFIC dauerhaft absetzen (siehe Tabelle 5 der FI).

Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Bei Patienten unter Linvoseltamab wurden Fälle von ICANS gemeldet (siehe Abschnitt 4.8 der FI).

Zu den klinischen Anzeichen und Symptomen von ICANS gehören unter anderem Aphasie, Zerebralödem, Verwirrtheit, Bewusstseinstörung, Orientierungsstörung, Enzephalopathie und Krampfanfälle.

Alle Patienten sollten während der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von ICANS überwacht werden.

Bei der ersten Step-up-Behandlungsdosis von LYNOZYFIC sollten alle Patienten angewiesen werden, nach Beendigung der Infusion 24 Stunden lang zusammen mit einer Betreuungsperson in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

Bei der zweiten Step-up-Behandlungsdosis und den nachfolgenden Dosen sollten die Patienten angewiesen werden, nach Beendigung der Infusion 24 Stunden lang zusammen mit einer Betreuungsperson in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben:

- Für die zweite Step-up-Behandlungsdosis von LYNOZYFIC, wenn der Patient bei der ersten Step-up-Behandlungsdosis ein ICANS hatte*
- Für eine weitere Dosis, wenn der Patient bei der vorherigen Dosis ein ICANS von Grad 2 hatte*

Patienten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt ein erstes ICANS-Ereignis von Grad 3 auftritt, sollten nach Erhalt der nächsten Dosis für 24 Stunden ins Krankenhaus eingewiesen werden.

Der Patient sollte beim ersten Anzeichen von ICANS sofort untersucht werden.; Eine unterstützende Therapie sollte angewendet und eine weitere Behandlung gemäß aktueller Praxisleitlinien erwogen werden. LYNOZYFIC sollte ausgesetzt werden, bis das ICANS abklingt, und je nach Schweregrad sollte die nächste Dosis modifiziert oder LYNOZYFIC dauerhaft abgesetzt werden (siehe Tabelle 4 der FI). Patienten sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome von ICANS auftreten.

Aufgrund des Potenzials für ICANS besteht bei Patienten, die LYNOZYFIC erhalten, das Risiko von Verwirrtheit und Bewusstseinstörung. Patienten anweisen, für 24 Stunden nach Abschluss jeder Step-up-Behandlungsdosis sowie beim erstmaligen Auftreten neurologischer Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind (siehe Abschnitt 4.7 der FI).

Infektionen

Bei Patienten, die Linvoseltamab erhielten, wurden schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen berichtet. Auch bei Patienten, die LYNOZYFIC erhielten, wurden Fälle von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI).

Bei Patienten mit aktiven Infektionen sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Die Patienten sollten vor und während der Behandlung mit LYNOZYFIC auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Für alle Patienten wird eine prophylaktische Behandlung entsprechend den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien gegen Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (PJP) und Herpes-simplex-sowie Herpes-zoster-Viren empfohlen. Prophylaktische antimikrobielle und antivirale Arzneimittel, einschließlich Prophylaxe gegen CMV, sollten entsprechend den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien angewendet werden. Die Impfung gegen saisonale Grippe, COVID-19, Haemophilus influenza und Pneumococcus sollte bei allen Patienten entsprechend den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien durchgeführt werden.

Je nach Schweregrad der Infektion sollte LYNOZYFIC ausgesetzt oder ein dauerhaftes Absetzen erwogen werden (siehe Tabelle 5 der FI).

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die Linvoseltamab erhalten, wurde Hypogammaglobulinämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI).

Der Immunglobulinspiegel (Ig-Spiegel) soll vor und während der Behandlung überwacht werden. Eine Behandlung mit subkutanem Ig oder IVIG kann in Betracht gezogen werden, wenn der IgG-Spiegel unter 400 mg/dl fällt. Die Patienten sollen gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien behandelt werden, dazu gehören u. a. Infektionsschutz-maßnahmen, und antimikrobielle Prophylaxe.

Neutropenie

Bei Patienten, die Linvoseltamab erhielten, wurden Neutropenie und febrile Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Das große Blutbild soll zu Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden. Es sollen unterstützende Maßnahmen gemäß den lokalen Behandlungsleitlinien angewendet werden. Patienten mit Neutropenie sollten auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden. LYNOZYFIC sollte je nach Schweregrad ausgesetzt werden (siehe Tabelle 5 der FI).

Impfstoffe

Die Immunreaktion auf Impfstoffe kann bei der Anwendung von LYNOZYFIC verringert sein. Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit LYNOZYFIC wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendvirusimpfstoffen wird für mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung oder nach der Erholung des Immunsystems nach der Behandlung nicht empfohlen.

Patientenkarte

Der verschreibende Arzt muss die Risiken der Therapie mit LYNOZYFIC mit dem Patienten besprechen. Den Patienten wird eine Patientenkarte ausgehändigt. Sie werden angewiesen, diese stets bei sich zu tragen und sie allen medizinischen Fachkräften vorzulegen. Die Patientenkarte beschreibt häufige Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS, gibt Anweisungen, wann ein Patient sofort einen Arzt aufsuchen sollte, gibt Hinweise zur Überwachung und enthält die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 80, das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit LYNOZYFIC durchgeführt.

Eine vorübergehende Erhöhung der Zytokine kann die enzymatische Aktivität von CYP450 unterdrücken. Das höchste Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate erhalten, besteht während der Step-up-Dosierung und der ersten vollen 200-mg-Dosis. Auf Toxizität oder Konzentrationen von Arzneimitteln überwachen, die CYP-Substrate sind und bei denen minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können (z. B. Ciclosporin, Phenytoin, Sirolimus und Warfarin).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütungsmethoden

Der Schwangerschaftsstatus von Patientinnen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung mit LYNOZYFIC überprüft werden.

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit LYNOZYFIC und für mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von LYNOZYFIC bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität von Linvoseltamab durchgeführt. Linvoseltamab verursacht eine T-Zell-Aktivierung und Zytokin-Freisetzung. Die Immunaktivierung kann den Fortbestand der

Schwangerschaft beeinträchtigen. Es ist bekannt, dass humanes Immunglobulin G (IgG) die Plazenta passiert; daher hat Linvoseltamab das Potenzial, von der schwangeren Frau auf den sich entwickelnden Fötus übertragen zu werden. Die Anwendung von LYNOZYFIC während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann LYNOZYFIC bei Anwendung an eine schwangere Patientin fetale Schäden verursachen, einschließlich B-Zell- und Plasmazell-Lymphozytopenie.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen über das Vorhandensein von Linvoseltamab in der Muttermilch, die Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder die Auswirkungen auf die Milchproduktion vor. Es ist bekannt, dass humanes IgG in die Muttermilch übergehen kann. Während der Behandlung mit LYNOZYFIC und für mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis sollte das Stillen ausgesetzt werden, da bei dem gestillten Kind ein potenzielles Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen besteht.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Linvoseltamab auf die Fertilität beim Menschen vor (siehe Abschnitt 5.3 der FI).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

LYNOZYFIC hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials für ICANS besteht bei Patienten, die LYNOZYFIC erhalten, das Risiko von Verwirrtheit und Bewusstseinstörung (siehe Abschnitt 4.4 der FI). Patienten sollen angewiesen werden, für 24 Stunden nach Abschluss jeder Step-up-Behandlungsdosis und im Falle eines Neuauftretens neurologischer Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (52 %), Zytokin-Freisetzungssyndrom (46 %), Neutropenie (43 %), Husten (42 %), Diarrhö (39 %),

Anämie (38 %), Ermüdung (Fatigue) (36 %), Pneumonie (32 %) und Infektion der oberen Atemwege (30 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 75 % der Patienten auf, die LYNOZYFIC erhielten. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (27 %), Pneumonie (13 %), COVID-19 (7 %) und akute Nierenschädigung (5 %).

Bei 19 % der Patienten wurde LYNOZYFIC aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Abbruch führten, waren COVID-19-Lungenentzündung (1,7 %), Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (1,7 %) und Sepsis durch Pseudomonas (1,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die beschriebene Sicherheitspopulation umfasst 117 Patienten mit rezidiertem oder refraktärem multiplem Myelom, die LYNOZYFIC in der empfohlenen Step-up-Behandlungsdosis und vollen Behandlungsdosis erhielten (siehe Abschnitt 5.1 der FI). Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen in Tabelle 8 der FI auf der Häufigkeit von Nebenwirkungen jeglicher Ursache, die bei 117 Patienten identifiziert wurden, die Linvoseltamab in der klinischen Studie für eine mediane Dauer von 53 Wochen (Spanne 1–167) erhielten.

Die während der klinischen Studie beobachteten Nebenwirkungen sind nachfolgend nach MedDRA-Systemorganklassen und nach Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 8 der FI: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit LYNOZYFIC behandelt wurden

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorien (alle Grade)	Jeder Grad (%)	Grad 3 oder 4 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie ^a	Sehr häufig	32	21
	COVID-19	Sehr häufig	17	7
	Infektion der oberen Atemwege ^b	Sehr häufig	30	2,6
	Harnwegsinfektion ^c	Sehr häufig	19	8
	Sepsis ^d	Häufig	8	3,4
	Zytomegalievirus-Infektion ^e	Häufig	4,2	2,6
	Progressive multifokale Leukoencephalopathie	Gelegentlich	0,9	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Sehr häufig	43	42
	Thrombozytopenie	Sehr häufig	20	15
	Anämie	Sehr häufig	38	31
	Lymphopenie	Sehr häufig	12	11
	Febrile Neutropenie	Häufig	7	7
Erkrankungen des Immunsystems	Zytokin-Freisetzungssyndrom	Sehr häufig	46	0,9

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorien (alle Grade)	Jeder Grad (%)	Grad 3 oder 4 (%)
	Hypogammaglobulinämie	Sehr häufig	16	0,9
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Sehr häufig	15	0,9
	Hyperurikämie	Sehr häufig	10	1,7
	Hypophosphatämie	Sehr häufig	14	0,9
MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorien (alle Grade)	Jeder Grad (%)	Grad 3 oder 4 (%)
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Sehr häufig	13	0
Erkrankungen des Nervensystems	Enzephalopathie (außer ICANS) ^f	Sehr häufig	16	3,4
	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	Sehr häufig	52	3,4
	Schmerz ^g	Sehr häufig	22	1,7
	Motorische Funktionsstörung ^h	Sehr häufig	18	1,7
	Kopfschmerzen ⁱ	Sehr häufig	23	0,9
	ICANS ^j	Häufig	8	2,6
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Sehr häufig	10	4,3
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Sehr häufig	42	0
	Dyspnoe	Sehr häufig	23	0,9
	Nasenverstopfung	Sehr häufig	18	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	39	1,7
	Verstopfung	Sehr häufig	18	0
	Übelkeit	Sehr häufig	23	0
	Erbrechen	Sehr häufig	20	0

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorien (alle Grade)	Jeder Grad (%)	Grad 3 oder 4 (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag ^k	Sehr häufig	19	2,6
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödem ^l	Sehr häufig	21	0,9
	Fieber	Sehr häufig	17	0
	Ermüdung (Fatigue) ^m	Sehr häufig	36	0
	Schüttelfrost	Sehr häufig	10	0
Untersuchungen	Kreatinin im Blut erhöht	Sehr häufig	12	0
	Gewichtsabnahme	Sehr häufig	10	0
	Transaminasenerhöhung	Häufig	9,4	2,6
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ⁿ	Häufig	9	1,7
^a Pneumonie umfasst atypische Pneumonie, COVID-19-Lungenentzündung, Haemophilus-Infektion, Grippe, Infektion mit Metapneumovirus, PJP, Pneumonie, Pneumonie durch Zytomegalievirus, Pneumonie durch Pilze, Pneumonie grippal und virale Pneumonie. ^b Infektion der oberen Atemwege umfasst akute Sinusitis, Bronchitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Atemwegsinfektion, Rhinitis, Rhinovirusinfektion, Sinobronchitis, Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege und virale Infektion der oberen Atemwege. ^c Harnwegsinfektion umfasst Zystitis, Harnwegsinfektion durch Escherichia, Harnwegsinfektionen durch Klebsiella, Harnwegsinfektionen, bakterielle Harnwegsinfektion und Harnwegsinfektion durch Enterokokken sowie Harnwegsinfektion durch Staphylokokken. ^d Sepsis umfasst Sepsis, septischen Schock, Sepsis durch Pseudomonas, Streptokokkensepsis, Escherichia-Sepsis und Haemophilus-Sepsis. ^e CMV-Infektion umfasst Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion, Zytomegalievirus-Infektion sowie Virämie durch Zytomegalie-Virus und schließt Pneumonie durch Zytomegalievirus aus. ^f Enzephalopathie umfasst Agitiertheit, Amnesie, Aphasie, kognitive Störung, Verwirrheitszustand, Delirium, getübten Bewusstseinszustand, Enzephalopathie, Gedächtnis beeinträchtigt, Gemütszustand verändert, Stimmungsänderung, Somnolenz, toxische Enzephalopathie und schließt ICANS aus. ^g Schmerz umfasst Ohrschmerzen, Flankenschmerz, Schmerz in der Leiste, Schmerzen im Oropharynx, Schmerz und Zahnschmerzen. ^h Motorische Funktionsstörung umfasst Dysarthrie, Dysphonie, Gangstörung, Muskelkrämpfe, muskuläre Schwäche und Tremor. ⁱ Kopfschmerzen umfassen Kopfschmerzen und Migräne. ^j ICANS basiert auf adjudizierten ICANS, die unter der Bezeichnung ICANS, getübten Bewusstseinszustand, Enzephalopathie und toxische Enzephalopathie gemeldet wurden. ^k Ausschlag umfasst akneiforme Dermatitis, Kontaktdermatitis, Medikamentenausschlag, Erythem, Ausschlag, erythematösen Ausschlag, makulo-papulösen Ausschlag, juckenden Ausschlag und Stauungsdermatitis. ^l Ödem umfasst Gesichtsödem, Lippenödem, lokalisierendes Ödem, Ödem und peripheres Ödem. ^m Ermüdung umfasst Ermüdung (Fatigue), Lethargie und Unwohlsein. ⁿ Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, die mit der IVIG-Verabreichung zusammenhängen, sind nicht eingeschlossen.				

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

CRS trat bei 46 % der Patienten auf, die LYNOZYFIC in der empfohlenen Dosis erhielten, wobei CRS Grad 1 bei 35 % der Patienten, Grad 2 bei 10 % und Grad 3 bei 0,9 % auftrat. 38 % aller Patienten hatten CRS nach Step-up-Behandlungsdosis 1; 8 % aller Patienten hatten das erste CRS-Ereignis nach einer nachfolgenden Dosis. 17 % der Patienten, die Step-up-Behandlungsdosis 2 erhielten, hatten CRS nach Step-up-Behandlungsdosis 2, 10 % der Patienten, die die erste volle Behandlungsdosis erhielten, hatten CRS nach der ersten vollen Behandlungsdosis LYNOZYFIC und 3,6 % der Patienten, die die zweite volle Behandlungsdosis erhielten, hatten CRS nach der zweiten vollen Behandlungsdosis. Der CRS-Fall Grad 3 wurde nach der ersten Step-up-Behandlungsdosis gemeldet. Bei 9 Patienten trat CRS Grad 2 entweder nach Step-up-Behandlungsdosis 1 oder Step-up-Behandlungsdosis 2 auf, bei 3 Patienten trat CRS Grad 2 nach Step-up-Behandlungsdosis 2 auf. Bei 20 % der Patienten trat rezidivierendes CRS auf. Bei allen Patienten klang CRS ab. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen des CRS nach Abschluss der Infusion betrug 11 Stunden (Spanne: -1,1–184) nach der aktuellen Dosis mit einer medianen Dauer von 16 Stunden (Spanne: 1–96).

Zu den klinischen Anzeichen und Symptomen von CRS gehörten unter anderem Fieber, Schüttelfrost, Hypoxie, Tachykardie und Hypotonie.

In der klinischen Studie erhielten 19 % der Patienten Tocilizumab und 11 % Corticosteroide zur Behandlung von CRS.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Möglicherweise lässt sich eine IRR klinisch nicht von Manifestationen eines CRS unterscheiden. Bei den Patienten, die mit dem empfohlenen Schema zur Step-up-Dosierung und mit Arzneimitteln zur Vorbehandlung behandelt wurden, betrug die IRR-Rate 9 %, darunter 4,3 % IRR Grad 2 und 1,7 % IRR Grad 3. Bei Verdacht auf IRR sollten die Patienten gemäß den Empfehlungen in Tabelle 5 der FI behandelt werden.

Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

ICANS trat bei 8 % der Patienten auf, die LYNOZYFIC nach dem empfohlenen Dosierungsschema erhielten, darunter Ereignisse vom Grad 3 bei 2,6 % der Patienten. Bei den meisten Patienten trat ICANS nach Step-up-Behandlungsdosis 1 (5 %) auf. Bei 1,8 % der Patienten trat das erste ICANS nach Step-up-Behandlungsdosis 2 auf und bei 0,9 % der Patienten trat ICANS erstmals nach einer nachfolgenden vollen Behandlungsdosis LYNOZYFIC auf. Rezidivierendes ICANS trat bei 0,9 % der Patienten auf. ICANS klang bei allen Patienten ab, außer bei einem Patienten, der seine Einwilligung zur

Nachbeobachtung zurückzog. Die mediane Zeit bis zum Beginn des ICANS betrug 1 Tag (Spanne: 1–4) nach der aktuellen Dosis mit einer medianen Dauer von 2 Tagen (Spanne: 1–11). ICANS kann gleichzeitig mit CRS, nach Abklingen von CRS oder ohne CRS einsetzen. Alle ICANS traten bei Patienten gleichzeitig mit oder nach dem Abklingen von CRS oder IRR auf.

Infektionen

Bei 43 % der Patienten, die LYNOZYFIC in der empfohlenen Dosis erhielten, traten schwere Infektionen auf, darunter Infektionen Grad 3 oder 4 bei 36 %. Bei 4 % der Patienten traten Infektionen auf, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis tödlich verliefen. Schwere Infektionen durch opportunistische Erreger traten bei 6 % der Patienten auf. 2 Fälle von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) traten bei Patienten auf, die LYNOZYFIC erhielten. Beide Patienten verstarben.

Neutropenie

Neutropenie (einschließlich Neutrophilenzahl erniedrigt) trat bei 43 % der Patienten auf, die LYNOZYFIC in der empfohlenen Dosis in der klinischen Studie erhielten, einschließlich 42 % Ereignisse vom Grad 3–4. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Neutropenie betrug 73 Tage (Spanne: 0–421). 74 % der Patienten mit Neutropenie wurden mit G-CSF behandelt. Febrile Neutropenie trat bei 8 % der Patienten auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-RisikoVerhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der FI aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine geeignete symptomatische Behandlung soll eingeleitet werden.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.12	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.15
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.16
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.16
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.23
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.24
II 4 Literatur	II.25

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.17

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CD	Cluster of Differentiation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQR	Interquartilsabstand
ITEMISE	International Treatment Patterns and Resource Use Evaluation for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma in a Study of Triple-Class Exposed Patients
KOF	Körperoberfläche
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das multiple Myelom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Linvoseltamab [1]. Demnach wird Linvoseltamab angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter ein Proteasominhibitor, ein Immunmodulator und ein monoklonaler Anti-Cluster-of-Differentiation(CD)38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in folgende Teilpopulationen:

- Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits 3 Therapien erhalten haben (Teilpopulation 1) und
- Patientinnen und Patienten, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben (Teilpopulation 2)

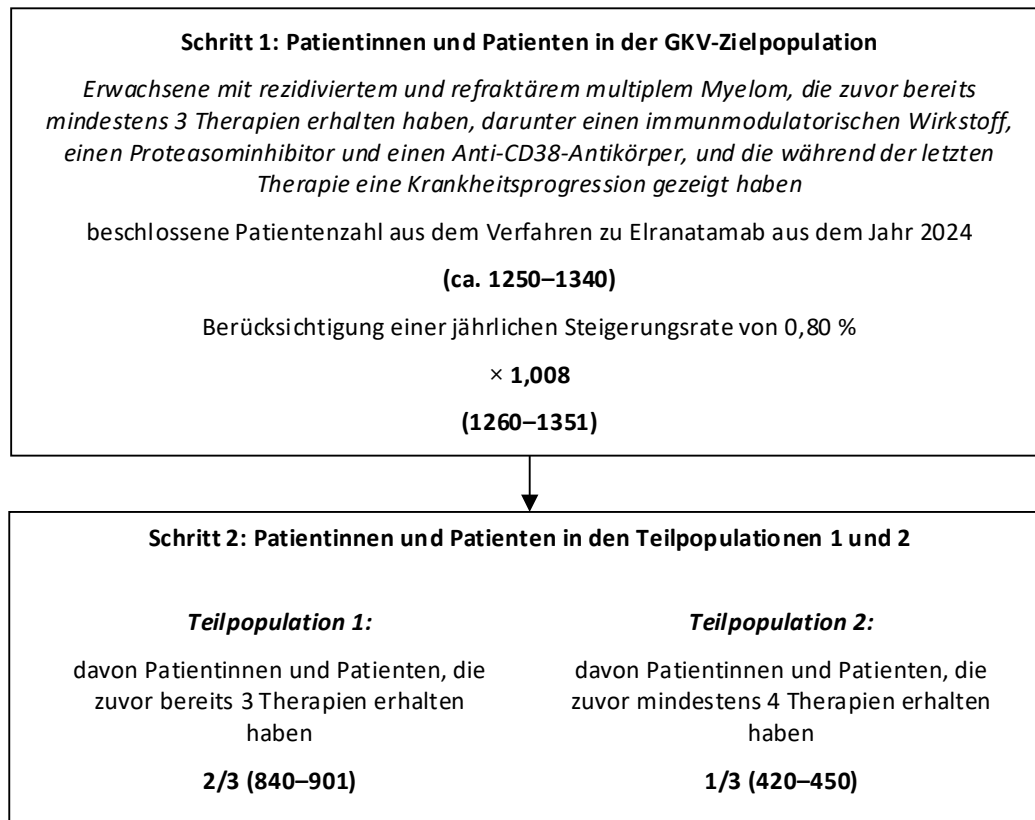
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Nach Angaben des pU besteht ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf an zugänglicheren sowie wirksamen Alternativen für stark vorbehandelte, dreifach exponierte Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über 2 Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU verwendet als Ausgangsbasis eine Anzahl von ca. 1250 bis 1340 Patientinnen und Patienten. Diese entnimmt er dem Beschluss zum Verfahren zu Elranatamab aus dem Jahr 2024 [2]. Dies entspricht der Summe der dort für die Teilpopulationen 1 (zuvor bereits 3 Therapien) bzw. 2 (zuvor mindestens 4 Therapien) ausgewiesenen Spannen von etwa 150 bis 160 bzw. etwa 1100 bis 1180 Patientinnen und Patienten. Diese Spanne basiert auf einer Herleitung der Patientenzahlen aus einer vorherigen Dossierbewertung zu Idecabtagen vicleucel [3], zu der teilweise die zugrunde liegenden Daten aktualisiert wurden. Eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens ist der zugehörigen Dossierbewertung zu Elranatamab [4] zu entnehmen.

Anschließend zieht der pU eine jährliche Steigerungsrate in Höhe von 0,80 % aus dem Dossier zu Ciltacabtagen autoleucel [5] heran. Diese basierte auf den vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) berichteten Fallzahlen der 5-Jahres-Prävalenzen zum Diagnosecode C90.- (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) gemäß der Internationalen

statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) der Jahre 2014 und 2019 (Datenstand: 13.09.2022).

Der pU multipliziert die Patientenzahl aus dem Beschluss zu Elranatamab mit der Steigerungsrate und berechnet so eine Anzahl von 1260 bis 1351 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen 1 und 2

Für die Ermittlung der Anteilswerte der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Teilpopulationen zieht der pU die Studie von Dhanasiri et al. [6] heran. Diese identifiziert er neben 2 anderen Publikationen (Grząsko et al. [7] und Hlavacek et al. [8]) mittels einer orientierenden Literaturrecherche. Die Ergebnisse dieser 2 weiteren Studien zieht er zur Ermittlung der Anteilswerte nicht heran, sondern betrachtet sie supportiv, da sie im Vergleich aus kleineren Stichproben bestehen und jeweils nur auf 1 Land beschränkt sind. Der pU sieht hingegen die Ergebnisse aus der Studie von Dhanasiri et al. [6] mit der vergleichbar größten Stichprobe und aufgrund der Durchführung in mehreren europäischen Ländern als gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar an.

In der Publikation wird die Studie International Treatment Patterns and Resource Use Evaluation for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma in a Study of Triple-Class Exposed Patients (ITEMISE) ausgewertet, deren Hauptziel u. a. darin bestand, die Behandlungsmuster und den Ressourcenverbrauch für dreifach exponierte (Vorbehandlung mit mindestens 3 Therapielinien, die einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor sowie einen Anti-CD38-Antikörper umfassten) Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom zu untersuchen.

In der ITEMISE-Studie wurde ein dreiphasiger, Delphi-ähnlicher Ansatz genutzt: In der 1. Phase wurden Interviews mit 7 klinischen Expertinnen und Experten aus verschiedenen Ländern (u. a. Deutschland) im Bereich Hämatologie durchgeführt, um qualitative Einblicke in die Behandlungsmuster und Ressourcenverbräuche zu gewinnen. Basierend auf den Erkenntnissen aus den Interviews wurde in der 2. Phase eine web-basierte Querschnittsumfrage entwickelt und von Hämatologie-Expertinnen und -Experten validiert. Diese Befragung deckte verschiedene Aspekte ab, darunter auch Behandlungsmuster und -ergebnisse sowie Informationen zur Palliativversorgung. Die Umfrage wurde im Zeitraum von August bis Oktober 2020 an Hämatologinnen und Hämatologen in 10 Ländern, darunter auch Deutschland, gerichtet. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer mussten bestimmte Kriterien erfüllen, darunter beispielsweise eine Mindestanzahl an behandelten Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom. In der letzten Phase wurden die Ergebnisse in einem Workshop mit den 7 klinischen Expertinnen und Experten diskutiert und validiert, um sicherzustellen, dass sie die klinische Praxis widerspiegeln.

In der Querschnittsumfrage schätzten insgesamt 202 Hämatologinnen und Hämatologen, dass 55 % der Patientinnen und Patienten (Interquartilsabstand [IQR]: 30 % bis 75 %) nach einer Dreifachexposition eine aktive Behandlung erhalten würden. Weitere 22 % der Betroffenen (IQR: 11 % bis 33 %) würden eine 2. Behandlungslinie und 4 % der Patientinnen und Patienten (IQR: 2 % bis 9 %) eine 3. Behandlungslinie nach der Dreifachexposition erhalten.

Laut pU zeigten die in der Studie von Dhanasiri et al. [6] publizierten Ergebnisse, dass etwa 2/3 der Patientinnen und Patienten, nachdem sie dreifach exponiert waren, 1 weitere Myelomtherapie erhalten hatten, während 1/3 aller dreifach exponierten Patientinnen und Patienten anschließend ≥ 2 Myelomtherapien erhalten hatten.

Folglich multipliziert der pU die Patientenzahlen aus Schritt 1 mit dem Anteilswert von 2/3 und berechnet eine Anzahl von 840 bis 901 Patientinnen und Patienten für Teilpopulation 1. Entsprechend multipliziert der pU zudem die Patientenzahlen aus Schritt 1 mit dem Anteilswert von 1/3 und berechnet eine Anzahl von 420 bis 450 Patientinnen und Patienten für Teilpopulation 2.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch und methodisch nicht vollständig nachvollziehbar und sind insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die auf dem Beschluss zum Verfahren zu Elranatamab [2] gründende Patientenzahl von ca. 1250 bis 1340, die der pU als Ausgangsbasis verwendet, wurde in der zugehörigen Dossierbewertung [4] als unsicher bewertet. Diese Unsicherheit gilt entsprechend auch für die vorliegende Herleitung. Zudem bestehen Unsicherheiten zur Steigerungsrate aufgrund neu eingeführter Behandlungsoptionen. Es ist darauf hinzuweisen, dass aktuelle Daten insbesondere im Hinblick auf die veränderte Therapiesituation erforderlich sind.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen 1 und 2

Die vom pU auf Grundlage der Studie von Dhanasiri et al. [6] zur Ermittlung der Teilpopulationen 1 und 2 herangezogenen Anteile sind nicht geeignet und mit Unsicherheit behaftet.

Folgende Aspekte in Bezug auf die Angaben aus der Publikation von Dhanasiri et al. [6] deuten auf die Unsicherheit der Anteilswerte hin:

- Die IQR geben einen Hinweis auf eine relativ große Streuung der Umfrageergebnisse.
- Aus den Ergebnissen geht zwar hervor, dass die klinischen Expertinnen und Experten die Umfrageergebnisse validierten. Sie gaben jedoch an, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach einer Dreifachexposition eine weitere Behandlung erhalten, unter Berücksichtigung eines relativ guten Leistungsstatus (Leistungsstatus gemäß Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] von 0 oder 1) bei etwa 60 % bis 70 % liegen könnte. Insgesamt bleibt jedoch unklar, wie der pU seine herangezogenen Anteile (2/3 für Teilpopulation 1 und 1/3 für Teilpopulation 2) letztlich rechnerisch und methodisch auf Basis der Ergebnisse der Studie ermittelt.
- Die Autorinnen und Autoren weisen selbst auf Limitationen wie die potenzielle Verzerrung durch Selbsteinschätzung der befragten Hämatologinnen und Hämatologen und die Variabilität der Antworten aufgrund unterschiedlicher Erfahrungen hin. Darüber hinaus könnten den Autorinnen und Autoren zufolge die begrenzte Stichprobengröße pro Land die Repräsentativität der Ergebnisse einschränken.

Aus dem Studienbericht zur Zulassungsstudie von Linvoseltamab (LINKER-MM1) geht hervor, dass von 276 eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit ≥ 3 vorangegangenen Therapielinien eine Anzahl von 38 Patientinnen und Patienten genau 3 vorangegangene Therapielinien erhalten haben. Die verbleibenden 238 eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer haben gemäß dem Studienbericht mindestens 4 Therapielinien erhalten. Dementsprechend ergeben sich Anteilswerte bzw. selbst berechnete Patientenzahlen in Höhe von ca. 13,8 % bzw. 173 bis 186 Patientinnen und Patienten für Teilpopulation 1 und ca. 86,2 % bzw. 1087 bis 1165 Patientinnen und Patienten für Teilpopulation 2. Die Anteilswerte sind jedoch mit Unsicherheit behaftet, da für die Studienpopulation im Vergleich zum Versorgungskontext weitere Ein- und Ausschlusskriterien existieren, die die Übertragbarkeit erschweren können.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Es erfolgt eine Einordnung unter Einbezug des oben bereits genannten vorherigen Verfahrens zu Elranatamab aus dem Jahr 2024. Auf Grundlage des Addendums im Verfahren zu Elranatamab [9] wurden im zugehörigen Beschluss [2] ca. 150 bis 160 Patientinnen und Patienten für Teilpopulation 1 und ca. 1100 bis 1180 Patientinnen und Patienten für Teilpopulation 2 festgelegt. Die jeweiligen Anteilswerte zur Aufteilung der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation (12,1 % für die dortige Teilpopulation 1 und 87,9 % für die dortige Teilpopulation 2) basierten dabei auf Daten aus dem Studienbericht zur Zulassungsstudie von Elranatamab (MagnetisMM-3). Die Anteilswerte wurden als unsicher bewertet, da für die Studienpopulation im Vergleich zum Versorgungskontext weitere Ein- und Ausschlusskriterien existieren, die die Übertragbarkeit erschweren können. Sie liegen dennoch in derselben Größenordnung wie die selbst ermittelten Anteilswerte aus dem Studienbericht zur

Zulassungsstudie von Linvoseltamab (LINKER-MM1) (siehe Bewertung zu Schritt 2). Darüber hinaus stellen sie aus methodischer Sicht eine bessere Datengrundlage dar als die vom pU herangezogene Quelle von Dhanasiri et al. [6], die aus den oben beschriebenen Gründen nicht für die Ableitung von Anteilswerten der Teilpopulationen geeignet ist.

Unter Berücksichtigung des Verfahrens zu Elranatamab und der Bewertung des Vorgehens des pU sind die Patientenzahlen aus dem Beschluss des G-BA zum Verfahren zu Elranatamab [2] (ca. 150 bis 160 Patientinnen und Patienten für Teilpopulation 1 und ca. 1100 bis 1180 Patientinnen und Patienten für Teilpopulation 2) – trotz genannter Unsicherheiten – weiterhin vorzuziehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Teilpopulation keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht insgesamt davon aus, dass innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu erwarten sind. Der pU weist darauf hin, dass der Ausgangspunkt der Schätzung der Patientenanzahl in der GKV-Zielpopulation die Fallzahl der jährlichen Inzidenz des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten sei. Gemäß den Daten des ZfKD seien die Fallzahlen der jährlichen Inzidenz in den letzten verfügbaren 5 Jahren (2018 bis 2022) sehr stabil [10]. Es ist jedoch darauf hingewiesen, dass der Ausgangspunkt der Herleitung der GKV-Zielpopulation auf der prognostizierten 10-Jahres-Prävalenz des multiplen Myeloms (ICD-10 C90.-) basiert und dieser in den letzten Jahren eine leichte jährliche Steigerung vorwies (siehe Schritt 1 in Abschnitt II 1.3.1).

In welchem Maße kürzliche und zukünftige Veränderungen der Therapielandschaft des multiplen Myeloms in Zukunft möglicherweise einen Einfluss auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten in späten Therapielinien und somit auf die Größe der Zielpopulation haben werden, lässt sich laut pU derzeit nicht verlässlich abschätzen.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Linvoseltamab	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter ein Proteasominhibitor, ein Immunmodulator und ein monoklonaler Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	1260–1351	Die Angaben des pU sind rechnerisch und methodisch nicht vollständig nachvollziehbar und sind insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die Patientenzahlen aus dem Beschluss des G-BA zum Verfahren zu Elranatamab (ca. 150 bis 160 Patientinnen und Patienten für Teilpopulation 1 und ca. 1100 bis 1180 Patientinnen und Patienten für Teilpopulation 2) sind – trotz bestehender Unsicherheiten – weiterhin vorzuziehen.
	davon Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits 3 Therapien erhalten haben (Teilpopulation 1)	840–901	
	davon Patientinnen und Patienten, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben (Teilpopulation 2)	420–450	
a. Angaben des pU CD: Cluster of Differentiation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Linvoseltamab benannt:

- Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (Fragestellung 1)

Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
 - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
 - Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
 - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
 - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
 - Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
 - Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
 - Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
 - Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
 - Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär ist)
 - Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär ist)
 - Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 4 Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (Fragestellung 2)

Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär ist)
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär ist)
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor mindestens doppelt refraktär ist und für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist)
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor mindestens doppelt refraktär ist und für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist)
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor mindestens doppelt refraktär ist und für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist)
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor mindestens doppelt refraktär ist und für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist)
- Daratumumab Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor mindestens 3-fach refraktär ist und für die eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind)

- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor mindestens 3-fach refraktär ist und für die eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor mindestens 3-fach refraktär ist und für die eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind)

Die Behandlungsmodi von Linvoseltamab und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapien unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Teilpopulationen, sodass die Kostenangaben des pU für die Teilpopulationen im Falle von Überschneidungen von Wirkstoffkombinationen der relevanten Fragestellungen im Folgenden nur 1-mal dargestellt und bewertet werden.

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden. Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu den Wirkstoffen Elranatamab, Teclistamab, Talquetamab und Ciltacabtagen autoleucel, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

Der pU macht für alle Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen ausschließlich Angaben für das 1. Behandlungsjahr.

Daratumumab ist als intravenöse oder subkutane Darreichungsform verfügbar. Für Daratumumab macht der pU ausschließlich Angaben für die subkutane Darreichungsform.

Für Melphalan als Monotherapie und in Kombination mit Prednisolon sowie für Cyclophosphamid als Monotherapie macht der pU keine Angaben.

Für Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason (jeweils Fragestellung 2) gibt der pU an, dass die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.1 Behandlungsdauer

Sofern in den Fachinformationen [1,11-20] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt (auf Grundlage von 365 Tagen), auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Hierbei rundet der pU die Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer zu Linvoseltamab und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen überwiegend den Fachinformationen [1,11-23], mit folgendem Hinweis: Für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin veranschlagt der pU 8 Behandlungszyklen. Der Fachinformation von Bortezomib

[22] lässt sich jedoch entnehmen, dass Patientinnen und Patienten, die ein vollständiges Ansprechen erreichen, für mindestens 2 Behandlungszyklen nach dem 1. Nachweis des vollständigen Ansprechens weiter behandelt werden können, auch wenn dies eine Behandlung von mehr als 8 Behandlungszyklen erfordert. Auch Patientinnen und Patienten, deren Paraprotein-Spiegel nach 8 Behandlungszyklen weiter abfällt, können weiter behandelt werden, solange die Behandlung vertragen wird und sie weiterhin auf die Behandlung ansprechen. Die Behandlungsdauer kann somit auch länger sein als vom pU veranschlagt.

II 2.2 Verbrauch

Die Verbräuche von Carfilzomib, Bortezomib, pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Melphalan [11,19,21,22] richten sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen eine KOF von 1,91 m² zugrunde, die er anhand der DuBois-Formel [24] und der durchschnittlichen Körpermaße (77,7 kg und 172,5 cm) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [25] berechnet. Die Verbräuche von Elotuzumab, Isatuximab und Prednison richten sich nach dem Körpergewicht [16,17,20].

Für die Kombinationstherapie Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason gibt der pU den Verbrauch für Dexamethason vollständig in Modul 3 A (Tabelle 3-11) zum Jahresverbrauch der Arzneimittelkosten an. In der Fachinformation zu Isatuximab finden sich die Ausführungen zu Dexamethason im Rahmen von Angaben zur Prämedikation, sodass ein Teil der Kosten auch im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen veranschlagt werden könnte. Dabei unterschätzt er zusätzlich die Anzahl an oralen Gaben, die Angaben für die intravenösen Gaben sind plausibel.

Bei einigen Kombinationstherapien mit Dexamethason finden sich Dosisanpassungen für Patientinnen und Patienten > 75 Jahre, die der pU nicht berücksichtigt [12,14-17].

Darüber hinaus entsprechen die vom pU angegebenen Verbräuche der zweckmäßigen Vergleichstherapien den Angaben in den entsprechenden Fachinformationen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben zu den Kosten von Linvoseltamab entsprechen der erstmaligen Listung in der Lauer-Taxe vom 01.10.2025. Die Angaben zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2025 wieder, mit folgenden Ausnahmen: Für die Wirkstoffe Lenalidomid und Dexamethason (Wirkstärke 8 mg, Darreichungsform Tabletten, 100 Stück) ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabattes, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, etwas niedrigere Kosten pro Packung als vom pU angegeben. Zudem fallen für Prednison etwas niedrigere

Kosten pro Packung als vom pU angegeben an, wenn der Rabatt auf Basis des Festbetrags berücksichtigt wird.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt Kosten für eine Testung auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus-Infektion bei Carfilzomib, Pomalidomid, Daratumumab und Lenalidomid [11,12,14,15], die nachvollziehbar sind.

Darüber hinaus berücksichtigt der pU Kosten für eine Prämedikation bei Linvoseltamab, Isatuximab, Daratumumab und Elotuzumab [1,14,16,17]. Dies ist zwar grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch setzt der pU für Diphenhydramin als Bestandteil der Prämedikation Präparate an, die ausschließlich für die Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen zugelassen sind [26,27]. Stattdessen könnte Dimetinden als Antihistaminikum veranschlagt werden. Die angegebenen Kosten sind daher unterschätzt.

Bei Linvoseltamab, Daratumumab, Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomid, Pomalidomid, pegyliertem liposomalem Doxorubicin, Melphalan und Panobinostat sind gemäß Fachinformationen [1,12,14,15,17,19,21-23] jeweils weitere Untersuchungen, z. B. unterschiedliche Blutuntersuchungen, durchzuführen. Hierfür können weitere Kosten anfallen, die der pU nicht berücksichtigt.

Bei intravenösen Verabreichungen können entsprechend zusätzliche Kosten für Infusionen angesetzt werden, die der pU ebenfalls nicht berücksichtigt.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die ausgewiesenen Kosten dafür sind je applikationsfertiger Einheit zum Stand 01.06.2025 [28] und für die Anzahl der vom pU angesetzten Gaben plausibel.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Linvoseltamab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 215 526,72 € bis 282 520,91 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt (siehe Abschnitt II 2.4). Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten für die zu bewertende Therapie sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie die zugehörigen Bewertungen finden sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Linvoseltamab	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	212 956,34– 279 220,49	40,38–40,42	2530,00– 3260,00	215 526,72– 282 520,91	Die Arzneimittelkosten des pU sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (Fragestellung 1 und 2 ^b)	80 729,95	97,89	7600,00	88 427,84	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		88 917,03	163,98–169,64	3000,00	92 081,01–92 086,67	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason		119 225,54	139,74–143,33	1900,00	121 265,28–121 268,87	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason		127 728,24	152,18–156,15	3200,00	131 080,92–131 084,89	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason	(siehe oben)	134 195,05	189,15–193,49	0	134 384,20–134 388,54	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt.
Daratumumab + Carfilzomib + Dexamethason		284 759,75	161,14–163,42	7800,00	292 720,89–292 723,17	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason		164 501,73	189,15–193,49	0	164 690,88–164 695,22	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt.
Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason		220 537,95	210,80–216,10	10 600,00 ^c	231 348,75–231 354,05	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason		100 154,24	249,53–254,83	2800,00	103 203,77–103 209,07	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason ^d	(siehe oben)	36 634,92	97,89	5080,00	41 812,81	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason ^e		79 546,32	97,89	0	79 644,21	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Carfilzomib + Dexamethason		151 242,55	97,89	7800,00	159 140,44 ^c	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 4 Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (Fragestellung 2)	40 916,31–78 922,54	0	3200,00–4800,00	44 116,31–83 722,54	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Pomalidomid + Dexamethason ^f		31 001,11	97,89	0	31 099,00	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Lenalidomid + Dexamethason ^f		813,64	97,89	0	911,53	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin ^f		23 069,20	0	4000,00 ^c	27 069,20	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel für 8 Behandlungszyklen. Je nach Verlauf kann die Behandlung länger sein als vom pU veranschlagt. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Bortezomib + Dexamethason ^f		2910,08–5780,31	0	1600,00–3200,00	4510,08–8980,31	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Daratumumab Monotherapie ^g		133 586,30	423,73–562,71	0	134 010,03–134 149,01	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt.
Cyclophosphamid ^e Monotherapie		keine Angaben				-

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Cyclophosphamid ^e + Dexamethason ^g	(siehe oben)	patientenindividuell unterschiedlich				Die Angabe des pU ist nachvollziehbar.
Melphalan Monotherapie ^g		keine Angaben				-
Melphalan + Prednisolon ^g		keine Angaben				-
Melphalan + Prednison ^g		404,99–816,12	0	870,00–1300,00	1274,99–2116,12 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind für die Untergrenze unterschätzt, da die Kosten für Prednison nicht enthalten sind. Für die Obergrenze sind die Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht berücksichtigt.
<p>a. Angaben des pU. Der pU liefert teilweise Angaben, die zwischen Modul 3 A Tabelle 3-13 und Tabelle 3-19 diskrepant sind. In diesen Fällen wurden diejenigen Angaben in die Bewertung übernommen, die seinen Angaben in anderen Abschnitten von Modul 3 A entsprechen.</p> <p>b. Die angegebenen Therapien stellen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl für die Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits 3 Therapien erhalten haben) als auch für die Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben) dar.</p> <p>c. eigene Summenbildung auf Basis der Angaben des pU</p> <p>d. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär ist</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär ist</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor mindestens doppelt-refraktär ist und für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor mindestens 3-fach refraktär ist und für die eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert Kontraindikationen und Therapieabbrüche. Er macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen.

Der pU weist darauf hin, dass die Patientinnen und Patienten während und nach der Gabe der 1. und – je nach Verträglichkeit – auch 2. Gabe von Linvoseltamab 24 Stunden überwacht werden sollen. Er geht davon aus, dass dies bei einem relevanten Anteil stationär erfolgt, auch wenn dies nicht ausdrücklich vorgeschrieben ist. Darüber hinaus nimmt er an, dass die weitere Behandlung ambulant erfolgt.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des Sozialgesetzbuch (SGB) V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU gibt für die relevante Studie R5458-ONC-1826 (LINKER-MM1) den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 1,13 % an.

Der pU berücksichtigt für die Studie R5458-ONC-1826 nur die Patientenkollektive aus Phase 1 und Phase 2, für die die Rekrutierung bereits abgeschlossen ist. Laut pU befinden sich andere Patientenkollektive der Studie R5458-ONC-1826 noch in der Rekrutierungsphase.

Der vom pU angegebene Studienpool ist nachvollziehbar. Jedoch ist die Angabe des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V für die Phase 2 der Studie R5458-ONC-1826 rechnerisch falsch: Es sind statt der vom pU angegebenen 282 Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer gemäß SAS-Auszug nur 209 Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer zu veranschlagen.

Trotz der oben beschriebenen Abweichung liegt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin unter 5 %.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Regeneron Ireland. LYNOSYFIC 5 mg/ 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2025.
2. Gemeinsamer B. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Elranatamab (Multiples Myelom, mindestens 3 Vortherapien) [online]. 2024 [Zugriff: 30.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6699/2024-07-04_AM-RL-XII_Elranatamab_D-1033_BAnz.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-01_idecabtagen-vicleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elranatamab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 17.04.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-12>.
5. Janssen-Cilag. Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 28.06.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/924/#dossier>.
6. Dhanasiri S, Hollier-Hann G, Stothard C et al. Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Findings From the Multinational ITEMISE Study. Clin Ther 2021; 43(11): 1983-1996.e3. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.09.013>.
7. Grząśko N, Wałachowska B, Dytfeld D et al. Treatment patterns of patients with triple-class exposed refractory/relapsed multiple myeloma in Poland — preliminary results of multicentre observational POMOST study. Acta Haematol Pol 2025; 56(1): 48–56. <https://doi.org/10.5603/ahp.103294>.
8. Hlavacek P, Schepart A, Silverstein AR et al. Medicare characteristics, treatment, cost and survival in triple class exposed relapsed or refractory multiple myeloma. Future Oncol 2023; 19(11): 775–787. <https://doi.org/10.2217/fon-2022-1018>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elranatamab (multiples Myelom); Addendum zum Projekt A24-12 [online]. 2024 [Zugriff: 22.07.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-11>.

10. Zentrum für Krebsregisterdaten. Inzidenz des Multiplen Myeloms (C90) in Deutschland, Fallzahlen und Rohe Rate. Letzte Aktualisierung: 05.09.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 16.04.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
11. Amgen Europe BV. Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. 2015.
12. GmbH TADP. Lenabdor® 2,5 mg/- 5 mg/- 7,5 mg/- 10 mg/- 15 mg/- 20 mg/- 25 mg Hartkapseln. Fachinformation Stand: März 2024 [online]. 2021 [Zugriff: 22.09.2025]. URL: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/_node.html.
13. TAD Pharma. Dexamethason TAD 20 mg/ - 40 mg Tabletten [online]. 01.2022 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
14. Janssen-Cilag International NV. DARZALEX® 1 800 mg Injektionslösung. 2016.
15. Accord Healthcare SLU. Pomalidomid Accord 1 mg | 2 mg | 3 mg | 4 mg Hartkapseln. Fachinformation Stand: Juli 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 22.09.2025]. URL: <https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2024-08/Accord-Fachinformation-Pomalidomid.pdf>.
16. Bristol-Myers Squibb Pharma E. Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2016.
17. Sanofi Winthrop Industrie. SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2020.
18. Takeda Pharma AS. NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln. 2016.
19. Aspen Pharma Trading L. Alkeran® 50 mg i. v. 2004.
20. Galen. Prednison 5/10/20/50 mg GALEN Tabletten [online]. 03.2021 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
21. Baxter. Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 08.2023 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
22. medac. Bortezomib medac 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. 2020.
23. pharmaand GmbH. Farydak Hartkapseln. 2015.
24. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303–311; discussion 312–303.

25. Statistisches B. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse). Ergebnisse des Mikrozensus (Unterstichprobe MZ-LFS) - Bevölkerung nach Hauptwohnsitzhaushalten [online]. 2023 [Zugriff: 10.06.2024]. URL:

<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.

26. Recordati Pharma. Betadorm-D [online]. 09.2025 [Zugriff: 04.11.2025]. URL:

<https://www.fachinfo.de>.

27. Cheplapharm Arzneimittel. Halbmond-Tabletten [online]. 07.2017 [Zugriff: 04.11.2025].

URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.

28. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025].

URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf)

[01 Rechtlich unverbindliche Lesefassung Anlage 3 zur Hilfstaxe idF 37.EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf).