



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Linvoseltamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien,
Monotherapie)

Vom 19. März 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	47
4.	Verfahrensablauf	47
5.	Beschluss	49
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	67
B.	Bewertungsverfahren	68
1.	Bewertungsgrundlagen	68
2.	Bewertungsentscheidung	68
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	68
2.2	Nutzenbewertung	68
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	69
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	70
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	75
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	76
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	76
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	78
5.1	Stellungnahme der Regeneron GmbH	78
5.2	Stellungnahme der Amgen GmbH	109

5.3	Stellungnahme der Oncopeptides AB	115
5.4	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	131
5.5	Stellungnahme der Johnson & Johnson	148
5.6	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	156
5.7	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	182
5.8	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	189
5.9	Stellungnahme der DGHO, DSMM und GMMG	193
D.	Anlagen	214
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	214
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	226

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Linvoseltamab am 1. Oktober 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. September 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2026 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Linvoseltamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Linvoseltamab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Linvoseltamab (Lynozyfic) gemäß Fachinformation

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 eine monoklonaler Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.)

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. März 2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Linvoseltamab als Monotherapie:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage]
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage]
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiple Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Linvoseltamab als Monotherapie:

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 [kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage]
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage]
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]
- Daratumumab Monotherapie [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]
- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]

- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Linvoseltamab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Wirkstoffe zugelassen:

Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Ciltacabtagen autoleucel, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Elranatamab, Idecabtagen vicleucel², Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Melphalanflufenamid, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Selinexor, Teclistamab, Talquetamab und Vincristin.

Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner sowie an die Art der vorangegangenen Therapie gebunden.

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Ciltacabtagen autoleucel – Beschluss vom 15. August 2025
 - Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 19. September 2024
 - Elranatamab – Beschluss vom 4. Juli 2024
 - Talquetamab – Beschluss vom 7. März 2024
 - Teclistamab – Beschluss vom 15. Februar 2024
 - Ciltacabtagen autoleucel – Beschluss vom 17. August 2023
 - Selinexor – Beschlüsse vom 16. März 2023
 - Melphalanflufenamid – Beschluss vom 16. März 2023
 - Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022
 - Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
 - Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022
 - Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021
 - Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021
 - Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022
 - Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
 - Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt keine schriftliche Äußerung der Fachgesellschaften vor.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits drei oder mindestens vier Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine individualisierte Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und

² Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar

Wirkstoffkombinationen sowie die Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.

Ein Kriterium der individualisierten Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Bei einer Progression der Erkrankung unter der jeweiligen vorherigen Therapie beziehungsweise einer Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen vorherigen Therapie von weniger als 12 Monaten kommt diese gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im weiteren Behandlungsverlauf nicht erneut in Betracht. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, bei denen mit einer bestimmten vorherigen Therapie ein Ansprechen in Form einer Kompletten Remission (CR), eines sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) und eines partiellen Ansprechens (PR) von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Therapie erzielt werden konnte, diese Therapie unter Verwendung der konkreten Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen im weiteren Behandlungsverlauf erneut eine geeignete Behandlungsoption darstellen.

Die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie differenzieren zwischen der Therapiesituation des ersten bis dritten Rezidivs und ab dem vierten Rezidiv. Dies wird mit dem sehr heterogenen Patientenkollektiv in den fortgeschrittenen Therapielinien begründet, für welche die in den früheren Therapielinien eingesetzten Substanzen zunehmend nicht mehr in Betracht kommen und damit einhergehend eine verschlechterte Prognose vorliegt. Dementsprechend wird im vorliegenden Anwendungsgebiet des rezidierten/refraktären multiplen Myeloms trotz der Überlappung bestimmter Therapieoptionen eine Unterscheidung zwei distinkter Patientenpopulationen in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien als sachgerecht erachtet.

- a) Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Bezüglich der rezidierten/refraktären Erkrankungssituation nach drei Vortherapien geht aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden können. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass zwar Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien einen therapeutischen Nutzen aufweisen, dem jedoch eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind.

Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Therapien und vorzugsweise alle zugelassenen Triplett-Therapien mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid in Betracht. In Bezug auf die einzelnen Therapieoptionen ergeben sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die im Folgenden für die jeweiligen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen angeführten Einschränkungen:

Die Therapieoptionen Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PvD) und Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd) sind auf Patientinnen und Patienten mit einer konkreten Refraktärität auf die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingeschränkt. Die Eignung der Patientinnen und Patienten für den Einsatz von PvD und IRd im Rahmen der individualisierten Therapie ist

basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen.

Neben den Triplett-Therapien wird auch die Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der individualisierten Therapie bestimmt. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 in der Nutzenbewertung für Erwachsene nach mindestens einer Vortherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt.

Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl der 12 im Beschluss genannten Wirkstoffkombinationen unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien bestimmt.

Zu zugelassenen Wirkstoffen, die bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der individualisierten Therapie bestimmt worden sind:

Die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel sind für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach mindestens drei Vortherapien zugelassen.

Sowohl für Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) als auch für Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand des vorgelegten indirekten Vergleichs für beide Therapieoptionen keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte. Bei Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 19. September 2024) wurde für Patientinnen und Patienten, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben, gegenüber einer individualisierten Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd kein Zusatznutzen festgestellt.

Der Wirkstoff Selinexor ist für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Melphalanflufenamid ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei Vortherapien. Für Melphalanflufenamid hat der G-BA mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Teclistamab ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei vorherigen Therapien. Mit Beschluss vom 15. Februar 2024 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Teclistamab nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die die Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Talquetamab ist eine weitere Therapieoption für die Behandlung von Personen nach mindestens drei Vortherapien. Im Rahmen einer Nutzenbewertung für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurde mit Beschluss des G-BA vom 7. März 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Talquetamab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Der Wirkstoff Elranatamab ist für die Therapiesituation nach mindestens drei Vortherapien zugelassen. Für diese Monotherapie wurde mit Beschluss vom 4. Juli 2024 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Eine Monotherapie mit Bortezomib wird aufgrund der bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesenen Unterlegenheit in relevanten Leitlinien nicht mehr als Therapieoption empfohlen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Der Einsatz von älteren Chemotherapeutika, wie zum Beispiel Doxorubicin-Monotherapie hat laut S3 Leitlinie eine nachgeordnete Bedeutung und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

- b) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Auch für Patientinnen und Patienten nach mindesten vier Vortherapien sollte entsprechend der S3-Leitlinie zunächst geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.

Darüber hinaus wird von der S3-Leitlinie auch auf Dublett-Therapien, klassische Zytostatika, bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien verwiesen.

Zunächst kommen daher sämtliche für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach drei Vortherapien geeignete Therapieoptionen auch für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien in Betracht (siehe Patientengruppe a). Zudem sind individualisierte Kriterien auch hier maßgeblich für die Therapieentscheidung, weshalb eine individualisierte Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist. Zusätzlich zu den in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien ist für die in der vorliegenden Patientenpopulation umfangreich vorbehandelten Patientinnen und Patienten auch der Allgemeinzustand ein weiteres relevantes Kriterium für die Auswahl der individualisierten Therapie.

Zusätzlich zu den für Patientengruppe a) genannten Behandlungsoptionen werden die im folgenden genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie erachtet:

Für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, kommen auch Zweifachkombinationen in Betracht.

Für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind, stellen darüber hinaus auch Daratumumab, Cyclophosphamid sowie Melphalan, jeweils als Monotherapie, sowie Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon geeignete Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie dar. Die Nicht-Eignung für eine Triplett- bzw. Dublett-Therapie sollte anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet sein.

Für die Wirkstoffkombination Selinexor in Kombination mit Dexamethason wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Selinexor in Kombination mit Dexamethason wird daher nicht als ein geeigneter Komparator im Rahmen einer individualisierten Therapie erachtet.

Für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien wird davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt wird. Eine Best-Supportive-Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl der obenstehend genannten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen und 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 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Linvoseltamab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Linvoseltamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der pivotalen Studie LINKER-MM1 vor.

Bei der Studie LINKER-MM1 handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-I/II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Linvoseltamab. Die noch laufende Studie wird seit Januar 2019 mit 276 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in insgesamt 40 Studienzentren in Europa, Nordamerika, Japan und Südkorea durchgeführt und ist bis Juni 2033 geplant.

Die Phase 1 der Studie LINKER-MM1 diente primär der Dosisfindung. 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.

Es liegen insgesamt drei Datenschnitte 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 vorliegende Nutzenbewertung wird der letzte Datenschnitt vom 23.07.2024 herangezogen.

Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse nicht randomisierter Vergleiche vor, zu einen von Linvoseltamab mit vom pharmazeutischen Unternehmer als Standardtherapien bezeichneten Komparatoren aus der nicht interventionellen, retrospektiven Kohortenstudie R5458-ONC 21101 unter Adjustierung für potentielle Confounder mittels Propensity-Scores, zum anderen von Linvoseltamab mit den bispezifischen Antikörpern Teclistamab, Talquetamab und Elranatamab mittels Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse ohne Brückenkomparator.

Die Studie LINKER-MM1 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Linvoseltamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Die zusätzlich vorgelegten nicht randomisierten Vergleiche sind für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet. MAIC-Analysen mit Verwendung aggregierter Studiendaten werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet. Für den Vergleich mittels Propensity-Score-Adjustierung bestehen zahlreiche Unsicherheiten unter anderem bei der Vollständigkeit des Studienpools, der Identifikation der Confounder sowie der eingesetzten Vergleichstherapien, die zum Großteil nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen.

Ein Zusatznutzen von Linvoseltamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multipltem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, ist somit nicht belegt.

Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Linvoseltamab liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie LINKER-MM1 vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu nicht randomisierten Vergleichen vor, zum einen unter Adjustierung für potentielle Confounder mittels Propensity-Scores zum anderen mittels MAIC-Analysen. Für die Bewertung des Zusatznutzens sind die Ergebnisse der einarmigen Studie nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. MAIC-Analysen mit Verwendung aggregierter Studiendaten werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet. Für den Vergleich mittels Propensity-Score-Adjustierung bestehen zahlreiche Unsicherheiten.

Daher ist ein Zusatznutzen von Linvoseltamab als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multipltem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Lynozytic mit dem Wirkstoff Linvoseltamab. Lynozytic wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Linvoseltamab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen nach Anzahl der Vortherapien unterschieden.

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen, darunter Triplett-Therapien und eine Duplett-Therapie mit den Wirkstoffen Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Elotuzumab, Daratumumab, Isatuximab, Lenalidomid, Pomalidomid, Dexamethason bestimmt. Die Therapieentscheidung wird 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.

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen, darunter Mono-, Duplett- und Triplett-Therapien mit den Wirkstoffen Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Elotuzumab, Daratumumab, Isatuximab, Lenalidomid, Pomalidomid, Cyclophosphamid, Melphalan, Doxorubicin, Panobinostat, Dexamethason, Prednison oder Prednisolon bestimmt. Die Therapieentscheidung wird 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.

Zu Patientengruppe a) und b):

Für die Nutzenbewertung von Linvoseltamab legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie LINKER-MM1 vor. Des Weiteren legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse nicht randomisierter Vergleiche zum einen unter Adjustierung mittels Propensity-Scores zum anderen mittels einer Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse vor.

Die Studie LINKER-MM1 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. MAIC-Analysen mit Verwendung aggregierter Studiendaten werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet. Für den Vergleich mittels Propensity-Score-Adjustierung bestehen zahlreiche Unsicherheiten.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

Ein Zusatznutzen von Linvoseltamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der pharmazeutische Unternehmer hat anhand von zwei Herleitungsschritten die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnet. Dabei wurden als Ausgangsbasis die Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Elranatamab (Beschluss vom 4. Juli 2024) herangezogen und diese mit einer jährlichen Steigerungsrate von 0,80% aus dem Verfahren zu Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) multipliziert. Für die Ermittlung der Anteilswerte der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Teilpopulationen zieht der pharmazeutische Unternehmer die Studie von Dhanasiri et al.³ heran.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund folgender Aspekte mit Unsicherheiten behaftet:

- Die auf dem Beschluss zum Verfahren zu Elranatamab basierende Patientenzahl wurde in der zugehörigen Dossierbewertung als unsicher bewertet. Diese Unsicherheit gilt entsprechend auch für die vorliegende Herleitung. Zudem bestehen Unsicherheiten zur Steigerungsrate aufgrund neu eingeführter Behandlungsoptionen.
- Die aus der Studie von Dhanasiri et al. zur Ermittlung der Teilpopulationen 1 und 2 herangezogenen Anteile sind nicht geeignet. Folgende Aspekte 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 pharmazeutische Unternehmer 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

³ 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>.

die begrenzte Stichprobengröße pro Land die Repräsentativität der Ergebnisse einschränken.

Mit dem Ziel einer konsistenten Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zieht der G-BA die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Elranatamab zugrunde gelegte Herleitung der Patientenzahlen heran (Beschluss vom 4. Juli 2024) und legt die entsprechenden Angaben zu den Patientenzahlen auch dem vorliegenden Beschluss zugrunde. Diese Herleitung wird im Vergleich zu den vorliegenden Angaben des pharmazeutischen Unternehmers, trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten, als eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation erachtet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Linozyfic (Wirkstoff: Linvoseltamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/linozyfic-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Linvoseltamab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen.

Die Patientenkarte soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms aufklären sowie erklären, wann sich die Patientinnen und Patienten bei Anzeichen und Symptomen dringend in ärztliche Behandlung begeben sollten. Darüber hinaus erinnert die Patientenkarte daran, dass Patientinnen und Patienten in der Nähe einer medizinischen Einrichtung bleiben und 48 Stunden nach Anwendung der Step-up-Dosen täglich auf Anzeichen und Symptome überwacht werden sollten.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2026). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für

die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei der Kombination von Melphalan mit Prednison bzw. Prednisolon folgen Behandlungsschemata und Dosierungen den zugrundeliegenden Fachinformationen von Melphalan, Prednison beziehungsweise Prednisolon.

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte Kombination Cyclophosphamid + Dexamethason konnte keine Studie identifiziert werden, die eine Darstellung der Kosten ermöglicht. Daher können die Kosten nicht beziffert werden.

Für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wird eine Therapiedauer von 8 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason über mehr als 24 Zyklen sollte auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren, da über 24 Zyklen hinausgehende Daten zur Verträglichkeit und Toxizität nur in begrenztem Umfang vorliegen.

Eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sollte auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, da die Daten zur Verträglichkeit und Toxizität von Carfilzomib über mehr als 18 Zyklen hinaus limitiert sind.

Behandlungsdauer:

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiple Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Linoseltamab	<u>Step-up-Dosierungsschema:</u> Woche 1 – 3 Tag 1	3	1	3
	<u>Woche 4 – 13</u> 1 x alle 7 Tage	10	1	10
	<u>Ab Woche 14:</u> kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	19,6	1	19,6
	oder			
	<u>Woche 14 – 23:</u> 1 x alle 14 Tage <u>Ab Woche 24:</u> kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	12,3	1	12,3

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von				
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib	<u>1. – 12. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 <u>ab 13. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. – 12. Zyklus:</u> 6 <u>ab 13. Zyklus:</u> 4	76,0
Lenalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	<u>1. – 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. – 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 2	30,0
Lenalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	<u>1. – 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus:</u> Tag 1 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. – 2. Zyklus:</u> 4 <u>ab 3. Zyklus:</u> 1	19,0
Pomalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	<u>Zyklus 1 – 3:</u> Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	21,0	1	21,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
	<u>Zyklus 4 – 8:</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus			
Bortezomib	<u>Tag 1, 4, 8 und 11:</u> 21-Tage-Zyklus	8	4	32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus	8	<u>Zyklus 1 – 3:</u> 6 <u>Zyklus 4 – 8:</u> 7	53 ⁴
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	<u>Zyklus 1 – 2:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>Zyklus 3 – 6:</u> Tag 1, 15 <u>Ab Zyklus 7:</u> Tag 1 28-Tage-Zyklus	23,0	1	23,0
Lenalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22: 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 0 <u>Zyklus 3 – 6:</u> 2 <u>ab Zyklus 7:</u> 3	29,0 ⁵
Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason				
Daratumumab	<u>Zyklus 1 – 2:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>Zyklus 3 – 6:</u> Tag 1, 15 <u>Ab Zyklus 7:</u> Tag 1 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 4 <u>Zyklus: 3 – 6:</u> 2 <u>ab Zyklus 7:</u> 1	23,0

⁴ An Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation angewendet.

⁵ An Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation und 20 mg am Tag nach der Daratumumab-Gabe angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Carfilzomib	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22: 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 3 <u>Zyklus: 3 – 6:</u> 5 <u>ab Zyklus 7:</u> 6	68,0 ⁶
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	<u>Zyklus 1 – 2:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>Zyklus 3 – 6:</u> Tag 1, 15 <u>Ab Zyklus 7:</u> Tag 1 28-Tage-Zyklus	23,0	1	23,0
Pomalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 0 <u>Zyklus 3 – 6:</u> 2 <u>ab Zyklus 7:</u> 3	29,05
Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason				
Isatuximab	<u>1. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 2. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0
Carfilzomib	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason p.o. / i.v.	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	8	104,0 ⁷
Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason				

⁶ An Tagen der Daratumumab-Gabe wird die Behandlungsdosis Dexamethason als Prämedikation angewendet.

⁷ An Tagen der Isatuximab- und/oder Carfilzomib-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis intravenös als Prämedikation angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Isatuximab	<u>1. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 2. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0
Pomalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage)				
Pomalidomid	Tag 1 – 14: 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Bortezomib	<u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 4, 8, 11 <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1, 8 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>1. - 8. Zyklus:</u> 4 <u>ab 9. Zyklus:</u> 2	50,8
Dexamethason	<u>1. – 8. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>1. – 8. Zyklus:</u> 8 <u>ab 9. Zyklus:</u> 4	101,6
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage)				
Ixazomib	Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	3	39,0
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage- Zyklus	13,0	4	52,0
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15,</u> <u>16:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15,</u> <u>16, 22, 23:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	8	104,0

b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiple Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Linvoseltamab	<u>Step-up-Dosierungsschema:</u> Woche 1 – 3 Tag 1	3	1	3
	<u>Woche 4 – 13</u> 1 x alle 7 Tage	10	1	10
	<u>Ab Woche 14:</u> kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	19,6	1	19,6
	oder			
	<u>Woche 14 – 23:</u> 1 x alle 14 Tage <u>Ab Woche 24:</u> kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	12,3	1	12,3
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von				
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib	<u>1. – 12. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 <u>ab 13. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. – 12. Zyklus:</u> 6 <u>ab 13. Zyklus:</u> 4	76,0
Lenalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	<u>1. – 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. – 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 2	30,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Lenalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	<u>1. – 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus:</u> Tag 1 28-Tage Zyklus	13,0	<u>1. – 2. Zyklus:</u> 4 <u>ab 3. Zyklus:</u> 1	19,0
Pomalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	<u>Zyklus 1 – 3:</u> Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus <u>Zyklus 4 – 8:</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	21,0	1	21,0
Bortezomib	<u>Tag 1, 4, 8 und 11:</u> 21-Tage-Zyklus	8	4	32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus	8	<u>Zyklus 1 – 3:</u> 6 <u>Zyklus 4 – 8:</u> 7	534
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	<u>Zyklus 1 – 2:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>Zyklus 3 – 6:</u> Tag 1, 15	23,0	1	23,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
	<u>Ab Zyklus 7:</u> Tag 1 28-Tage-Zyklus			
Lenalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22: 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 0 <u>Zyklus 3 – 6:</u> 2 <u>ab Zyklus 7:</u> 3	29,05
Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason				
Daratumumab	<u>Zyklus 1 – 2:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>Zyklus 3 – 6:</u> Tag 1, 15 <u>Ab Zyklus 7:</u> Tag 1 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 4 <u>Zyklus: 3 – 6:</u> 2 <u>ab Zyklus 7:</u> 1	23,0
Carfilzomib	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22: 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 3 <u>Zyklus: 3 – 6:</u> 5 <u>ab Zyklus 7:</u> 6	68,06
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	<u>Zyklus 1 – 2:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>Zyklus 3 – 6:</u> Tag 1, 15 <u>Ab Zyklus 7:</u> Tag 1 28-Tage-Zyklus	23,0	1	23,0
Pomalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 0 <u>Zyklus 3 – 6:</u> 2	29,05

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
			<u>ab Zyklus 7:</u> 3	
Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason				
Isatuximab	<u>1. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 2. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0
Carfilzomib	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason p.o. / i.v.	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	8	104,07
Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason				
Isatuximab	<u>1. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 2. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0
Pomalidomid	<u>Tag 1 -21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage)				
Pomalidomid	<u>Tag 1 – 14:</u> 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Bortezomib	<u>1. – 8. Zyklus:</u> Tag 1, 4, 8, 11 <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1, 8 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>1. – 8. Zyklus:</u> 4 <u>ab 9. Zyklus:</u> 2	50,8
Dexamethason	<u>1. – 8. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>1. – 8. Zyklus:</u> 8 <u>ab 9. Zyklus:</u> 4	101,6

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage)				
Ixazomib	Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	3	39,0
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Panobinostat	<u>1. – 16. Zyklus:</u> Tag 1, 3, 5, 8, 10, 12 21-Tage-Zyklus	8 – 16	6	48 – 96
Bortezomib	<u>1. – 8. Zyklus:</u> Tag 1, 4, 8, 11 <u>9. – 16. Zyklus:</u> Tag 1, 8 21-Tage-Zyklus	8 – 16	<u>1. – 8. Zyklus:</u> 4 <u>9. – 16. Zyklus:</u> 2	32 – 48
Dexamethason	<u>1. – 8. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 <u>9. – 16. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9 21-Tage-Zyklus	8 – 16	<u>1. – 8. Zyklus:</u> 8 <u>9. – 16. Zyklus:</u> 4	64 – 96
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	8	104,0
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-Therapie nicht geeignet sind)				
Pomalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
(nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)				
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>1. – 4. Zyklus:</u> Tag 1 – 4, 9 – 12, 17 – 20 <u>ab 5. Zyklus:</u> Tag 1 – 4 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. – 4. Zyklus:</u> 12 <u>ab 5. Zyklus:</u> 4	84,0
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage)				
Bortezomib	<u>Tag 1, 4, 8, 11:</u> 21-Tage-Zyklus	8	4	32
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	<u>Tag 4:</u> 21-Tage-Zyklus	8	1	8
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage)				
Bortezomib	<u>Tag 1, 4, 8, 11:</u> 21-Tage-Zyklus	4 – 8	4	16 – 32
Dexamethason	<u>Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12:</u> 21-Tage-Zyklus	4 – 8	8	32 – 64
Daratumumab Monotherapie (kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage)				
Daratumumab	<u>Zyklus 1 – 2:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>Zyklus 3 – 6:</u> Tag 1, 15 <u>Ab Zyklus 7:</u> Tag 1 28-Tage-Zyklus	23,0	1	23,0
Cyclophosphamid als Monotherapie (kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage)				
Cyclophosphamid	Kontinuierlich, 1 x täglich bzw. kontinuierlich, 1 x alle 21 – 28 Tage	13,0 – 365,0	1	13,0 – 365,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
	bzw. kontinuierlich, alle 2 – 5 Tage			
Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason (kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage)				
Keine Angabe möglich				
Melphalan als Monotherapie (kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage)				
Melphalan	Kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Melphalan in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage)				
Melphalan	Tag 1 eines 28 – 42-Tage-Zyklus	8,7 – 13,0	1	8,7 – 13,0
Prednisolon	Tag 1 – 4 eines 28 – 42-Tage-Zyklus	8,7 – 13,0	4	34,8 – 52,0
Melphalan	Tag 1 eines 28 – 42-Tage-Zyklus	8,7 – 13,0	1	8,7 – 13,0
Prednison	Tag 1 – 4 eines 28 – 42-Tage-Zyklus	8,7 – 13,0	4	34,8 – 52,0

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁸.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, zum Beispiel aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

⁸ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Linvoseltamab	<u>Step-up-Dosierung: Woche 1</u> Tag 1 5 mg	<u>Step-up-Dosierung: Woche 1</u> Tag 1 5 mg	<u>Step-up-Dosierung: Woche 1</u> Tag 1 1 x 5 mg	1	1 x 5 mg
	<u>Step-up-Dosierung: Woche 2</u> Tag 1: 25 mg	<u>Step-up-Dosierung: Woche 2</u> Tag 1: 25 mg	<u>Step-up-Dosierung: Woche 2</u> Tag 1: 5 x 5 mg	1	5 x 5 mg
	<u>Step-up-Dosierung: Woche 3</u> Tag 1 200 mg	<u>Step-up-Dosierung: Woche 3</u> Tag 1 200 mg	<u>Step-up-Dosierung: Woche 3</u> Tag 1 1 x 200 mg	1	1 x 200 mg
	<u>Woche 4 bis Woche 13:</u> 200 mg	<u>Woche 4 bis Woche 13:</u> 200 mg	<u>Woche 4 bis Woche 13:</u> 1 x 200 mg	10	10 x 200 mg
	<u>Ab Woche 14:</u> 200 mg	<u>Ab Woche 14:</u> 200 mg	<u>Ab Woche 14:</u> 1 x 200 mg	12,3 – 19,6	12,3 x 200 mg – 19,6 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von					
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 20 mg/m ² = 38,2 mg <u>danach</u> 27 mg/m ² = 51,6 mg	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 38,2 mg <u>danach</u> 51,6 mg	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 1 x 60 mg	76,0	2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	10 mg/kg = 777 mg	777 mg	2 x 400 mg	30,0	60 x 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Dexamethason	<u>1.– 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22: 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1, 15: 28 mg Tag 8, 22: 40 mg	<u>1.– 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22: 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1, 15: 28 mg Tag 8, 22: 40 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52,0	30 x 8 mg + 30 x 20 mg + 22 x 40 mg
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	<u>1.– 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22: 10 mg/kg = 777 mg <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1: 20 mg/kg = 1 554 mg	<u>1.– 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22: 777 mg <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1: 1 554 mg	<u>1.– 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22: 2 x 400 mg <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1: 4 x 400 mg	19,0	60 x 400 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	<u>1.– 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22: 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1: 28 mg Tag 8, 15, 22: 40 mg	<u>1.– 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22: 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1: 28 mg Tag 8, 15, 22: 40 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52,0	19 x 8 mg + 19 x 20 mg + 33 x 40 mg
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	21,0	21 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53	53 x 20 mg
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23,0	23 x 1 800 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	29,0	29 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patienten bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23,0	23 x 1 800 mg
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² = 38,2 mg danach 56 mg/m ² = 107 mg	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 38,2 mg danach 107 mg	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg danach 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78,0	154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16</u> 20 mg <u>Tag 22</u> 40 mg	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16</u> 20 mg <u>Tag 22</u> 40 mg	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16</u> 1 x 20 mg <u>Tag 22</u> 1 x 40 mg	68,0	57 x 20 mg + 11 x 40 mg
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23,0	23 x 1 800 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	29,0	29 x 40 mg
Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason					
Isatuximab	10 mg/ kg = 777 mg	777 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28,0	28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² = 38,2 mg danach 56 mg/m ² = 107 mg	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 38,2 mg danach 107 mg	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg danach 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78,0	154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason p.o.	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	25,0	25 x 20 mg
Dexamethason i.v.	20 mg	20 mg	5 x 4 mg	79,0	395 x 4 mg
Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Isatuximab	10 mg/ kg = 777 mg	777 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28,0	28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52,0 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patienten bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage)					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	243,6	243,6 x 4mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	50,8	50,8 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	101,6	101,6 x 20 mg
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage)					
Ixazomib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	39,0	39 x 4 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² = 38,2 mg <u>danach</u> 56 mg/m ² = 107 mg	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 38,2 mg <u>danach</u> 107 mg	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78,0	154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104,0	104 x 20 mg

b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Linvoseltamab	<u>Step-up- Dosierung: Woche 1</u> Tag 1 5 mg	<u>Step-up- Dosierung: Woche 1</u> Tag 1 5 mg	<u>Step-up- Dosierung: Woche 1</u> Tag 1 1 x 5 mg	1	1 x 5 mg
	<u>Step-up- Dosierung: Woche 2</u> Tag 1: 25 mg	<u>Step-up- Dosierung: Woche 2</u> Tag 1: 25 mg	<u>Step-up- Dosierung: Woche 2</u> Tag 1: 5 x 5 mg	1	5 x 5 mg
	<u>Step-up- Dosierung: Woche 3</u> Tag 1 200 mg	<u>Step-up- Dosierung: Woche 3</u> Tag 1 200 mg	<u>Step-up- Dosierung: Woche 3</u> Tag 1 1 x 200 mg	1	1 x 200 mg
	<u>Woche 4 bis Woche 13:</u> 200 mg	<u>Woche 4 bis Woche 13:</u> 200 mg	<u>Woche 4 bis Woche 13:</u> 1 x 200 mg	10	10 x 200 mg
	<u>Ab Woche 14:</u> 200 mg	<u>Ab Woche 14:</u> 200 mg	<u>Ab Woche 14:</u> 1 x 200 mg	12,3 – 19,6	12,3 x 200 mg – 19,6 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von					
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 20 mg/m ² = 38,2 mg <u>danach</u> 27 mg/m ² = 51,6 mg	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 38,2 mg <u>danach</u> 51,6 mg	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 1 x 60 mg	76,0	2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	10 mg/kg = 777 mg	777 mg	2 x 400 mg	30,0	60 x 400 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	<u>1. – 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15,</u> <u>22:</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15:</u> 28 mg <u>Tag 8, 22:</u> 40 mg	<u>1. – 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15,</u> <u>22:</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15:</u> 28 mg <u>Tag 8, 22:</u> 40 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52,0	30 x 8 mg + 30 x 20 mg + 22 x 40 mg
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	<u>1.– 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15,</u> <u>22:</u> 10 mg/kg = 777 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 20 mg/kg = 1 554 mg	<u>1.– 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15,</u> <u>22:</u> 777 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 1 554 mg	<u>1.– 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15,</u> <u>22:</u> 2 x 400 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 4 x 400 mg	19,0	60 x 400 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	<u>1.– 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15,</u> <u>22:</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 28 mg <u>Tag 8, 15, 22:</u> 40 mg	<u>1.– 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15,</u> <u>22:</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1</u> 28 mg <u>Tag 8, 15, 22:</u> 40 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52,0	19 x 8 mg + 19 x 20 mg + 33 x 40 mg
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	21,0	21 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53	53 x 20 mg
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23,0	23 x 1 800 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	29,0	29 x 40 mg
Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23,0	23 x 1 800 mg
Carfilzomib	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² = 38,2 mg <u>danach</u> 56 mg/m ² = 107 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 38,2 mg <u>danach</u> 107 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78,0	154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason	<u>Tag 1,2, 8, 9, 15, 16</u> 20 mg <u>Tag 22</u> 40 mg	<u>Tag 1,2, 8, 9, 15, 16</u> 20 mg <u>Tag 22</u> 40 mg	<u>Tag 1,2, 8, 9, 15, 16</u> 1 x 20 mg <u>Tag 22</u> 1 x 40 mg	68,0	57 x 20 mg + 11 x 40 mg
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23,0	23 x 1 800 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	29,0	29 x 40 mg
Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason					
Isatuximab	10 mg/ kg = 777 mg	777 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28,0	28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Carfilzomib	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² = 38,2 mg <u>danach</u> 56 mg/m ² = 107 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 38,2 mg <u>danach</u> 107 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78,0	154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason p.o.	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	25,0	25 x 20 mg
Dexamethason i.v.	20 mg	20 mg	5 x 4 mg	79,0	395 x 4 mg
Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Isatuximab	10 mg/ kg = 777 mg	777 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28,0	28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52,0 x 40 mg
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage)					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	243,6	243,6 x 4mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	50,8	50,8 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	101,6	101,6 x 20 mg
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage)					
Ixazomib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	39,0	39 x 4 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Panobinostat	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	48 – 96	48 x 20 mg – 96 x 20 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32 – 48	32 x 2,5 mg – 48 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	64 – 96	64 x 20 mg – 96 x 20 mg
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 20 mg/m ² = 38,2 mg <u>danach</u> 56 mg/m ² = 107 mg	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 38,2 mg <u>danach</u> 107 mg	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78,0	154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104,0	104 x 20 mg
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage)					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage)					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	84,0	84 x 40 mg
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage)					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	30 mg/m ² = 57,3 mg	57,3 mg	1 x 20 mg + 1 x 50 mg	8	8 x 20 mg + 8 x 50 mg
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage)					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	16 – 32	16 x 2,5 mg – 32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32 – 64	32 x 20 mg – 64 x 20 mg
Daratumumab Monotherapie (kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage)					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23,0	23 x 1 800 mg
Cyclophosphamid als Monotherapie (kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage)					
Cyclophosphamid	120 mg/m ² – 240 mg/m ² = 229,2 mg – 458,4 mg	229,2 mg – 458,4 mg	1 x 500 mg	365,0	365 x 500 mg
	400 mg/m ² – 600 mg/m ² = 764 mg – 1 146 mg	764 mg – 1 146 mg	1 x 1 000 mg – 1 x 1 000 mg + 1 x 200 mg	73,0 – 182,5	73 x 1 000 mg – 182,5 x 1 000 mg + 182,5 x 200 mg
	800 mg/m ² – 1 600 mg/m ² = 1 528 mg – 3 506 mg	1 528 mg – 3 506 mg	2 x 1 000 mg – 4 x 1 000 mg	13,0 - 17,4	26 x 1 000 mg – 69,6 x 1 000 mg
Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason (kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage)					
Keine Angabe möglich					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Melphalan als Monotherapie (kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage)					
Melphalan	0,4 mg/kg = 31,1 mg	31,1 mg	1 x 50 mg	13,0	13 x 50 mg
Melphalan in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage)					
Melphalan	15 mg/m ² = 28,7 mg	28,7 mg	1 x 50 mg	8,7 – 13,0	8,7 x 50 mg – 13 x 50 mg
Prednison	2 mg/kg = 155,4 mg	155,4 mg	3 x 50 mg + 1 x 5 mg	34,8 – 52,0	104,4 x 50 mg + 34,8 x 5 mg – 156 x 50 mg + 52 x 5 mg
Prednisolon	2 mg/kg = 155,4 mg	155,4 mg	3 x 50 mg + 1 x 5 mg	34,8 – 52,0	104,4 x 50 mg + 34,8 x 5 mg – 156 x 50 mg + 52 x 5 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese gegebenenfalls nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Linvoseltamab 5 mg	1 IFK	258,05 €	1,77 €	13,66 €	242,62 €
Linvoseltamab 200 mg	1 IFK	9 625,47 €	1,77 €	546,42 €	9 077,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIF	197,03 €	1,77 €	10,28 €	184,98 €
Carfilzomib 30 mg	1 PIF	568,43 €	1,77 €	30,84 €	535,82 €
Carfilzomib 60 mg	1 PIF	1 125,54 €	1,77 €	61,69 €	1 062,08 €
Cyclophosphamid 200 mg	10 PIJ	70,83 €	1,77 €	3,29 €	65,77 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	85,98 €	1,77 €	9,45 €	74,76 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	145,55 €	1,77 €	7,43 €	136,35 €
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 809,87 €	1,77 €	0,00 €	5 808,10 €
Dexamethason 4 mg ⁹	10 ILO	16,92 €	1,77 €	0,44 €	14,71 €
Dexamethason 8 mg ⁹	100 TAB	123,41 €	1,77 €	8,87 €	112,77 €
Dexamethason 20 mg ⁹	10 TAB	32,42 €	1,77 €	0,00 €	30,65 €
Dexamethason 20 mg ⁹	20 TAB	54,09 €	1,77 €	0,00 €	52,32 €
Dexamethason 20 mg ⁹	50 TAB	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €
Dexamethason 40 mg ⁹	50 TAB	188,03 €	1,77 €	0,00 €	186,26 €
Doxorubicin PEG-liposomal 20 mg	1 IFK	721,49 €	1,77 €	89,87 €	629,85 €
Doxorubicin PEG-liposomal 50 mg	1 IFK	1 778,90 €	1,77 €	224,69 €	1 552,44 €
Elotuzumab 400 mg	1 PIK	1 557,91 €	1,77 €	85,68 €	1 470,46 €
Isatuximab 100 mg	1 IFK	333,96 €	1,77 €	17,86 €	314,33 €
Isatuximab 500 mg	1 IFK	1 621,58 €	1,77 €	89,32 €	1 530,49 €
Ixazomib 4 mg	3 HKP	6 431,30 €	1,77 €	364,00 €	6 065,53 €

⁹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Lenalidomid 25 mg ⁹	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Melphalan 50 mg	1 TRS	50,49 €	1,77 €	2,17 €	46,55 €
Panobinostat 20 mg ⁹	6 HKP	4 656,41 €	1,77 €	262,64 €	4 392,00 €
Pomalidomid 4 mg	21 HKP	2 373,67 €	1,77 €	302,33 €	2 069,57 €
Prednisolon 5 mg ⁹	100 TAB	15,43 €	1,77 €	0,33 €	13,33 €
Prednisolon 50 mg ⁹	50 TAB	31,44 €	1,77 €	1,59 €	28,08 €
Prednison 5 mg ⁹	100 TAB	16,74 €	1,77 €	0,43 €	14,54 €
Prednison 50 mg ⁹	50 TAB	68,06 €	1,77 €	4,49 €	61,80 €

Abkürzungen:
HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel

Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2026

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bei einer Therapie mit Daratumumab, Lenalidomid und Pomalidomid sind die Patientinnen und Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹⁰. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden in Vertrieb befindliche Packungen mit dem Stand der Lauer-Steuer vom 15. September 2025 sowie Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem Stand des 3. Quartals 2025 des einheitlichen

¹⁰ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

Bewertungsmaßstabes (EBM 2025/Q3) zugrunde gelegt.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason							
Prämedikation							
Dexamethason 40 mg, p.o.9	50 TAB x 40 mg	188,03 €	1,77 €	0,00 €	186,26 €	23,0	85,68 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o.9·11	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	23,0	3,62 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		6,92 €
Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	23,0	161,46 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason							
Prämedikation							
Dexamethason 20 mg, p.o.9	50 TAB x 20 mg	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €	21,0	49,19 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg,9,11 p.o.	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	21,0	3,31 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		6,32 €
Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	21,0	147,42 €
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason							
Prämedikation							
Dexamethason 40 mg, p.o.	50 TAB x 40 mg	188,03 €	1,77 €	0,00 €	186,26 €	23,0	85,68 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o.9·11	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	23,0	3,62 €
		3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		6,92 €

¹¹ Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1 000 mg zurückgegriffen.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten Patient/Jahr
	10 TAB x 1 000 mg						
Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	23,0	161,46 €
Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason							
Dexamethason 20 mg, p.o.9	50 TAB x 20 mg	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €	21,0	49,19 €
Dexamethason 40 mg, p.o.9	50 TAB x 40 mg	188,03 €	1,77 €	0,00 €	186,26 €	2,0	7,45 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o.9·11	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	23,0	3,62 € – 6,92 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	23,0	161,46 €
Daratumumab Monotherapie							
Prämedikation							
Methylprednisolon 60 mg - 100 mg, i.v.	3 PLH x 32 mg	26,48 €	1,77 €	6,88 €	17,83 €	23,0	273,39 € – 546,79 €
Postmedikation							
Methylprednisolon 20 mg, p.o.9	100 TAB x 4 mg	29,35 €	1,77 €	1,43 €	26,15 €	46,0	42,91 €
	100 TAB x 16 mg	73,84 €	1,77 €	4,95 €	67,12 €		
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason							
Prämedikation in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason							
Dexamethason 8 mg, i.v.9	10 ILO x 8 mg	20,38 €	1,77 €	0,72 €	17,89 €	19,0	33,99 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	19,0	133,38 €
Famotidin 20 mg, p.o.9	100 FTA x 20 mg	20,18 €	1,77 €	0,70 €	17,71 €	19,0	3,36 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg, p.o.9·11	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	19,0	2,99 € – 5,72 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason							
Prämedikation in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason							

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten Patient/Jahr
Dexamethason 8 mg, i.v.9	10 ILO x 8 mg	20,38 €	1,77 €	0,72 €	17,89 €	30,0	53,67 €
Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	30,0	210,60 €
Famotidin 20 mg, p.o.9	100 TAB x 20 mg	20,18 €	1,77 €	0,70 €	17,71 €	30,0	5,31 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg, p.o.9·11	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	30,0	4,73 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		- 9,03 €
Daratumumab, Pomalidomid, Lenalidomid							
HBV-Screening							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten Patient/Jahr
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung; PLH = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum

beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine

ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein

anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Lynozyfic handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossier in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets

durchgeführt wurden und bei denen der Unternehmer Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer beträgt entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers < 5 Prozent (1,4%).

Im Dossier gibt der pharmazeutische Unternehmer zunächst an, dass der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an deutschen Prüfstellen 1,1% beträgt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht er einen korrigierten Anteil von 1,4 % ein. Der korrigierte Anteil beträgt weiterhin < 5%.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. März 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Mai 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 29. September 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Linvoseltamab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Oktober 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Linvoseltamab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 17. Dezember 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2026 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Februar 2026 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. März 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. März 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Februar 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Februar 2026 5. März 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. März 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. März 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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)

Linvoseltamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien,
Monotherapie)

Vom 19. März 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. März 2026 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Februar 2026 (BAnz AT 10.04.2026 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden in alphabetischer Reihenfolge Angaben zu dem Wirkstoff
Linvoseltamab wie folgt eingefügt:**

Linvoseltamab

Beschluss vom: 19. März 2026

In Kraft getreten am: 19. März 2026

BAnz AT 24.04.2026 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. April 2025):

Lynozytic 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. März 2026):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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 [kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage]
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage]
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Linvoseltamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiple Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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 [kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage]
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage]
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin [kommt nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]
- Daratumumab als Monotherapie [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]
- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Linvoseltamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem multiplem Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-127), sofern nicht anders indiziert.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

circa 150 bis 160 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

circa 1 100 bis 1 180 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Linozyfic (Wirkstoff: Linvoseltamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/linozyfic-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Linvoseltamab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen.

Die Patientenkarte soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms aufklären sowie erklären, wann sich die Patientinnen und Patienten bei Anzeichen und Symptomen dringend in ärztliche Behandlung begeben sollten. Darüber hinaus erinnert die Patientenkarte daran, dass Patientinnen und Patienten in der Nähe einer medizinischen Einrichtung bleiben und 48 Stunden nach Anwendung der Step-up-Dosen täglich auf Anzeichen und Symptome überwacht werden sollten.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Linvoseltamab	212 956,34 € – 279 220,49 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von	
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Carfilzomib	80 035,52 €
Lenalidomid	464,40 €
Dexamethason	193,71 €
Gesamt	80 693,63 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Elotuzumab	88 227,60 €
Lenalidomid	464,40 €
Dexamethason	186,05 €
Gesamt	88 878,05 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	284,80 € – 289,10 €
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	
Elotuzumab	88 227,60 €
Pomalidomid	26 904,41 €
Dexamethason	188,86 €
Gesamt	115 320,87 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	184,21 € – 186,94 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	
Daratumumab	121 970,10 €
Bortezomib	5 610,88 €
Dexamethason	147,76 €
Gesamt	127 728,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	210,41 € – 213,42 €
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Daratumumab	133 586,30 €
Lenalidomid	464,40 €
Dexamethason	108,03 €
Gesamt	134 158,73 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	261,25 € – 264,55 €
Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason	
Daratumumab	133 586,30 €
Carfilzomib	150 998,96 €
Dexamethason	174,49 €
Gesamt	284 759,75 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	232,21 € – 235,51 €
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	
Daratumumab	133 586,30 €
Pomalidomid	26 904,41 €
Dexamethason	108,03 €
Gesamt	160 598,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	261,25 € – 264,55 €
Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason	
Isatuximab	69 257,44 €
Carfilzomib	150 998,96 €
Dexamethason	639,61 €
Gesamt	220 896,01 €
Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	
Isatuximab	69 257,44 €
Pomalidomid	26 904,41 €
Dexamethason	193,71 €
Gesamt	96 355,56 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage]	
Pomalidomid	24 007,01 €
Bortezomib	8 907,27 €
Dexamethason	237,97 €
Gesamt	33 152,25 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage]	
Ixazomib	78 851,89 €
Lenalidomid	464,40 €
Dexamethason	193,71 €
Gesamt	79 510,00 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	
Carfilzomib	150 998,96 €
Dexamethason	243,59 €
Gesamt	151 242,55 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2026)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Linoseltamab					
Linoseltamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	25,3 – 32,6	2 530 € – 3 260 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	<u>1. - 12. Zyklus:</u> 6 <u>ab 13. Zyklus:</u> 4	76,0	7 600 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>1. - 2. Zyklus:</u> 4 <u>ab 3. Zyklus:</u> 2	30,0	3 000 €
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	100 €	<u>1. - 2. Zyklus:</u> 4	19,0	1 900 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	monoklonalen Antikörpern		<u>ab 3. Zyklus:</u> 1		
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	6	78,0	7 800 €
Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason					
Isatuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0	2 800 €
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	6	78,0	7 800 €
Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Isatuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0	2 800 €
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage]					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	<u>1. - 8. Zyklus:</u> 4	50,8	5 080 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	parenteralen Zubereitung		ab 9. Zyklus: 2		
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	6	78,0	7 800 €

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Linvoseltamab	212 956,34 € – 279 220,49 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von	
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Carfilzomib	80 035,52 €
Lenalidomid	464,40 €
Dexamethason	193,71 €
Gesamt	80 693,63 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Elotuzumab	88 227,60 €
Lenalidomid	464,40 €
Dexamethason	186,05 €
Gesamt	88 878,05 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	284,80 € – 289,10 €
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	
Elotuzumab	88 227,60 €
Pomalidomid	26 904,41 €
Dexamethason	188,86 €
Gesamt	115 320,87 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	184,21 € – 186,94 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	
Daratumumab	121 970,10 €
Bortezomib	5 610,88 €
Dexamethason	147,76 €
Gesamt	127 728,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	210,41 € – 213,42 €
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Daratumumab	133 586,30 €
Lenalidomid	464,40 €
Dexamethason	108,03 €
Gesamt	134 158,73 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	261,25 € – 264,55 €
Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason	
Daratumumab	133 586,30 €
Carfilzomib	150 998,96 €
Dexamethason	174,49 €
Gesamt	284 759,75 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	232,21 € – 235,51 €
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	
Daratumumab	133 586,30 €
Pomalidomid	26 904,41 €
Dexamethason	108,03 €
Gesamt	160 598,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	261,25 € – 264,55 €
Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason	
Isatuximab	69 257,44 €
Carfilzomib	150 998,96 €
Dexamethason	639,61 €
Gesamt	220 896,01 €
Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	
Isatuximab	69 257,44 €
Pomalidomid	26 904,41 €
Dexamethason	193,71 €
Gesamt	96 355,56 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
[kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage]	
Pomalidomid	24 007,01 €
Bortezomib	8 907,27 €
Dexamethason	237,97 €
Gesamt	33 152,25 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage]	
Ixazomib	78 851,89 €
Lenalidomid	464,40 €
Dexamethason	193,71 €
Gesamt	79 510,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	
Panobinostat	35 136,00 € – 70 272,00 €
Bortezomib	5 610,88 € – 8 416,32 €
Dexamethason	169,43 € – 234,22 €
Gesamt	40 916,31 € – 78 922,54 €
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	
Carfilzomib	150 998,96 €
Dexamethason	243,59 €
Gesamt	151 242,55 €
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]	
Pomalidomid	26 904,41 €
Dexamethason	193,71 €
Gesamt	27 098,12 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]	
Lenalidomid	464,40 €
Dexamethason	312,92 €
Gesamt	777,32 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin [kommt nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Bortezomib	5 610,88 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	17 458,32 €
Gesamt	23 069,20 €
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]	
Bortezomib	2 805,44 € – 5 610,88 €
Dexamethason	104,64 € – 169,43 €
Gesamt	2 910,08 € – 5 780,31 €
Daratumumab als Monotherapie [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]	
Daratumumab	133 586,30 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	326,79 € – 600,19 €
Cyclophosphamid als Monotherapie [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]	
Cyclophosphamid	590,85 € – 5 347,61 €
Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]	
Cyclophosphamid	Nicht bezifferbar
Dexamethason	Nicht bezifferbar
Gesamt	Nicht bezifferbar
Melphalan als Monotherapie [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]	
Melphalan	605,15 €
Melphalan in Kombination mit Prednisolon oder Prednison [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]	
Melphalan	404,99 € – 605,15 €
Prednison	134,10 € – 200,38 €
Gesamt	539,09 € – 805,53 €
Prednisolon	63,27 € – 94,54 €
Gesamt	468,26 € – 699,69 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2026)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Linvoseltamab					
Linvoseltamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	25,3 – 32,6	2 530 € – 3 260 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	<u>1. - 12.</u> Zyklus: 6 <u>ab 13.</u> Zyklus: 4	76,0	7 600 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>1. - 2.</u> Zyklus: 4 <u>ab 3.</u> Zyklus: 2	30,0	3 000 €
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>1. - 2.</u> Zyklus: 4 <u>ab 3.</u> Zyklus: 1	19,0	1 900 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	6	78,0	7 800 €
Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason					
Isatuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0	2 800 €
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	6	78,0	7 800 €
Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Isatuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0	2 800 €
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage]					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	<u>1. - 8. Zyklus:</u> 4 <u>ab 9. Zyklus:</u> 2	50,8	5 080 €
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	<u>1. - 8. Zyklus:</u> 4 <u>9. - 16. Zyklus:</u> 2	32 – 48	3 200 € – 4 800€
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason					

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	6	78,0	7 800 €
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin [kommt nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	8,0	800 €
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	16,0 – 32,0	1 600 € – 3 200 €
Cyclophosphamid als Monotherapie [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0 – 365,0	1 300 € – 36 500 €
Melphalan als Monotherapie [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]					
Melphalan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0	1 300 €
Melphalan in Kombination mit Prednisolon oder Prednison [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]					

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Melphalan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	8,7 – 13,0	870 € – 1 300 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper
- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.
- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper
- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

6. Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Linvoseltamab handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer beträgt < 5 Prozent.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. März 2026 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. März 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 24.04.2026 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. September 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Linvoseltamab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Linvoseltamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien, Monotherapie) - Gemeinsamer Bun



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Linvoseltamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien, Monotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Linvoseltamab
- **Handelsname:** Lynozyfic
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiples Myelom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Regeneron GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-10-01-D-1245

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2026
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2026
- **Verfahrenstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 774,00 kB)

Modul 2

(PDF 485,30 kB)

Modul 3

(PDF 2,24 MB)

Modul 4

(PDF 11,54 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 5,92 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,64 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Linvoseltamab (Lynozytic)

Lynozytic 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 eine monoklonaler Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Linvoseltamab als Monotherapie: 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 Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind]
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind]
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Linvoseltamab als Monotherapie: 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 Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind]
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind]
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason [nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind]
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason [nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind]
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin [nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind]
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason [nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind]
- Daratumumab Monotherapie [nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-therapie nicht geeignet sind]
- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason [nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-therapie nicht geeignet sind]
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison [nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-therapie nicht geeignet sind]

Stand der Information: Mai 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 982,74 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 247,66 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellanahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2026
 - Mündliche Anhörung: 09.02.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.02.2026 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2026** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Linvoseltamab - 2025-10-01-D-1245*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 09.02.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.02.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Linvoseltamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien, Monotherapie) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Februar 2026 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Linvoseltamab**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Regeneron GmbH	22.01.2026
Amgen GmbH	21.01.2026
Oncopeptides AB	22.01.2026
Johnson & Johnson	22.01.2026
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	22.01.2026
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.01.2026
AstraZeneca GmbH	23.01.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2026
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom; GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group	25.01.2026

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Regeneron GmbH						
Frau Briswalter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Rüb	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Ritter	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Flach	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Amgen GmbH						
Frau Dr. Flossmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Siegmeier	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Oncopeptides AB						
Frau Sager	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Singer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Johnson & Johnson						
Frau Smakula	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Brand-Weiner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Wellmann-Pichler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Zader	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Pedretti	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau MacDonald	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AstraZeneca GmbH						
Frau von Salisch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Glinzer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Herden	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO; DSMM; GMMG						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Prof. Dr. Weisel	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Einsele	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Raab	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Regeneron GmbH

Datum	22. Januar 2026
Stellungnahme zu	Linvoseltamab (Lynozytic®), Multiples Myelom nach mindestens 3 Vortherapien 2025-10-01-D-1245
Stellungnahme von	<i>Regeneron GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 2. Januar 2026 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG für das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Linvoseltamab (Multiples Myelom nach min. 3 Vortherapien) auf der Website des G-BA unter der Vorgangsnummer 2025-10-01-D-1245 veröffentlicht.</p> <p>Die Regeneron GmbH (im Folgenden: Regeneron) als verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer für das Inverkehrbringen sowie das Nutzendossier von Linvoseltamab (Lynozytic®) möchte im Folgenden zur genannten Nutzenbewertung Stellung nehmen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Stellungnahme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)</p> <p>Linvoseltamab (Lynozytic®) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom (r/r MM), die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter ein Proteasom-Inhibitor (PI), ein Immunmodulator (IMiD) und ein monoklonaler Anti-CD38-Antikörper (Anti-CD38-mAb), und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung durch das IQWiG unterschied die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im Anwendungsgebiet von Linvoseltamab zwei distinkte Teilpopulationen. Für diese galt jeweils folgende zVT:</p> <p><u>zVT für Teilpopulation 1):</u> „<i>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Linvoseltamab als Monotherapie:</p> <p>Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“:</i></p> <p><i>„eine individualisierte Therapie unter Auswahl von:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> • <i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> • <i>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i> • <i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i> • <i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> • <i>Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i> • <i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i> • <i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i> • <i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i> • <i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär ist]</i> • <i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär ist]</i> • <i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i> 	<ul style="list-style-type: none"> – 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 [kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage] – Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage] – Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben;</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien.“</i></p> <p>zVT für Teilpopulation 2): „<i>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiple 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“:</i></p> <p><i>„eine individualisierte Therapie unter Auswahl von:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> • <i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> • <i>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i> • <i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i> • <i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> • <i>Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i> • <i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i> • <i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i> • <i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i> 	<p><u>Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Linvoseltamab als Monotherapie:</p> <p>Eine individualisierte Therapie 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 [kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage]

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär ist]</i> • <i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär ist]</i> • <i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i> • <i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i> • <i>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]</i> • <i>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]</i> • <i>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]</i> • <i>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]</i> • <i>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]</i> • <i>Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten, deren Tumor</i> 	<ul style="list-style-type: none"> – Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage] – Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason – Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason – Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Bortezomib in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Daratumumab Monotherapie [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>mindestens 3-fach refraktär ist und für die eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind]</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>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]</i> <p><i>unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien.“</i></p> <p>Die vom G-BA festgelegte zVT bildet aus Sicht von Regeneron den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet des r/r MM unvollständig ab. Es wurden in der medikamentösen Behandlung dreifach exponierter Patienten mit r/r MM innerhalb der letzten 2 Jahre erhebliche Fortschritte erzielt und der Versorgungsalltag um wirksame und zielgerichtete Therapieoptionen ergänzt.</p> <p>Aus Sicht von Regeneron müssen daher die folgenden, bereits in der Versorgung etablierten bispezifischen Antikörper und CAR-T-Zelltherapien zwingend ein Bestandteil der zVT für beide Teilpopulationen sein:</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage] <p>[...]</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt keine schriftliche Äußerung der Fachgesellschaften vor.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits drei oder mindestens vier Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und</p>

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

Der G-BA berücksichtigt diese Therapieoptionen in seiner Herleitung der zVT nicht und begründet dies damit, dass es sich um relativ neue Behandlungsoptionen beim r/r MM handelt und keine starke Empfehlung für den Einsatz von CAR-T-Zelltherapien in der deutschen S3-Leitlinie vorliegt bzw. zu Ciltacabtagen autoleucel sowie den bispezifischen Antikörpern keine Empfehlungen vorliegen [1]. Da der G-BA sich in seiner Herleitung der zVT primär auf die deutsche S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie der AWMF aus dem Jahr 2022 bezieht [1], ist diese Position nachvollziehbar, da zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinie lediglich Idecabtagen vicleucel verfügbar war. Aktuell besteht jedoch eine zeitliche Diskrepanz zwischen den Empfehlungen der S3-Leitlinie und dem tatsächlichen Versorgungsalltag in der Behandlung des r/r MM.

So empfehlen die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) aus dem Jahr 2024 [2], des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [3] mit Stand 2026 – sowie die aktuelle internationale Leitlinie der European Hematology Association (EHA) aus dem Jahr 2025 [4] für die Behandlung von dreifach exponierten Patienten mit r/r MM den Einsatz von zielgerichteten Immuntherapien. Zu diesem Zweck werden die gegen BCMA gerichteten CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel (aktuell nicht auf dem deutschen Markt verfügbar) und Ciltacabtagen autoleucel sowie die bispezifischen Antikörper Teclistamab, Talquetamab und Elranatamab genannt [2-4]. Die aktuelle evidenzbasierte Leitlinie der EHA empfiehlt für die Behandlung dreifach exponierter Patienten mit dreifach refraktärer Erkrankung ab der 3. oder 4. Therapielinie die Behandlung mit Ciltacabtagen autoleucel oder Idecabtagen vicleucel sowie ab der

internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine individualisierte Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie die Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.

Ein Kriterium der individualisierten Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Bei einer Progression der Erkrankung unter der jeweiligen vorherigen Therapie beziehungsweise einer Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen vorherigen Therapie von weniger als 12 Monaten kommt diese gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im weiteren Behandlungsverlauf nicht erneut in Betracht. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, bei denen mit einer bestimmten vorherigen Therapie ein Ansprechen in Form einer kompletten Remission (CR), eines sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) und eines partiellen Ansprechens (PR) von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Therapie erzielt werden konnte, diese Therapie unter Verwendung der konkreten Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen im weiteren Behandlungsverlauf erneut eine geeignete Behandlungsoption darstellen.

Die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie differenzieren zwischen der Therapiesituation des ersten bis dritten Rezidivs und ab dem vierten Rezidiv. Dies wird mit dem sehr heterogenen Patientenkollektiv in den fortgeschrittenen Therapielinien begründet, für welche die in den früheren Therapielinien eingesetzten Substanzen zunehmend nicht mehr in Betracht kommen und damit einhergehend eine verschlechterte Prognose vorliegt. Dementsprechend wird im vorliegenden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5. Therapielinie mit Teclistamab, Elranatamab, <u>Linvoseltamab</u>, Talquetamab oder der Kombination aus Belantamab mafodotin, Pomalidomid und Dexamethason [4]. Zudem werden die bispezifischen Antikörper Talquetamab, Linvoseltamab, Elranatamab und Teclistamab auch für Patienten mit dreifach refraktärer Erkrankung empfohlen, die refraktär gegenüber einer CAR-T-Zelltherapie oder einem BCMA-gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat ist [4].</p> <p>Die Leitlinienempfehlungen stimmen mit den Aussagen medizinischer Experten im Anwendungsgebiet überein, wie den Wortprotokollen zur mündlichen Anhörung der Nutzenbewertungsverfahren zu Ciltacabtagen autoleucel und Teclistamab zu entnehmen ist; BCMA-gerichtete CAR-T-Zelltherapien stellen aus Sicht der klinischen Experten die Therapie der ersten Wahl in der Behandlung von stark vortherapierten, dreifach exponierten Patienten mit r/r MM dar [5, 6]. Die bispezifischen Antikörper werden als hochwirksame Erweiterung der Therapieoptionen für Patienten mit r/r MM gesehen, da sie – anders als die CAR-T-Zelltherapie – sofort verfügbar sind und keine Überbrückungstherapie erfordern [6].</p> <p>Die zielgerichteten CAR-T-Zelltherapien sowie die bispezifischen Antikörper gehören somit eindeutig zum Versorgungsalltag und stellen für dreifach exponierte Patienten mit r/r MM hochwirksame und zweckmäßige Behandlungsoptionen dar. Sie nehmen einen bedeutenden Stellenwert in der patientenindividuellen Therapie ein und sind damit Teil der zVT im Anwendungsgebiet von Linvoseltamab für beide vom G-BA festgelegte Teilpopulationen. Auch der G-BA selbst nennt in den tragenden Gründen zum Beschluss über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) für den Wirkstoff Talquetamab, dessen Anwendungsgebiet dem von Linvoseltamab</p>	<p>Anwendungsgebiet des rezidierten/refraktären multiplen Myeloms trotz der Überlappung bestimmter Therapieoptionen eine Unterscheidung zwei distinkter Patientenpopulationen in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien als sachgerecht erachtet.</p> <p>c) <u>Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiple Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Bezüglich der rezidierten/refraktären Erkrankungssituation nach drei Vortherapien geht aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden können. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass zwar Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien einen therapeutischen Nutzen aufweisen, dem jedoch eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind.</p> <p>Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Therapien und vorzugsweise alle zugelassenen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>entspricht, die CAR-T-Zelltherapien (Idecabtagen vicleucel, Ciltacabtagen autoleucel) sowie die bispezifischen Antikörper (Teclistamab, Elranatamab) als Komparatoren für die AbD von Talquetamab [7].</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Linvoseltamab umfasst ein stark vorbehandeltes und heterogenes Patientenkollektiv, für das kein einheitlicher Therapiealgorithmus existiert. So können Patienten, deren Erkrankung einen langjährigen und spät rezidivierenden Verlauf zeigt, andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, während andere Patienten bereits bei der Erstdiagnose mit neuen Triplet- oder Quadruplet-Therapien behandelt wurden [2].</p> <p>Dementsprechend erfolgt die Behandlung des r/r MM patientenindividuell unter Berücksichtigung von krankheits-, patienten- und therapiespezifischen Faktoren. Insbesondere die in den vorherigen Therapielinien eingesetzten Substanzklassen sowie deren Kombinationen und die Art und Dauer des Ansprechens auf die vorherigen Therapien, spielen eine wesentliche Rolle bei der Therapieauswahl [1-4].</p> <p>Für Patienten, die noch nicht alle therapeutischen Optionen ausgeschöpft haben, können moderne Triplet-Therapien sowie Quadruplet-Therapien infrage kommen und sind somit Teil der zVT im Anwendungsgebiet von Linvoseltamab. Zweifachkombinationen, wie sie vom G-BA als Teil der zVT für die Teilpopulation 2) benannt wurden, spielen hingegen laut Einschätzung klinischer Experten für die Behandlung von dreifach exponierten Patienten mit r/r MM überwiegend keine Rolle mehr [6]. Mit Ausnahme der Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason, zeigten Kombinationen aus nur 2 Wirkstoffen in mehreren randomisierten Studien und Meta-Analysen zudem eine deutliche Unterlegenheit</p>	<p>Triplett-Therapien mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid in Betracht. In Bezug auf die einzelnen Therapieoptionen ergeben sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die im Folgenden für die jeweiligen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen angeführten Einschränkungen:</p> <p>Die Therapieoptionen Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVD) und Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd) sind auf Patientinnen und Patienten mit einer konkreten Refraktärität auf die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingeschränkt. Die Eignung der Patientinnen und Patienten für den Einsatz von PVD und IRd im Rahmen der individualisierten Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen.</p> <p>Neben den Triplett-Therapien wird auch die Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der individualisierten Therapie bestimmt. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 in der Nutzenbewertung für Erwachsene nach mindestens einer Vortherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt.</p> <p>Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl der 12 im Beschluss genannten Wirkstoffkombinationen unter Berücksichtigung der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gegenüber den verfügbaren Triplet-Therapien [8]. Entsprechend findet sich in der aktuellen deutschen Leitlinie der DGHO (2024) sowie in der Leitlinie der EHA (2025) auch keine Empfehlung für Zweifachkombinationen im Algorithmus der Therapieempfehlungen zur Behandlung im Rezidiv oder bei Refraktärität [2, 4]. Die einzige Ausnahme bildet hier die Kombination aus Selinexor und Dexamethason, die für Patienten mit sehr späten Rezidiven, die bereits alle weiteren Therapieoptionen ausgeschöpft haben, als Möglichkeit genannt wird. Auch klassische Zytostatika, insbesondere als Monotherapie, kommen nicht regelhaft in der Versorgung zum Einsatz und können nicht als zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet betrachtet werden. Damit übereinstimmend werden in der aktuellen Leitlinie der EHA klassische Zytostatika nicht als Therapieoption für Patienten mit r/r MM genannt [4]. Aus Sicht von Regeneron ist von den vom G-BA genannten zusätzlichen Therapieoptionen in der zVT für die Teilpopulation 2) folglich kein relevanter Nutzen zu erwarten. Sie können lediglich für einzelne Patienten von Bedeutung sein, insbesondere dann, wenn diese Patienten keine zielgerichtete Immuntherapie – wie Linvoseltamab – oder moderne Triplet-Therapien erhalten können [9].</p> <p>Die vom G-BA bei der Herleitung der zVT herangezogene deutsche S3-Leitlinie unterscheidet zwischen der Therapiesituation vom ersten bis zum 3. Rezidiv und der Situation ab dem 4. Rezidiv [1]. Damit trägt sie der besonderen Behandlungssituation in späteren Therapielinien des r/r MM Rechnung, in der zuvor eingesetzte Substanzen für viele Patienten nicht mehr zur Verfügung stehen und sich die Prognose entsprechend verschlechtert. Durch die Einführung moderner zielgerichteter Immuntherapien wie Ciltacabtagen autoleucel, Idecabtagen vicleucel, Teclistamab, Talquetamab, Elranatamab und</p>	<p>in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien bestimmt.</p> <p>Zu zugelassenen Wirkstoffen, die bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der individualisierten Therapie bestimmt worden sind:</p> <p>Die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel sind für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach mindestens drei Vortherapien zugelassen.</p> <p>Sowohl für Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) als auch für Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand des vorgelegten indirekten Vergleichs für beide Therapieoptionen keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte. Bei Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 19. September 2024) wurde für Patientinnen und Patienten, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben, gegenüber einer individualisierten Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd kein Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Der Wirkstoff Selinexor ist für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie in Kombination mit Bortezomib</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Linvoseltamab stehen für dreifach exponierte Patienten in späteren Therapielinien zum ersten Mal hochwirksame und gut verträgliche Therapien zur Verfügung. Die Therapieentscheidung kann sich nun an den vorherigen Therapien orientieren und die Anzahl der vorherigen Therapielinien verliert zunehmend an Bedeutung.</p> <p>Dementsprechend ersetzt die aktuelle Leitlinie der DGHO bereits die strikte Aufteilung nach Therapielinien durch eine inhaltliche Ordnung. Diese berücksichtigt insbesondere die Refraktärität gegenüber Lenalidomid sowie die vorangegangene Exposition gegenüber einem PI oder einem Anti-CD38-mAb als entscheidende Kriterien für die weitere Therapiewahl [2]. Auch die aktuellen Empfehlungen der NCCN-Leitlinien und der EHA-Leitlinien orientieren sich vermehrt an der Art der vorherigen Therapie bzw. der zuvor eingesetzten Substanzklasse und dem bisherigen Therapieverlauf [3, 4].</p> <p>Regeneron möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, dass die vom G-BA vorgenommene Unterscheidung zweier Patientengruppen anhand der Anzahl der Vortherapien vor dem Hintergrund der Empfehlungen der S3-Leitlinie grundsätzlich nachvollziehbar ist. Wie dargelegt, spiegelt diese Aufteilung jedoch nicht mehr den aktuellen Behandlungsstandard in der klinischen Versorgung des r/r MM wider. Es ist daher anzunehmen, dass die vom G-BA vorgenommene Aufteilung der Patientenpopulation für Linvoseltamab zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht mehr dem aktuellen Stand in der Versorgung entspricht. Da die zusätzlich genannten Therapieoptionen in Teilpopulation 2) ohnehin nur einen vernachlässigbaren Anteil in der klinischen Versorgung ausmachen, lassen sich die Patientenpopulationen 1) und 2) faktisch als eine Gesamtpopulation betrachten. Dafür spricht auch, dass in den tragenden Gründen zum Beschluss über die Forderung einer AbD für den Wirkstoff</p>	<p>und Dexamethason zugelassen. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p> <p>Melphalanflufenamid ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei Vortherapien. Für Melphalanflufenamid hat der G-BA mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Teclistamab ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei vorherigen Therapien. Mit Beschluss vom 15. Februar 2024 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Teclistamab nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die die Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Talquetamab ist eine weitere Therapieoption für die Behandlung von Personen nach mindestens drei Vortherapien. Im Rahmen einer Nutzenbewertung für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurde mit Beschluss des G-BA vom 7. März 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Talquetamab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Der Wirkstoff Elranatamab ist für die Therapiesituation nach mindestens drei Vortherapien zugelassen. Für diese Monotherapie wurde mit Beschluss vom 4. Juli 2024 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Talquetamab, eine relevante Überlappung der empfohlenen Therapieoptionen für Patienten mit genau 3 Vortherapien im Vergleich zu Patienten mit mindestens 4 Vortherapien festgestellt wurde. Daraufhin wurde der pharmazeutische Unternehmer dazu angehalten, die AbD und die Auswertung vergleichender Daten für die Gesamtpopulation durchzuführen [10]. Darüber hinaus führt der G-BA in den tragenden Gründen zum Beschluss zur Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel nach mindestens 2 Vortherapien aus, dass die Unterschiede zwischen den analysierten Teilpopulationen (Patienten mit 2 oder 3 Vortherapien vs. Patienten mit 4 Vortherapien) nicht hinreichend seien, um eine differenzierte Datenauswertung zu rechtfertigen. Daher wurde in dem zugehörigen Verfahren die Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung herangezogen [11]. Diese beiden jüngsten Entscheidungen des G-BA stützen die Ansicht, dass auch die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet von Linvoseltamab als Gesamtpopulation betrachtet werden kann und sollte.</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich die Behandlung des r/r MM in den vergangenen Jahren grundlegend verändert hat. CAR-T-Zelltherapien und bispezifische Antikörper sind inzwischen fester Bestandteil der klinischen Versorgung von dreifach exponierten Patienten mit r/rMM und stellen keine neuen Therapieoptionen, sondern einen etablierten Behandlungsstandard dar. Sie sind aus der Versorgungsrealität nicht mehr wegzudenken und prägen die Therapieentscheidung in dieser Patientengruppe maßgeblich. Vor diesem Hintergrund sind Ciltacabtagen autoleucel, Idecabtagen vicleucel, Teclistamab, Talquetamab und Elranatamab zwingend als Bestandteil der zVT im Anwendungsgebiet von Linvoseltamab zu berücksichtigen.</p>	<p>Eine Monotherapie mit Bortezomib wird aufgrund der bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesenen Unterlegenheit in relevanten Leitlinien nicht mehr als Therapieoption empfohlen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Der Einsatz von älteren Chemotherapeutika, wie zum Beispiel Doxorubicin-Monotherapie hat laut S3 Leitlinie eine nachgeordnete Bedeutung und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>d) <u>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiple Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Auch für Patientinnen und Patienten nach mindesten vier Vortherapien sollte entsprechend der S3-Leitlinie zunächst geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.</p> <p>Darüber hinaus wird von der S3-Leitlinie auch auf Dublett-Therapien, klassische Zytostatika, bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien verwiesen.</p> <p>Zunächst kommen daher sämtliche für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach drei Vortherapien geeignete Therapieoptionen auch für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien in Betracht (siehe Patientengruppe</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a). Zudem sind individualisierte Kriterien auch hier maßgeblich für die Therapieentscheidung, weshalb eine individualisierte Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist. Zusätzlich zu den in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien ist für die in der vorliegenden Patientenpopulation umfangreich vorbehandelten Patientinnen und Patienten auch der Allgemeinzustand ein weiteres relevantes Kriterium für die Auswahl der individualisierten Therapie.</p> <p>Zusätzlich zu den für Patientengruppe a) genannten Behandlungsoptionen werden die im folgenden genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie erachtet:</p> <p>Für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, kommen auch Zweifachkombinationen in Betracht.</p> <p>Für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind, stellen darüber hinaus auch Daratumumab, Cyclophosphamid sowie Melphalan, jeweils als Monotherapie, sowie Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon geeignete Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie dar. Die Nicht-Eignung für eine Triplett- bzw. Dublett-Therapie sollte anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet sein.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Wirkstoffkombination Selinexor in Kombination mit Dexamethason wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Selinexor in Kombination mit Dexamethason wird daher nicht als ein geeigneter Komparator im Rahmen einer individualisierten Therapie erachtet.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien wird davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt wird. Eine Best-Supportive-Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl der obenstehend genannten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen und 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 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitt I 3.1 S. I.24	<p>Stellungnahme zur Patientenrelevanz des Endpunkts Tumoransprechen</p> <p>Das IQWiG betrachtet den Endpunkt Tumoransprechen nicht als patientenrelevanten Endpunkt, wie aus dem folgenden Zitat hervorgeht:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Gemäß § 3 Abs. 1 und 2 des 5. Kapitels der Verfo des G BA ist eine „Verbesserung des Gesundheitszustands“ patientenrelevant. Zentral für die Beurteilung des Effekts der Linvoseltamab-Behandlung auf den Gesundheitszustand der Patienten war in der Studie LINKER-MM1 die Bewertung des Tumoransprechens.</p> <p>Ein zentrales Therapieziel in der Behandlung des (r/r) MM ist das Erreichen einer möglichst tiefen Remission und die langfristige Kontrolle der Erkrankung [1]. Das Therapieansprechen als Maß für den Therapieerfolg und für die Freiheit von Krankheitsanzeichen sowie als Voraussetzung für eine langfristige Freiheit von der mit aktiver Erkrankung verbundenen Krankheitslast ist somit für die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Lynozyfic mit dem Wirkstoff Linvoseltamab. Lynozyfic wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.</p> <p>Livoseltamab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen nach Anzahl der Vortherapien unterschieden.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben;</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten von essenzieller Bedeutung. Die Art und Tiefe des Ansprechens sowie die Dauer des Ansprechens sind wichtige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben der Patienten [12, 13]. So ist insbesondere das Erreichen eines mindestens vollständigen Ansprechens (<i>stringent/complete response, sCR/CR</i>) unmittelbar patientenrelevant, da es mit einer signifikant längeren Remissionsphase und damit einem insgesamt besseren Langzeitüberleben der Patienten korreliert [14, 15]. Darüber hinaus bedeutet das Erreichen und langfristige Aufrechterhalten eines sCR/CR für die Patienten eine Reduktion ihrer Tumorlast, die mit einer Linderung der myelombedingten Symptomatik und Verbesserung der Lebensqualität einhergehen kann [16]. Außerdem ist das Ansprechen maßgeblich für die weitere Therapieentscheidung; im vorliegenden Anwendungsgebiet wird ein fehlendes Therapieansprechen als Therapieversagen mit Erfordernis einer Behandlungsumstellung gewertet [1].</p> <p>Aus Sicht von Regeneron ist der Endpunkt Tumoransprechen daher unmittelbar patientenrelevant, da er bei Patienten mit r/r MM direkt mit einer effektiven Krankheitskontrolle, einer Reduktion krankheitsbedingter Symptome und einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands verbunden ist.</p> <p>In der Studie LINKER-MM1 profitierten Patienten mit r/r MM unter der Therapie mit Linvoseltamab von einer ausgeprägten und</p>	<p><u>Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen, darunter Triplet- und Duplett-Therapie mit den Wirkstoffen Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Elotuzumab, Daratumumab, Isatuximab, Lenalidomid, Pomalidomid, Dexamethason bestimmt. Die Therapieentscheidung wird 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.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen, darunter Mono-, Duplett- und Triplet-Therapien</p>

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anhaltenden Wirksamkeit. Nach einem medianen Follow-up von 14 Monaten wurde eine hohe objektive Gesamtansprechrate von 69,5 % erreicht, wobei 51,4 % der Patienten ein vollständiges Ansprechen oder besser erzielten. Die Wirksamkeit erwies sich als nachhaltig: Patienten, die mindestens ein teilweises Ansprechen erreichten, hatten zum aktuellen Datenschnitt der Studie im Median 29,4 Monate auf die Therapie angesprochen. Für Patienten, die ein vollständiges Ansprechen erreichten, war die mediane Ansprechdauer zum aktuellen Datenschnitt noch nicht erreicht. Zum aktuellen Datenschnitt war zudem das mediane progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht, was auf eine langfristige Krankheitskontrolle hinweist.</p> <p>Diese ausgeprägte Wirksamkeit spiegelt sich unmittelbar in patientenrelevanten Endpunkten wider. Das tiefe Tumoransprechen ging mit einer signifikanten Reduktion der Schmerzsymptomatik einher und zeigte sich in einer Verbesserung der myelomspezifischen Lebensqualität, insbesondere im Bereich der Zukunftsperspektiven. Der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten blieb unter der Behandlung mit Linvoseltamab nicht nur stabil, sondern zeigte wiederholt eine tendenzielle Verbesserung. Dies ist für stark vortherapierte Patienten mit r/rMM von besonderer Bedeutung, da diese häufig unter einer hohen Symptomlast sowie unter kumulativen Toxizitäten aus vorherigen Therapielinien leiden.</p>	<p>mit den Wirkstoffen Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Elotuzumab, Daratumumab, Isatuximab, Lenalidomid, Pomalidomid, Cyclophosphamid, Melphalan, Doxorubicin, Panobinostat, Dexamethason, Prednison oder Prednisolon bestimmt. Die Therapieentscheidung wird 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.</p> <p><u>Zu Patientengruppe a) und b):</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Linvoseltamab legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie LINKER-MM1 vor. Des Weiteren legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse nicht randomisierter Vergleiche zum einen unter Adjustierung mittels Propensity-Scores zum anderen mittels einer Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse vor.</p> <p>Die Studie LINKER-MM1 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. MAIC-Analysen mit Verwendung aggregierter Studiendaten werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet. Für den</p>

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch wenn die Studie LINKER-MM1 formal nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist, belegen die vorliegenden Ergebnisse, dass das Tumoransprechen unter Linvoseltamab mit einem spürbaren und langfristigen klinischen Nutzen für die Patienten verbunden ist. Der Endpunkt Tumoransprechen bildet damit aus Sicht von Regeneron einen zentralen und unmittelbar patientenrelevanten Wirksamkeitsparameter ab.</p>	<p>Vergleich mittels Propensity-Score-Adjustierung bestehen zahlreiche Unsicherheiten.</p> <p>Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Linvoseltamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, ist somit nicht belegt.</p>
<p>Abschnitt II 1.3.2 S. II.8 bis II.10</p>	<p>Stellungnahme zur Bewertung des IQWiG bezüglich der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Dossierbewertung aus, dass die auf Basis der Studie von Dhanasiri <i>et al.</i> [17] zur Herleitung der Teilpopulationen 1) und 2) verwendeten Anteilswerte mit Unsicherheiten behaftet und nicht geeignet seien. Gleichzeitig kommt das Institut unter Bezugnahme auf das Verfahren zu Elranatamab [18] zu dem Schluss, dass die im entsprechenden G-BA-Beschluss herangezogenen Patientenzahlen – trotz der benannten Unsicherheiten – weiterhin vorzuziehen seien.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p>

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dieser Einschätzung kann Regeneron nicht zustimmen. Wie im Dossier zu Linvoseltamab dargelegt, erfolgte die Herleitung der Anteilswerte für Patienten mit 3 beziehungsweise mindestens 4 Vortherapien im Verfahren zu Elranatamab aus Sicht von Regeneron nicht sachgerecht. Grundlage der Ableitung waren Anteilswerte aus der Zulassungsstudie für Elranatamab MagnetisMM-3 [19], die vom IQWiG zur Bestimmung der Patientenzahlen je Teilpopulation im Addendum zur Nutzenbewertung, auf die im Nutzendossier zu Elranatamab abgeleitete Anzahl der Patienten übertragen wurden [20].</p> <p>Das IQWiG weist selbst darauf hin, dass diese Anteilswerte mit Unsicherheiten behaftet sind und nur eingeschränkt auf den Versorgungskontext übertragbar sind. Aus Sicht von Regeneron ist die Übertragbarkeit <u>grundsätzlich</u> nicht gegeben.</p> <p>Die Studie MagnetisMM-3 umfasst eine stark selektierte Population von Patienten mit r/r MM, die zum Zeitpunkt der Studienteilnahme alle verfügbaren Therapieoptionen ausgeschöpft hatten. Diese Studienpopulation ist durch eine überdurchschnittlich hohe Anzahl an Vorbehandlungen mit einem relevanten Anteil an Patienten mit mindestens 4 Vortherapien gekennzeichnet [19].</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat anhand von zwei Herleitungsschritten die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnet. Dabei wurden als Ausgangsbasis die Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Elranatamab (Beschluss vom 4. Juli 2024) herangezogen und diese mit einer jährlichen Steigerungsrate von 0,80% aus dem Verfahren zu Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) multipliziert. Für die Ermittlung der Anteilswerte der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Teilpopulationen zieht der pharmazeutische Unternehmer die Studie von Dhanasiri et al.¹ heran.</p> <p>Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund folgender Aspekte mit Unsicherheiten behaftet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die auf dem Beschluss zum Verfahren zu Elranatamab basierende Patientenzahl wurde in der zugehörigen Dossierbewertung als unsicher bewertet. Diese Unsicherheit gilt entsprechend auch für die vorliegende Herleitung. Zudem bestehen Unsicherheiten zur Steigerungsrate aufgrund neu eingeführter Behandlungsoptionen.

¹ 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>.

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie im Dossier zu Linvoseltamab sowie in dieser Stellungnahme dargelegt, hat sich die Therapielandschaft im Anwendungsgebiet des r/r MM in den letzten 2 Jahren grundlegend verändert – insbesondere durch die Einführung zielgerichteter Immuntherapien wie CAR-T-Zelltherapien und bispezifische Antikörper. Diese hochwirksamen Therapien ermöglichen es Patienten eine tiefe und langfristige Remission bereits in früheren Therapielinien zu erreichen. Aktuelle Leitlinien empfehlen ihren Einsatz unmittelbar nach Dreifachexposition gegenüber Proteasominhibitoren, Immunmodulatoren und Anti-CD38-Antikörpern, in der Regel also in der 3. oder 4. Therapielinie [2-4].</p> <p>Somit werden in der klinischen Praxis die meisten Patienten Linvoseltamab voraussichtlich bereits in der 4. Therapielinie erhalten. Der Anteil der Patienten, die nach der 4. Linie noch für eine Therapie mit Linvoseltamab infrage kommen, ist somit in der Versorgung wahrscheinlich gering.</p> <p>Eine Übertragung der in MagnetisMM-3 beobachteten Anteilswerte auf die Versorgungssituation erscheint daher nicht sachgerecht.</p> <p>In die Zulassungsbegründende Studie für Elranatamab MagnetisMM-3 wurden dreifach exponierte Patienten mit r/r MM eingeschlossen, die gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Wirkstoff und einem monoklonalen CD38-</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Die aus der Studie von Dhanasiri et al. zur Ermittlung der Teilpopulationen 1 und 2 herangezogenen Anteile sind nicht geeignet. Folgende Aspekte deuten auf die Unsicherheit der Anteilswerte hin: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 pharmazeutische Unternehmer 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.

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Antikörper refraktär waren [19, 21]. Es handelt es sich um eine selektierte, stark vorbehandelte Studienpopulation, in der der Anteil von Patienten mit mindestens 4 vorangegangenen Therapielinien studienbedingt erhöht ist.</p> <p>Diese Studienpopulation bildet den Krankheits- und Therapieverlauf von Patienten mit r/r MM in der aktuellen klinischen Praxis nur eingeschränkt ab. Insbesondere wird der Anteil der Patienten, die unter Therapie in der 4. Linie versterben oder nach Krankheitsprogression keine weitere systemische Therapie erhalten, nicht adäquat berücksichtigt. Vor diesem Hintergrund ist die Übertragung der in MagnetisMM-3 beobachteten Anteilswerte auf die Versorgungssituation nicht sachgerecht.</p> <p>Aus den oben genannten Gründen ist auch die Studie LINKER-MM1 nicht geeignet, um den Anteil von Patienten mit r/r MM, mit 3 bzw. mindestens 4 vorherigen Therapielinien zu quantifizieren.</p> <p>Im Dossier für Linvoseltamab wurde eine orientierenden Literaturrecherche nach Quellen durchgeführt, die den Anteil der Patienten mit MM in späteren Linien berichten. Die identifizierte Studie von Dhanasiri <i>et al.</i> [17] enthält Angaben zum Anteil von Patienten, die nach Erreichen des dreifachen Expositionstatus eine, 2 oder 3 weitere aktive Anti-Myelom-Therapien erhielten sowie zu Patienten, die keine weitere aktive Therapie mehr bekamen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. <p>Mit dem Ziel einer konsistenten Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zieht der G-BA die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Elranatamab zugrunde gelegte Herleitung der Patientenzahlen heran (Beschluss vom 4. Juli 2024) und legt die entsprechenden Angaben zu den Patientenzahlen auch dem vorliegenden Beschluss zugrunde. Diese Herleitung wird im Vergleich zu den vorliegenden Angaben des pharmazeutischen Unternehmers, trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten, als eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation erachtet.</p>

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei insgesamt begrenzter Evidenzlage zu dieser Fragestellung, ist die Studie von Dhanasiri <i>et al.</i> eine der wenigen verfügbaren Datenquellen, die eine Annäherung an den Versorgungsalltag ermöglichen. Regeneron teilt die vom IQWiG hervorgehobenen methodischen Unsicherheiten, hält den gewählten Ansatz jedoch unter den gegebenen Datenrestriktionen für geeignet, die Versorgung möglichst realitätsnah abzubilden.</p> <p>So ergab die Querschnittsbefragung von 202 Hämatologen in der Studie, dass nach Erreichen des dreifachen Expositionsstatus der überwiegende Teil der Patienten lediglich eine weitere aktive Anti-Myelom-Therapie erhält: 55 % der Patienten erhalten eine weitere Therapie (Interquartilsabstand [IQR]: 30 %–75 %). Weitere 22 % (IQR: 11 %–33 %) erhalten 2 weitere Therapien und 4 % (IQR: 2 %–9 %) der Betroffenen erhalten 3 weitere Therapien nach der Dreifachexposition [17].</p> <p>Diese Ergebnisse wurden durch klinische Experten validiert, die den Anteil dreifach exponierter Patienten, die noch eine weitere Therapie erhalten, insbesondere bei gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1), auf etwa 60–70 % einschätzen.</p> <p>Wie auch das IQWiG anmerkt, sind die Interquartilsabstände relativ breit, sodass von einer größeren Streuung der Umfrageergebnisse auszugehen ist. Ungeachtet dieser Unsicherheiten lässt sich jedoch</p>	

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>konsistent ableiten, dass die Mehrheit (etwa 2/3) der dreifach exponierten Patienten lediglich eine weitere aktive Therapie erhält und somit in der 4. Therapielinie behandelt wird, während ein deutlich geringerer Anteil von Patienten (etwa 1/3) 2 oder 3 weitere Therapielinien erhält, d. h. auch noch in der 5. oder späteren Therapielinien eine aktive Anti-Myelom-Therapie erhält. Nach Aussage der klinischen Experten in der Studie ist dies unter anderem dadurch bedingt, dass ein relevanter Anteil der Patienten vor Beginn einer weiteren Therapielinie verstirbt [17]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass dreifach exponierte Patienten mit r/r MM im klinischen Alltag überwiegend in lediglich einer weiteren Therapielinie mit einer aktiven Anti-Myelom-Therapie behandelt werden.</p> <p>Für die Herleitung im Dossier wurden der Studie Dhanasiri <i>et al.</i> entnommenen Anteilswerte von ca. 2/3 und 1/3 auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Linvoseltamab von 1.260–1.351 GKV-Patienten übertragen. Daraus ergeben sich 840–901 Patienten in Teilpopulation 1) und 420–450 Patienten in Teilpopulation 2).</p> <p>Die Verteilung von etwa 2/3 zu 1/3 ergibt sich ebenfalls, wenn die in der Studie Dhanasiri <i>et al.</i> berichteten Anteile inklusive der IQR durch Multiplikation auf die GKV-Gesamtpopulation von 1.260–1.351 Patienten übertragen werden (vgl. Tabelle 1).</p>	

Tabelle 1: Berechnung der Spanne der GKV-Gesamtpopulation unter Anwendung der in Dhanasiri <i>et al.</i> berichteten Anteile			
Anzahl weiterer Anti-Myelom Therapien nach Dreifachexposition	Anteil (IQR) gemäß Dhanasiri et al.	Bezogen auf die GKV-Gesamtpopulation (untere Grenze: 1.260)	Bezogen auf die GKV-Gesamtpopulation (obere Grenze: 1.351)
1	55 % (30 %–75 %)	693 (378–945)	743 (405–1013)
Teilpopulation 1): 693–743 Patienten (IQR: 378–1.013 Patienten)			
2	22 % (11 %–33 %)	277 (139–446)	297 (149–446)
3	4 % (2 %–9 %)	50 (25–113)	54 (27–122)
Teilpopulation 2): 327–351 Patienten (IQR: 164–568 Patienten).			
<p>Diese Betrachtung bestätigt, dass der weitaus größere Anteil der Patienten der 4. Therapielinie zuzuordnen ist und ein wesentlich geringerer Anteil der Patienten späteren Therapielinien.</p> <p>Aus Sicht von Regeneron bilden die auf der systematischen Befragung klinischer Experten basierenden Anteile die Versorgungsrealität besser ab als die Verteilung in klinischen Studien, die für Patienten in späteren Linien selektieren. Die im Dossier für Linvoseltamab hergeleitete Anzahl von 840–901 GKV-Patienten in Teilpopulation 1) und 420–450 GKV-Patienten in Teilpopulation 2) ist somit den Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Elranatamab vorzuziehen.</p>			
Abschnitt II 3 S. II.24	Stellungnahme zum Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6): Das IQWiG stellt in seiner Bewertung eine Abweichung bei der Angabe der Anzahl der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im		Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Geltungsbereich des SGB V für die Phase 2 der Studie LINKER-MM1 zwischen Modul 3 und dem zugehörigen SAS-Auszug fest. Die folgende Tabelle 2 enthält die korrigierten Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in Phase 2 sowie die korrigierte Gesamtanzahl der Prüfungsteilnehmer aus Phase 1 und Phase 2 über alle Prüfstellen hinweg.</p> <p>Für die Ermittlung der Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen im Rahmen klinischer Prüfungen mit Linvoseltamab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist gemäß den Anforderungen der Modulvorlage die zulassungsbegründende Studie LINKER-MM1 relevant. Die Studie LINKER-MM1 umfasst in Studienphase 1 zwei Teile, von denen nur Teil 1 relevant ist, in dem Linvoseltamab in der zugelassenen Darreichungsform untersucht wurde, Teil 2, der nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt wurde, da Linvoseltamab in einer abweichenden Darreichungsform untersucht wurde, und der entsprechend nicht der Zulassungsbehörde übermittelt wurde, wird daher zur Ermittlung der Studienteilnehmer an deutschen Prüfstellen nicht herangezogen.</p> <p>Die Studienphase 2 der LINKER-MM1 umfasst drei Kohorten, von denen nur Kohorte 1 und Kohorte 2 relevant sind, da Linvoseltamab hier in der zugelassenen Darreichungsform untersucht wurde. In Kohorte 3 wird Linvoseltamab zurzeit in einer abweichenden</p>	<p><u>Zum Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V</u></p> <p>Bei dem Arzneimittel Lynozyfic handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.</p> <p>Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.</p> <p>Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossier in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Darüber hinaus sind</p>

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darreichungsform untersucht, zu der noch keine Daten vorliegen und die entsprechend im vorliegenden Kontext nicht relevant sind und auch nicht der Zulassungsbehörde übermittelt wurden.</p> <p>Da die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Linvoseltamab im Rahmen des Zulassungsprozesses auf Daten der Phase 1, Teil 1 und Phase 2, Kohorten 1 und 2 beruht, werden in Tabelle 2 nur die Patientenzahlen dieser relevanten Kohorten ausgewiesen. Gemäß den Angaben im Studienbericht zur LINKER-MM1 ist die Rekrutierung der hier relevanten Kohorten abgeschlossen. In anderen Kohorten läuft die Rekrutierung noch.</p>	<p>zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der Unternehmer Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist.</p> <p>Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer beträgt entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers < 5 Prozent (1,4%).</p> <p>Im Dossier gibt der pharmazeutische Unternehmer zunächst an, dass der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an deutschen Prüfstellen 1,1% beträgt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht er einen korrigierten Anteil von 1,4 % ein. Der korrigierte Anteil beträgt weiterhin < 5%.</p> <p>Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.</p>

Tabelle 2: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen des Dossiers zum Nutzenbewertungsverfahren D-1245 vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nu- m- mer	Studi- en- titel	Name des Studienre- gisters/der Studienerge- bnisdatenb- ank und Angabe der Zitate ^a	Sta- tus	Bei laufen- den Studie- n: Datum LPI/LPF V	Zulas- - sung- s- studi- e [ja/ nein]	Quell- e SAS- Aus- zug	Anza- hl der Prüf- ungs- teil- neh- mer über alle Prüf- stell- en	Anza- hl der Prüf- ungst- eil- neh- mer an deut- sche n Prüf- stelle n
1	R545 8- ONC- 1826 (LINK ER- MM1)	Clinicaltrials.gov : NCT037611 08 [22] EU-CTR : 2024- 511454-45- 00 [23]	lau- fen- d	- ^b	ja	[24]	Phase 1 (DL 1–9)	
							73	0
							Phase 2 (Kohorte 1 und 2)	
							209	4
Gesamt							282	4
In Prozent (%)								1,42 %

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="293 531 1099 770" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>a) Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)</p> <p>b) In Phase 1, Teil 1 und Phase 2 Kohorte 1 und Kohorte 2 war der Einschluss von Patienten zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 08.09.2023 abgeschlossen. In anderen Kohorten ist die Rekrutierung noch laufend.</p> <p>DL: Dosislevel; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; LPFV: Last patient first visit; LPI: Last patient in</p> </div> <p>Resultierende Anteile an Prüfungsteilnehmern an deutschen Prüfstellen:</p> <p>Wie in Tabelle 2 dargestellt, wurden in den relevanten Teilen der Studie LINKER-MM1 insgesamt 4 von 282 Studienteilnehmern an deutschen Prüfstellen eingeschlossen [24], entsprechend einem Anteil von 1,42 %.</p> <p>Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V liegt damit weiterhin unter 5 %, wie auch das IQWiG in seiner Bewertung feststellt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) (2022): Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL. [Zugriff: 22.01.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OL_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2024): Onkopedia-Leitlinien: Multiples Myelom. Stand: Oktober 2024. [Zugriff: 22.01.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2026): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. NCCN Evidence Blocks, Version 4.2026. [Zugriff: 09.01.2026]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma_blocks.pdf.
4. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos MV, Zweegman S, et al. (2025): EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*; 22(9):680–700.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel (D-919). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 26. Juni 2023 von 10:00 Uhr bis 11:07 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll –. [Zugriff: 22.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-924/2023-06-26_Wortprotokoll_Ciltacabtagene-autoleucel_D-919.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Teclistamab (D-978)- Stenografisches Wortprotokoll. [Zugriff: 22.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-989/2024-01-08_Wortprotokoll_Teclistamab_D-978.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Talquetamab (rezidiertes und refraktäres multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien). [Zugriff: 22.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6235/2023-10-19_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Talquetamab_2023-AbD-005.pdf.
8. Sun Z, Zheng F, Wu S, Liu Y, Guo H, Liu Y (2017): Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*; 113:249–55.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Melphalanflufenamid (D-868)- Stenografisches Wortprotokoll. [Zugriff: 22.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-989/2023-06-26_Wortprotokoll_Melphalanflufenamid_D-868.pdf.

[ba.de/downloads/91-1031-883/2023-02-06_Wortprotokoll_Melphalanflufenamid_D-868.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-883/2023-02-06_Wortprotokoll_Melphalanflufenamid_D-868.pdf).

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Talquetamab (rezidiviertes und refraktäres multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. [Zugriff: 22.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10655/2024-07-18_AM-RL-XII_Talquetamab_2023-AbD-005_Forderung_TrG.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Tragende Gründe zum 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) Idecabtagen vicleucel Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien; neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien). [Zugriff: 22.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10795/2024-09-19_AM-RL-XII_Idecabtagen-vicleucel_D-1057_TrG.pdf.
12. Lonial S, Anderson KC (2014): Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*; 28(2):258–68.
13. Barlogie B, Anaissie E, Haessler J, van Rhee F, Pineda-Roman M, Hollmig K, et al. (2008): Complete remission sustained 3 years from treatment initiation is a powerful surrogate for extended survival in multiple myeloma. *Cancer*; 113(2):355–9.
14. Fernandez de Larrea C, Delforge M, Davies F, Blade J (2014): Response evaluation and monitoring of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*; 7(1):33–42.
15. Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, et al. (2011): Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood*; 117(11):3025–31.
16. Fonseca R, Tran D, Laidlaw A, Rosta E, Rai M, Duran J, et al. (2023): Impact of Disease Progression, Line of Therapy, and Response on Health-Related Quality of Life in Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*; 23(6):426–37 e11.
17. Dhanasiri S, Hollier-Hann G, Stothard C, Dhanda DS, Davies FE, Rodriguez-Otero P (2021): Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Findings From the Multinational ITEMISE Study. *Clin Ther*; 43(11):1983–96 e3.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): 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). [Zugriff: 22.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6699/2024-07-04_AM-RL-XII_Elranatamab_D-1033_BAnz.pdf.

19. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. (2023): Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med*; 29(9):2259–67.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): Elranatamab (multiples Myelom). Addendum zum Projekt A24-12. [Zugriff: 22.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7598/2024-07-04_Addendum-IQWiG_Elranatamab_D-1033.pdf.
21. Pfizer Europe MA EEIG (2023): ELREXFIO® 40 mg/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: November 2025 [Zugriff: 22.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Regeneron Pharmaceuticals (2019): Phase 1/2 FIH Study of REGN5458 (Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (R5458-ONC-1826) Stand des Eintrags: 18.12.2025. [Zugriff: 22.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03761108?term=R5458-ONC-1826%20&rank=2>
23. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2019): PHASE 1/2 FIH STUDY OF REGN5458 (ANTI-BCMA X ANTI-CD3 BISPECIFIC ANTIBODY) IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. EUCT number: 2024-511454-45-00 [Zugriff: 22.01.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511454-45-00>
24. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2025): Study Sample Size by Country (Full Analysis Set) - Studie R5458-ONC-1826 (LINKER-MM1). VERTRAULICH.

5.2 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	21.01.2026
Stellungnahme zu	Linvoseltamab / Lynozyfic®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Bewertung von Linvoseltamab (Lynozyfic®) hat das IQWiG die zulassungsbegründende Studie LINKER-MM1 und die durchgeführten MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) Vergleiche als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet. Bei der Studie LINKER-MM1 handelt es sich um eine nicht-vergleichende, offene Phase 1 / 2 Studie.</p> <p>Die europäische Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency) hat 2025 eine bedingte Zulassung basierend auf der Studie LINKER-MM1 für Linvoseltamab (Lynozyfic®) ausgesprochen. Die beobachtete Wirksamkeit wurde als relevant für die mehrfach vorbehandelten Multiple-Myelom (MM)-Patient:innen erachtet (1).</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sollte die Gesamtheit der zulassungsbegründenden Evidenz vollwertig und systematisch berücksichtigt werden. Alle Studien, die Grundlage der arzneimittelrechtlichen Zulassung sind, erfüllen definierte regulatorische Anforderungen an Studiendesign, Endpunkte, Datenqualität und statistische Validität und wurden von den zuständigen Zulassungsbehörden einer umfassenden wissenschaftlichen Bewertung unterzogen.</p> <p>Eine selektive oder keine Berücksichtigung einzelner zulassungsbegründender Studien birgt das Risiko, das klinische Gesamtbild eines Arzneimittels unvollständig abzubilden. Insbesondere in Indikationen mit hoher medizinischer Komplexität, seltenem Auftreten, stark vorbehandelten Patient:innen-Populationen oder limitierten Therapieoptionen wie beim Multiplen Myelom ist eine integrative Bewertung der</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Lynozyfic mit dem Wirkstoff Linvoseltamab. Lynozyfic wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.</p> <p>Linvoseltamab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen nach Anzahl der Vortherapien unterschieden.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verfügbaren Evidenz erforderlich, um den patientenrelevanten Nutzen angemessen zu erfassen.</p> <p>Dies schließt ausdrücklich auch einarmige Studien ein, sofern zum Zeitpunkt der Zulassung keine randomisierten kontrollierten Studien verfügbar oder aus ethischen, praktischen oder krankheitsspezifischen Gründen nicht durchführbar sind. Einarmige Studien können in solchen Situationen relevante und valide Erkenntnisse zu Wirksamkeit, Dauer des Ansprechens, Sicherheit und Verträglichkeit liefern.</p> <p>Daher ist in der Nutzenbewertung die best-verfügbare Evidenz, u.a. zulassungsbegründende Studien, einzubeziehen.</p>	<p>darunter Triplett-Therapien und eine Duplett-Therapie mit den Wirkstoffen Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Elotuzumab, Daratumumab, Isatuximab, Lenalidomid, Pomalidomid, Dexamethason bestimmt. Die Therapieentscheidung wird 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.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen, darunter Mono-, Duplett- und Triplett-Therapien mit den Wirkstoffen Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Elotuzumab, Daratumumab, Isatuximab, Lenalidomid, Pomalidomid, Cyclophosphamid, Melphalan, Doxorubicin, Panobinostat, Dexamethason, Prednison oder Prednisolon bestimmt. Die Therapieentscheidung wird 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.</p> <p><u>Zu Patientengruppe a) und b):</u></p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Nutzenbewertung von Linvoseltamab legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie LINKER-MM1 vor. Des Weiteren legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse nicht randomisierter Vergleiche zum einen unter Adjustierung mittels Propensity-Scores zum anderen mittels einer Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse vor.</p> <p>Die Studie LINKER-MM1 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. MAIC-Analysen mit Verwendung aggregierter Studiendaten werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet. Für den Vergleich mittels Propensity-Score-Adjustierung bestehen zahlreiche Unsicherheiten.</p> <p>Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Linvoseltamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: - Vorgeschlagene Änderung: -	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2025. Lynozyfic (linvoseltamab). An overview of Lynozyfic and why it is authorised in the EU. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lynozyfic-epar-medicine-overview_en.pdf [Abgerufen am: 20.01.2026]

5.3 Stellungnahme der Oncopeptides AB

Datum	22.01.2026
Stellungnahme zu	Linvoseltamab
Stellungnahme von	<i>Oncopeptides AB</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Oncopeptides

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Trotz einer Vielzahl an verfügbaren Therapieoptionen, einschließlich neuartiger CAR-T-Therapien, und dem Einsatz verschiedenster Wirkstoffklassen in frühen Therapielinien sowie im Krankheitsverlauf, ist das Multiple Myelom (MM) derzeit unheilbar. Die Patienten erleiden meist mehrere Rezidive und das MM zeigt sich aufgrund von Resistenzbildung zunehmend refraktär gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffklassen. Dieses äußert sich in einer sich mit jeder Therapielinie verkürzenden Remissionsdauer.</p> <p>Darüber hinaus führen unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Unverträglichkeiten dazu, dass das MM im Krankheitsverlauf immer schwerer zu behandeln ist. So sind Patienten mit multirefraktärem MM auf immer wieder neue Therapiealternativen angewiesen und die Anzahl der für den einzelnen Patienten in späterem Stadium noch zur Auswahl stehenden Therapieoptionen ist trotz der Breite der Therapielandschaft gering.</p> <p>In den letzten Jahren sind viele neue Therapieoptionen auf den deutschen Markt gekommen, die dieser Situation Rechnung tragen.</p> <p>Die Zielpopulation von Linvoseltamab umfasst Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom bei denen bereits alle 3 Wirkstoffklassen (Proteasomen Inhibitoren, Immunmodulatoren und CD 38-Antikörper) zum Einsatz gekommen sind und welche auf die letzte Therapie bereits eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Diese Patienten sind oft aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters multimorbide und weisen eine hohe progressions- sowie therapiebedingte Krankheitslast auf. Aufgrund ihrer komplexen, individuell sehr</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Linvoseltamab als Monotherapie:</p> <p>Eine individualisierte Therapie 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

Stellungnehmer: Oncopeptides

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unterschiedlichen Symptomatik, den multiplen Komorbiditäten sowie intensiven Vortherapien (einschließlich der daraus resultierenden Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten und Resistenzen) ist diese Patientenpopulation sowie auch ihr Therapieansprechen äußerst heterogen.</p> <p>Dies hat auch Einfluss auf die Wahl der zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Dieser sehr dynamischen Entwicklung tragen neuere verfügbare Therapieleitlinien Rechnung.</p> <p>Der G-BA stellt in seiner Herleitung primär auf die deutsche S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie der AWMF (Stand 2022) ab. Therapeutische Fortschritte der letzten Jahre konnten hier noch nicht ausreichend berücksichtigt werden.</p> <p>Aktuellere Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) aus dem Jahr 2024, sowie die aktuelle internationale Leitlinie der European Hematology Association (EHA) aus dem Jahr 2025 sollten daher herangezogen, um die zVT für Linvoseltamab im vorliegenden Anwendungsgebiet des r/r MM adäquat abzubilden.</p> <p>Insbesondere die Leitlinie der European Hematology Association (EHA) aus dem Jahr 2025 ¹ beschäftigt sich mit der Frage des sinnvollen Einsatzes verschiedener Optionen wie Anti-BCMA, GPRC5D-targeted - und Peptide-Drug-Konjugat-Therapien für Patienten in allen Therapielinien, inklusive Patienten mit einem rrMM, entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Linvoseltamab.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – 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 [kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage] – Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage] – Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Linvoseltamab als Monotherapie:</p> <p>Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Stellungnehmer: Oncopeptides

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> – 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 [kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage] – Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage] – Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason – Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Stellungnehmer: Oncopeptides

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> – Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind, infrage] – Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind, infrage] – Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind, infrage] – Bortezomib in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind, infrage] – Daratumumab Monotherapie [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-therapie nicht geeignet sind, infrage] – Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-therapie nicht geeignet sind, infrage] – Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-therapie nicht geeignet sind, infrage] <p>[...]</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt keine schriftliche Äußerung der Fachgesellschaften vor.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits drei oder mindestens vier Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine individualisierte Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie die Art und Dauer</p>

Stellungnehmer: Oncopeptides

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.</p> <p>Ein Kriterium der individualisierten Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Bei einer Progression der Erkrankung unter der jeweiligen vorherigen Therapie beziehungsweise einer Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen vorherigen Therapie von weniger als 12 Monaten kommt diese gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im weiteren Behandlungsverlauf nicht erneut in Betracht. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, bei denen mit einer bestimmten vorherigen Therapie ein Ansprechen in Form einer Kompletten Remission (CR), eines sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) und eines partiellen Ansprechens (PR) von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Therapie erzielt werden konnte, diese Therapie unter Verwendung der konkreten Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen im weiteren Behandlungsverlauf erneut eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>Die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie differenzieren zwischen der Therapiesituation des ersten bis dritten Rezidivs und ab dem vierten Rezidiv. Dies wird mit dem sehr heterogenen Patientenkollektiv in den fortgeschrittenen Therapielinien begründet, für welche die in den früheren Therapielinien eingesetzten Substanzen zunehmend nicht mehr in Betracht kommen und damit einhergehend eine verschlechterte Prognose vorliegt. Dementsprechend wird im vorliegenden</p>

Stellungnehmer: Oncopeptides

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet des rezidierten/refraktären multiplen Myeloms trotz der Überlappung bestimmter Therapieoptionen eine Unterscheidung zwei distinkter Patientenpopulationen in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien als sachgerecht erachtet.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiple Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Bezüglich der rezidierten/refraktären Erkrankungssituation nach drei Vortherapien geht aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden können. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass zwar Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien einen therapeutischen Nutzen aufweisen, dem jedoch eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind.</p> <p>Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Therapien und vorzugsweise alle zugelassenen</p>

Stellungnehmer: Oncopeptides

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Triplett-Therapien mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid in Betracht. In Bezug auf die einzelnen Therapieoptionen ergeben sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die im Folgenden für die jeweiligen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen angeführten Einschränkungen:</p> <p>Die Therapieoptionen Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PvD) und Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd) sind auf Patientinnen und Patienten mit einer konkreten Refraktärität auf die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingeschränkt. Die Eignung der Patientinnen und Patienten für den Einsatz von PvD und IRd im Rahmen der individualisierten Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen.</p> <p>Neben den Triplett-Therapien wird auch die Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der individualisierten Therapie bestimmt. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 in der Nutzenbewertung für Erwachsene nach mindestens einer Vortherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt.</p> <p>Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl der 12 im Beschluss genannten Wirkstoffkombinationen unter Berücksichtigung der</p>

Stellungnehmer: Oncopeptides

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien bestimmt.</p> <p>Zu zugelassenen Wirkstoffen, die bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der individualisierten Therapie bestimmt worden sind:</p> <p>Die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel sind für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach mindestens drei Vortherapien zugelassen.</p> <p>Sowohl für Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) als auch für Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand des vorgelegten indirekten Vergleichs für beide Therapieoptionen keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte. Bei Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 19. September 2024) wurde für Patientinnen und Patienten, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben, gegenüber einer individualisierten Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd kein Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Der Wirkstoff Selinexor ist für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie in Kombination mit Bortezomib</p>

Stellungnehmer: Oncopeptides

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Dexamethason zugelassen. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p> <p>Melphalanflufenamid ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei Vortherapien. Für Melphalanflufenamid hat der G-BA mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Teclistamab ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei vorherigen Therapien. Mit Beschluss vom 15. Februar 2024 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Teclistamab nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die die Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Talquetamab ist eine weitere Therapieoption für die Behandlung von Personen nach mindestens drei Vortherapien. Im Rahmen einer Nutzenbewertung für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurde mit Beschluss des G-BA vom 7. März 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Talquetamab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Der Wirkstoff Elranatamab ist für die Therapiesituation nach mindestens drei Vortherapien zugelassen. Für diese Monotherapie wurde mit Beschluss vom 4. Juli 2024 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Oncopeptides

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine Monotherapie mit Bortezomib wird aufgrund der bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesenen Unterlegenheit in relevanten Leitlinien nicht mehr als Therapieoption empfohlen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Der Einsatz von älteren Chemotherapeutika, wie zum Beispiel Doxorubicin-Monotherapie hat laut S3 Leitlinie eine nachgeordnete Bedeutung und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiple Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Auch für Patientinnen und Patienten nach mindesten vier Vortherapien sollte entsprechend der S3-Leitlinie zunächst geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.</p> <p>Darüber hinaus wird von der S3-Leitlinie auch auf Dublett-Therapien, klassische Zytostatika, bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien verwiesen.</p> <p>Zunächst kommen daher sämtliche für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach drei Vortherapien geeignete Therapieoptionen auch für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien in Betracht (siehe Patientengruppe</p>

Stellungnehmer: Oncopeptides

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a). Zudem sind individualisierte Kriterien auch hier maßgeblich für die Therapieentscheidung, weshalb eine individualisierte Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist. Zusätzlich zu den in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien ist für die in der vorliegenden Patientenpopulation umfangreich vorbehandelten Patientinnen und Patienten auch der Allgemeinzustand ein weiteres relevantes Kriterium für die Auswahl der individualisierten Therapie.</p> <p>Zusätzlich zu den für Patientengruppe a) genannten Behandlungsoptionen werden die im folgenden genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie erachtet:</p> <p>Für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, kommen auch Zweifachkombinationen in Betracht.</p> <p>Für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind, stellen darüber hinaus auch Daratumumab, Cyclophosphamid sowie Melphalan, jeweils als Monotherapie, sowie Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon geeignete Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie dar. Die Nicht-Eignung für eine Triplett- bzw. Dublett-Therapie sollte anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet sein.</p>

Stellungnehmer: Oncopeptides

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Wirkstoffkombination Selinexor in Kombination mit Dexamethason wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Selinexor in Kombination mit Dexamethason wird daher nicht als ein geeigneter Komparator im Rahmen einer individualisierten Therapie erachtet.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien wird davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt wird. Eine Best-Supportive-Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl der obenstehend genannten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen und 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 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>
<p>Zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Die rasante Evolution verfügbarer Therapieoptionen beim rrMM führt jedoch auch zur frühen Ausbildung von Resistenzmechanismen. Genetische Risikofaktoren sollten bei der Wahl der Therapie vor allem in</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Oncopeptides

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>späteren Therapielinien berücksichtigt werden und haben damit auch Einfluss auf die Wahl der zVT. Zum Beispiel kann eine 17p-Deletion zu einem Verlust von p53 und damit zu einer genetischen Instabilität und frühen Resistenz auf verschiedene Therapieansätze führen.² Ein weiterer zunehmend beobachteter Resistenzmechanismus ist der komplette und irreversible Verlust von BCMA auf einem oder beiden Allelen als Folge einer BCMA-gerichteten Therapie. Der Einsatz von Idecaptagen Vicleucel ist bereits ab der dritten Therapielinie, der Einsatz aller derzeit zugelassenen BCMA-gerichteten Therapien ab der 4. Therapielinie zugelassen. Ein Verlust von BCMA kann daher schon ab der 4. Therapielinie beobachtet werden und sollte bei der Wahl der zVT Beachtung finden.³</p>	

¹ “EHA–EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma”, Dimopoulos et.al. Nature Reviews Clinical Oncology 22, 680-700 (2025)

² “16p Deletion Involving BCMA Locus Is Frequent and Predominantly Observed with del17p”, Samur M.K. et al, blood, [Volume 138, Supplement 1](#), 23 November 2021, Page 1590

³ “BCMA loss in the epoch of novel immunotherapy for multiple myeloma: from biology to clinical practice”, Zhou et al, haematologica, Vol 108, No.4 (2023): April 2023

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	22.01.2026
Stellungnahme zu	Linvoseltamab/Lynocytic
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.01.2026 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V für den Wirkstoff Linvoseltamab. Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenem Arzneimittel zur Behandlung des Multiplen Myeloms (Wirkstoff Belantamab-Mafodotin) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerFO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Hintergrund:</p> <p>Linvoseltamab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom (RRMM), die zuvor mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff (IMiD), einen Proteasominhibitor (PI) und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl mehrerer Optionen fest. Der G-BA unterscheidet hierbei zwei Teilpopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienten mit genau 3 Vortherapien• Patienten mit ≥ 4 Vortherapien jeweils nach Vorbehandlung mit PI, IMiD und Anti-CD38-Antikörper	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vom G-BA vorgenommene Herleitung der zVT auf Basis der S3-Leitlinie (Stand 2022) ist aus Sicht von GSK nicht mehr nachvollziehbar. Die jüngsten Leitlinienentwicklungen zeigen deutlich, dass die Wahl der Therapie im Rezidiv nicht mehr primär an der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien orientiert wird, sondern an der Art der eingesetzten Substanzen und dem Refraktäritätsstatus. Das vom G-BA genutzte Linienkonstrukt entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse. Die Onkopedia-Leitlinie (¹onkopedia, et al., 2024) sowie die europäische Leitlinie der EHA/EMN (²Dimopoulos, et al., 2025) empfehlen eine individualisierte Therapieentscheidung, die sich an den zuvor verwendeten Wirkstoffklassen (z. B. PI, IMiD, Anti-CD38) und dem bisherigen Verlauf (Ansprechdauer, Refraktärität) orientiert. Das frühere Konzept einer starren Linienzählung wird in diesen Leitlinien nicht mehr als Kriterium für die Therapieauswahl genannt.</p> <p>Darüber hinaus hat der G-BA im Beschluss zu Ciltacabtagen autoleucel vom 15.05.2025 diese Entwicklung bereits berücksichtigt und eine einheitliche zVT für das gesamte Anwendungsgebiet festgelegt. Dies zeigt, dass die Segmentierung nicht mehr sachgerecht ist.</p> <p>Vor diesem Hintergrund plädiert GSK für die Festlegung einer gemeinsamen zVT für das gesamte AWG, die eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der etablierten Optionen vorsieht und sich an den Kriterien der aktuellen Leitlinien sowie der jüngsten G-BA-Beschlüsse orientiert.</p> <p>Ergänzende zVT-Optionen aus Sicht von GSK</p> <p>Neben den vom G-BA benannten Wirkstoffen sollten folgende Arzneimittel aufgrund vorliegender Zulassung, Leitlinienempfehlung und</p>	<p><u>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Linvoseltamab als Monotherapie:</p> <p>Eine individualisierte Therapie 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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA-Beschlüssen als relevante Optionen innerhalb der patientenindividuellen Therapie berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciltacabtagen autoleucel (CAR-T-Zelltherapie mit beträchtlichem Zusatznutzen gemäß G-BA-Beschluss vom 15.05.2025) • Bispezifische Antikörper: Teclistamab, Elranatamab, Talquetamab (zugelassen für RRMM ab ≥3 Vortherapien; G-BA-Beschlüsse 2024) • Selinexor (G-BA-Beschlüsse 2023) • Melphalanflufenamid (zugelassen für Patienten mit ≥3 Vortherapien; G-BA-Beschluss 2023) <p>Diese Therapien werden in der Onkopedia-Leitlinie (¹onkopedia, et al., 2024) sowie in der EHA/EMN-Leitlinie (²Dimopoulos, et al., 2025) für das rezidierte/refraktäre Setting empfohlen. Sie sind im Versorgungsalltag relevante Optionen und sollten daher im Rahmen der patientenindividuellen Therapie berücksichtigt werden.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason – Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage] – Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage] – Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Linvoseltamab als Monotherapie:</p> <p>Eine individualisierte Therapie 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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> – 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 [kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage] – Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage] – Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason – Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason – Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-Therapie nicht geeignet sind, infrage]

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> – Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet- Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet- Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Bortezomib in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet- Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Daratumumab Monotherapie [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett- Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett- Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett- Therapie nicht geeignet sind, infrage] <p>[...]</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt keine schriftliche Äußerung der Fachgesellschaften vor.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits drei oder mindestens vier Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine individualisierte Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie die Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein Kriterium der individualisierten Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Bei einer Progression der Erkrankung unter der jeweiligen vorherigen Therapie beziehungsweise einer Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen vorherigen Therapie von weniger als 12 Monaten kommt diese gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im weiteren Behandlungsverlauf nicht erneut in Betracht. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, bei denen mit einer bestimmten vorherigen Therapie ein Ansprechen in Form einer Kompletten Remission (CR), eines sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) und eines partiellen Ansprechens (PR) von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Therapie erzielt werden konnte, diese Therapie unter Verwendung der konkreten Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen im weiteren Behandlungsverlauf erneut eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>Die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie differenzieren zwischen der Therapiesituation des ersten bis dritten Rezidivs und ab dem vierten Rezidiv. Dies wird mit dem sehr heterogenen Patientenkollektiv in den fortgeschrittenen Therapielinien begründet, für welche die in den früheren Therapielinien eingesetzten Substanzen zunehmend nicht mehr in Betracht kommen und damit einhergehend eine verschlechterte Prognose vorliegt. Dementsprechend wird im vorliegenden Anwendungsgebiet des rezidierten/refraktären multiplen Myeloms trotz der Überlappung bestimmter Therapieoptionen eine Unterscheidung zwei distinkter Patientenpopulationen in</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien als sachgerecht erachtet.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Bezüglich der rezidivierten/refraktären Erkrankungssituation nach drei Vortherapien geht aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden können. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass zwar Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien einen therapeutischen Nutzen aufweisen, dem jedoch eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind.</p> <p>Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Therapien und vorzugsweise alle zugelassenen Triplett-Therapien mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid in Betracht. In Bezug auf die einzelnen Therapieoptionen ergeben sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die im Folgenden für die</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jeweiligen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen angeführten Einschränkungen:</p> <p>Die Therapieoptionen Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) und Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd) sind auf Patientinnen und Patienten mit einer konkreten Refraktärität auf die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingeschränkt. Die Eignung der Patientinnen und Patienten für den Einsatz von PVd und IRd im Rahmen der individualisierten Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen.</p> <p>Neben den Triplett-Therapien wird auch die Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der individualisierten Therapie bestimmt. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 in der Nutzenbewertung für Erwachsene nach mindestens einer Vortherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt.</p> <p>Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl der 12 im Beschluss genannten Wirkstoffkombinationen unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien bestimmt.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu zugelassenen Wirkstoffen, die bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der individualisierten Therapie bestimmt worden sind:</p> <p>Die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel sind für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach mindestens drei Vortherapien zugelassen.</p> <p>Sowohl für Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) als auch für Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand des vorgelegten indirekten Vergleichs für beide Therapieoptionen keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte. Bei Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 19. September 2024) wurde für Patientinnen und Patienten, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben, gegenüber einer individualisierten Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd kein Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Der Wirkstoff Selinexor ist für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p> <p>Melphalanflufenamid ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei Vortherapien. Für Melphalanflufenamid hat der G-BA mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Teclistamab ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei vorherigen Therapien. Mit Beschluss vom 15. Februar 2024 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Teclistamab nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die die Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Talquetamab ist eine weitere Therapieoption für die Behandlung von Personen nach mindestens drei Vortherapien. Im Rahmen einer Nutzenbewertung für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurde mit Beschluss des G-BA vom 7. März 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Talquetamab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Der Wirkstoff Elranatamab ist für die Therapiesituation nach mindestens drei Vortherapien zugelassen. Für diese Monotherapie wurde mit Beschluss vom 4. Juli 2024 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p> <p>Eine Monotherapie mit Bortezomib wird aufgrund der bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesenen Unterlegenheit in</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>relevanten Leitlinien nicht mehr als Therapieoption empfohlen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Der Einsatz von älteren Chemotherapeutika, wie zum Beispiel Doxorubicin-Monotherapie hat laut S3 Leitlinie eine nachgeordnete Bedeutung und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Auch für Patientinnen und Patienten nach mindesten vier Vortherapien sollte entsprechend der S3-Leitlinie zunächst geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.</p> <p>Darüber hinaus wird von der S3-Leitlinie auch auf Dublett-Therapien, klassische Zytostatika, bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien verwiesen.</p> <p>Zunächst kommen daher sämtliche für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach drei Vortherapien geeignete Therapieoptionen auch für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien in Betracht (siehe Patientengruppe a). Zudem sind individualisierte Kriterien auch hier maßgeblich für die Therapieentscheidung, weshalb eine individualisierte Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist. Zusätzlich zu den in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien ist für die in der vorliegenden Patientenpopulation umfangreich vorbehandelten Patientinnen und Patienten auch der Allgemeinzustand ein weiteres relevantes Kriterium für die Auswahl der individualisierten Therapie.</p> <p>Zusätzlich zu den für Patientengruppe a) genannten Behandlungsoptionen werden die im folgenden genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie erachtet:</p> <p>Für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, kommen auch Zweifachkombinationen in Betracht.</p> <p>Für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind, stellen darüber hinaus auch Daratumumab, Cyclophosphamid sowie Melphalan, jeweils als Monotherapie, sowie Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon geeignete Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie dar. Die Nicht-Eignung für eine Triplett- bzw. Dublett-Therapie sollte anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet sein.</p> <p>Für die Wirkstoffkombination Selinexor in Kombination mit Dexamethason wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Selinexor in Kombination mit Dexamethason wird daher nicht als ein geeigneter Komparator im Rahmen einer individualisierten Therapie erachtet.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien wird davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt wird. Eine Best-Supportive-Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl der obenstehend genannten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen und 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 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. onkopedia; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, (DGHO); Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, (OeGHO). onkopedia leitlinie Multiples Myelom 2024 24.03.2025. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
2. Dimopoulos MA; Terpos E; Boccadoro M; Moreau P; Mateos M-V; Zweegman S, et al. EHA–EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nature Reviews Clinical Oncology. 2025; 22(9): 680-700.

5.5 Stellungnahme der Johnson & Johnson

Datum	22.01.2026
Stellungnahme zu	Linvoseltamab / Lynozyfic
Stellungnahme von	Johnson & Johnson

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berechtigung zur Stellungnahme:</p> <p>Johnson & Johnson nimmt im Folgenden Stellung zu der am 02.01.2026 auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Linvoseltamab (Lynozytic®) als Monotherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms mit mindestens 3 Vortherapien bei Erwachsenen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Johnson & Johnson ist Zulassungsinhaber von Daratumumab (Darzalex®), Teclistamab (Tecvayli®) und Talquetamab (Talvey®), alle indiziert für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist Johnson & Johnson berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p> <p>Johnson & Johnson nimmt zu folgenden Themen Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Epidemiologische Kennzahlen	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.8 II.9	<p>Epidemiologische Kennzahlen</p> <p>Zitat aus Nutzenbewertung:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p><i>„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 Linsoseltamab (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</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat anhand von zwei Herleitungsschritten die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnet. Dabei wurden als Ausgangsbasis die Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Elranatamab (Beschluss vom 4. Juli 2024) herangezogen und diese mit einer jährlichen Steigerungsrate von 0,80% aus dem Verfahren zu Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) multipliziert. Für die Ermittlung der Anteilswerte der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Teilpopulationen zieht</p>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p><i>nicht für die Ableitung von Anteilswerten der Teilpopulationen geeignet ist.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In der hier diskutierten Nutzenbewertung wird auf die Verteilung in den Studien LINKER-MM1 und MagnetisMM-3 Bezug genommen. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die prozentualen Anteile der Patienten mit 3 Vortherapien und mindestens 4 Vortherapien in verschiedenen Zulassungs- und RWE (Real World Evidence) - Studien.</p> <p>Tabelle 1: Prozentualer Anteil der Patienten mit 3 Vortherapien bzw. ≥4 Vortherapien in verschiedenen Zulassungsstudien und RWE-Studien</p> <table border="1" data-bbox="293 1090 1128 1287"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Therapie in der Studie</th> <th>=3 Vortherapien (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LINKER-MM1 ^a (1)</td> <td>Linvoseltamab</td> <td>21,0</td> </tr> <tr> <td>MajesTEC-1 ^a (2)</td> <td>Teclistamab</td> <td>23,0</td> </tr> <tr> <td>MonumentAL-1 ^a (3)</td> <td>Talquetamab</td> <td>18,8</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Therapie in der Studie	=3 Vortherapien (%)	LINKER-MM1 ^a (1)	Linvoseltamab	21,0	MajesTEC-1 ^a (2)	Teclistamab	23,0	MonumentAL-1 ^a (3)	Talquetamab	18,8	<p>der pharmazeutische Unternehmer die Studie von Dhanasiri et al.¹ heran.</p> <p>Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund folgender Aspekte mit Unsicherheiten behaftet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die auf dem Beschluss zum Verfahren zu Elranatamab basierende Patientenzahl wurde in der zugehörigen Dossierbewertung als unsicher bewertet. Diese Unsicherheit gilt entsprechend auch für die vorliegende Herleitung. Zudem bestehen Unsicherheiten zur Steigerungsrate aufgrund neu eingeführter Behandlungsoptionen. - Die aus der Studie von Dhanasiri et al. zur Ermittlung der Teilpopulationen 1 und 2 herangezogenen Anteile sind nicht geeignet. Folgende Aspekte deuten auf die Unsicherheit der Anteilswerte hin: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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
Studie	Therapie in der Studie	=3 Vortherapien (%)												
LINKER-MM1 ^a (1)	Linvoseltamab	21,0												
MajesTEC-1 ^a (2)	Teclistamab	23,0												
MonumentAL-1 ^a (3)	Talquetamab	18,8												

¹ 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>.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	KarMMa ^a (4)	Idecabtagen vicleucel	12,1	87,7	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 pharmazeutische Unternehmer 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. Mit dem Ziel einer konsistenten Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zieht der G-BA die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Elranatamab zugrunde gelegte Herleitung der Patientenzahlen heran (Beschluss vom 4. Juli 2024) und legt die entsprechenden Angaben zu den Patientenzahlen auch dem
	KarMMa-3 ^a (5)	Idecabtagen vicleucel	37,3	32,4	
	MagnetisMM-3 ^a (6)	Elranatamab	11,8	85,6	
	CARTITUDE-1 ^a (7)	Ciltacabtagene autoleucel	17,7	82,3	
	LocoMMotion ^b (7)	verschiedene Therapiekombinationen	21,8	78,2	
	<p>a: Die Zulassung beinhaltet Patienten mit mindestens 3 Vortherapien, darunter einem Proteasomihibitor, einen Immunmodulator sowie einen anti-CD38-Antikörper.</p> <p>b: Die Patienten in der Studie erhielten mindestens 3 Vortherapien, darunter einem Proteasomihibitor, einen Immunmodulator sowie einen anti-CD38-Antikörper oder waren refraktär gegenüber einem Proteasomihibitor und einen Immunmodulator.</p>				
	<p>In Zulassungsstudien haben ca. ein Viertel der eingeschlossenen Patienten 3 Vortherapien erhalten, ca. Dreiviertel 4 oder mehr Vortherapien. Abweichungen zu 100 % ergeben sich aus der Tatsache, dass auch einige Patienten mit 2 Vortherapien eingeschlossen wurden.</p> <p>Dieses Bild ist konträr zu dem aus der Publikation von Dhanasiri et al. (8) entnommenen Verteilung von Zweidrittel Patienten mit 3 Vortherapien und einem Drittel von Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien.</p>				

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es bleibt jedoch unklar, inwieweit klinische Studien geeignet sind, um Anteile an Patientenpopulationen zu ermitteln. Klinischen Studien allgemein haben immer spezifische Ein- und Ausschlusskriterien. Dieses gilt insbesondere für die in Tabelle 1 genannten Zulassungsstudien, die alle als Phase I/II-Studie durchgeführt wurden. So wird bereits eine grundlegende Vorauswahl an Patienten erzeugt, die von der klinischen Realität abweichen kann. Weiterhin werden klinische Studien unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt und bilden daher möglicherweise nicht derart die reale Versorgungssituation ab. Es verbleiben somit Unsicherheiten über die Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext.</p> <p>Die vom pU herangezogene Publikation von Dhanasiri et al. (8) basiert auf einer breiten europäischen Stichprobe mit 202 befragten Hämatologen, darunter 25 aus Deutschland. In dieser Studie wurden behandelnde Ärzte befragt, um Behandlungsmuster und Ressourcenverbrauch im Versorgungsalltag für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Myelom zu untersuchen. Die Ergebnisse aus der Befragung wurden in einem Delphi-ähnlichen Ansatz validiert. Klinische Experten aus 7 Ländern, u. a. Deutschland haben die</p>	<p>vorliegenden Beschluss zugrunde. Diese Herleitung wird im Vergleich zu den vorliegenden Angaben des pharmazeutischen Unternehmers, trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten, als eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation erachtet.</p>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse diskutiert, um sicherzustellen, dass sie die klinische Praxis widerspiegeln.</p> <p>Auch wenn die Studie von Dhanasiri et al. (8) mit Unsicherheiten behaftet ist, stellt sie eine für den deutschen Versorgungskontext übertragbare Annäherung für die Verteilung der Patientenpopulationen dar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten sind trotz Unsicherheiten rechnerisch und methodisch nachvollziehbar.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Regeneron GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Linvoseltamab (Lynozyfic®). Modul 4. Datum: 29.09.2025. 2025* [abgerufen am: 21.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9182/2025_09_29_Modul4A_Linvoseltamab.pdf.
2. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Teclistamab (Tecvayli®). Modul 4 A. Stand: 31.08.2023. 2023* [abgerufen am: 21.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6960/2023_08_31_Modul4A_Teclistamab.pdf.
3. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Talquetamab (Taley®). Modul 4 A. Stand: 13.09.2023. 2023* [abgerufen am: 21.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7004/2023_09_13_Modul4A_Talquetamab.pdf.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Idecabtagen vicleucel (Abecma®). Modul 4. Datum: 28.12.2021. 2021* [abgerufen am: 21.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5388/2021_12_28_Modul4A_Idecabtagen_vicleucel.pdf.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Idecabtagen vicleucel (Abecma®). Modul 4. Datum: 27.03.2024. 2024* [abgerufen am: 21.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7586/2024_03_27_Modul4B_Idecabtagen_vicleucel.pdf.
6. Pfizer Pharma GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Elranatamab (Elrexio®). Modul 4 A. Stand: 15.01.2024. 2024* [abgerufen am: 21.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7411/2024_01_15_Modul4A_Elranatamab.pdf.
7. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®). Modul 4. Datum: 14.02.2023. 2023* [abgerufen am: 21.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6401/2023_02_14_Janssen_Dossier_Ciltacel_rrMM_Modul4.pdf.
8. Dhanasiri S H-HG, Stothard C, Dhanda DS, Davies FE, Rodriguez-Otero P *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.

5.6 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	23.01.2026
Stellungnahme zu	Linvoseltamab/Lynozytic® Vorgangsnummer: 2025-10-01-D-1245
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Linvoseltamab (Lynozyfic®) als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei 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.¹ Im Rahmen des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens 2025-10-01-D-1245 wurde die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 02.01.2026 veröffentlicht.²</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Linvoseltamab im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht belegt ist, da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen. Weder die zulassungsbegründende einarmige Studie LINKER-MM1 noch der zusätzlich vorgelegte, nicht randomisierte indirekte Vergleich der Studie LINKER-MM1 mit Standardtherapien aus der nicht interventionellen, retrospektiven Kohortenstudie R5458-ONC-21101 sind laut IQWiG geeignet, um einen Zusatznutzen von Linvoseltamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) abzuleiten.</p> <p>Mit Lenalidomid (Revlimid®), Pomalidomid (Imnovid®) und Elotuzumab (Empliciti®) verdrängt BMS relevante Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet des Multiplen Myeloms. Da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie des Multiplen Myeloms von allgemeiner Bedeutung sind, möchte BMS die Möglichkeit nutzen, zur Nutzenbewertung von Linvoseltamab Stellung zu nehmen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.7-8	<p>Anmerkung: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><i>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:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Elranatamab</i> • <i>Teclistamab</i> • <i>Talquetamab</i> • <i>Idecabtagen vicleucel</i> • <i>Ciltacabtagen autoleucel</i> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>Um die zVT an die aktuelle Therapielandschaft anzupassen, ist BMS ebenfalls der Ansicht, dass die vom G-BA festgelegte individualisierte Therapie um weitere Therapieoptionen erweitert werden sollte. Die vom pU genannten innovativen Therapieoptionen wurden seit der letzten Aktualisierung der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem multiplem Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Linvoseltamab als Monotherapie:</p> <p>Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason – Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) im Jahr 2022 für das rezidierte und/oder refraktäre Multiple Myelom zugelassen und können daher die zweckmäßige Therapie für bestimmte Patienten darstellen. Obwohl sie gegenwärtig (noch) nicht in die genannte S3-Leitlinie aufgenommen sind, werden diese zugelassenen Therapien bereits heute in die patientenindividuelle Therapieentscheidung der behandelnden Ärzte einbezogen.³ Die Relevanz dieser neuen Therapieoptionen wird auch in der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) zur Bestimmung der zVT in den Nutzenbewertungsverfahren zu Teclistamab (2023-09-01-D-978) und Elranatamab (2024-01-15-D-1033) bestätigt.^{4,5} Außerdem wurden sie bereits in die Leitlinie der DGHO mit Stand Oktober 2024 aufgenommen und werden dort für die Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität empfohlen.⁶</p>	<ul style="list-style-type: none"> – 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 [kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage] – Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage]

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>– Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</p> <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Linvoseltamab als Monotherapie:</p> <p>Eine individualisierte Therapie 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> – 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 [kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage] – Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage] – Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason – Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason – Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind, infrage]

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> – Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Bortezomib in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Daratumumab Monotherapie [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage] <p>[...]</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt keine schriftliche Äußerung der Fachgesellschaften vor.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits drei oder mindestens vier Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine individualisierte Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie die Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.</p> <p>Ein Kriterium der individualisierten Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Bei einer Progression der Erkrankung unter der jeweiligen vorherigen Therapie beziehungsweise einer Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen vorherigen Therapie von weniger als 12 Monaten kommt diese gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im weiteren Behandlungsverlauf nicht erneut in Betracht. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, bei denen mit einer bestimmten vorherigen Therapie ein Ansprechen in Form einer Kompletten Remission (CR), eines sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) und eines partiellen Ansprechens (PR) von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Therapie erzielt werden</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>konnte, diese Therapie unter Verwendung der konkreten Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen im weiteren Behandlungsverlauf erneut eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>Die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie differenzieren zwischen der Therapiesituation des ersten bis dritten Rezidivs und ab dem vierten Rezidiv. Dies wird mit dem sehr heterogenen Patientenkollektiv in den fortgeschrittenen Therapielinien begründet, für welche die in den früheren Therapielinien eingesetzten Substanzen zunehmend nicht mehr in Betracht kommen und damit einhergehend eine verschlechterte Prognose vorliegt. Dementsprechend wird im vorliegenden Anwendungsgebiet des rezidierten/refraktären multiplen Myeloms trotz der Überlappung bestimmter Therapieoptionen eine Unterscheidung zwei distinkter Patientenpopulationen in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien als sachgerecht erachtet.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper,</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Bezüglich der rezidierten/refraktären Erkrankungssituation nach drei Vortherapien geht aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden können. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass zwar Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien einen therapeutischen Nutzen aufweisen, dem jedoch eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind.</p> <p>Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Therapien und vorzugsweise alle zugelassenen Triplett-Therapien mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid in Betracht. In Bezug auf die einzelnen Therapieoptionen ergeben sich im vorliegenden</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Anwendungsgebiet die im Folgenden für die jeweiligen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen angeführten Einschränkungen:</p> <p>Die Therapieoptionen Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) und Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd) sind auf Patientinnen und Patienten mit einer konkreten Refraktärität auf die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingeschränkt. Die Eignung der Patientinnen und Patienten für den Einsatz von PVd und IRd im Rahmen der individualisierten Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen.</p> <p>Neben den Triplett-Therapien wird auch die Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der individualisierten Therapie bestimmt. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 in der Nutzenbewertung für Erwachsene nach mindestens einer Vortherapie ein Anhaltspunkt für</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt.</p> <p>Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl der 12 im Beschluss genannten Wirkstoffkombinationen unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien bestimmt.</p> <p>Zu zugelassenen Wirkstoffen, die bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der individualisierten Therapie bestimmt worden sind:</p> <p>Die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel sind für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach mindestens drei Vortherapien zugelassen.</p> <p>Sowohl für Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) als auch für Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand des vorgelegten indirekten Vergleichs für beide Therapieoptionen keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte. Bei Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 19. September 2024) wurde für Patientinnen und Patienten, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben, gegenüber einer individualisierten Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd kein Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Der Wirkstoff Selinexor ist für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p> <p>Melphalanflufenamid ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei Vortherapien. Für Melphalanflufenamid hat der G-BA mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Teclistamab ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei vorherigen Therapien. Mit Beschluss vom 15. Februar 2024 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Teclistamab nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die die Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Talquetamab ist eine weitere Therapieoption für die Behandlung von Personen nach mindestens drei Vortherapien. Im Rahmen einer Nutzenbewertung für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurde mit Beschluss des G-BA vom 7. März 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Talquetamab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Der Wirkstoff Elranatamab ist für die Therapiesituation nach mindestens drei Vortherapien zugelassen. Für diese Monotherapie wurde mit Beschluss vom 4. Juli 2024 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p> <p>Eine Monotherapie mit Bortezomib wird aufgrund der bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesenen Unterlegenheit in relevanten Leitlinien nicht mehr als</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapieoption empfohlen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Der Einsatz von älteren Chemotherapeutika, wie zum Beispiel Doxorubicin-Monotherapie hat laut S3 Leitlinie eine nachgeordnete Bedeutung und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Auch für Patientinnen und Patienten nach mindesten vier Vortherapien sollte entsprechend der S3-Leitlinie zunächst geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.</p> <p>Darüber hinaus wird von der S3-Leitlinie auch auf Dublett-Therapien, klassische Zytostatika, bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien verwiesen.</p> <p>Zunächst kommen daher sämtliche für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach drei Vortherapien geeignete Therapieoptionen auch für Patientinnen und</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten nach mindestens vier Vortherapien in Betracht (siehe Patientengruppe a). Zudem sind individualisierte Kriterien auch hier maßgeblich für die Therapieentscheidung, weshalb eine individualisierte Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist. Zusätzlich zu den in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien ist für die in der vorliegenden Patientenpopulation umfangreich vorbehandelten Patientinnen und Patienten auch der Allgemeinzustand ein weiteres relevantes Kriterium für die Auswahl der individualisierten Therapie.</p> <p>Zusätzlich zu den für Patientengruppe a) genannten Behandlungsoptionen werden die im folgenden genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie erachtet:</p> <p>Für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, kommen auch Zweifachkombinationen in Betracht.</p> <p>Für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind, stellen darüber hinaus auch Daratumumab, Cyclophosphamid sowie Melphalan, jeweils als Monotherapie, sowie</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon geeignete Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie dar. Die Nicht-Eignung für eine Triplett- bzw. Dublett-Therapie sollte anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet sein.</p> <p>Für die Wirkstoffkombination Selinexor in Kombination mit Dexamethason wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Selinexor in Kombination mit Dexamethason wird daher nicht als geeigneter Komparator im Rahmen einer individualisierten Therapie erachtet.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien wird davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt wird. Eine Best-Supportive-Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl der</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>obenstehend genannten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen und 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 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>
S. I.11	<p>Anmerkung: Ergebnisse zum Zusatznutzen <i>Der pU legt für den Vergleich der Studienpopulationen 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.</i></p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u> Generell sollten aus Sicht von BMS auch die Ergebnisse zu den Morbiditätseindpunkten Progressionsfreies Überleben (PFS), Ansprechen sowie minimale Resterkrankung (MRD) in die Nutzenbewertung einfließen.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Kurzfassung der Bewertung</u> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Lynozyfic mit dem Wirkstoff Linvoseltamab. Lynozyfic wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen. Linvoseltamab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Progressionsfreiheit gilt neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit als wesentliches Therapieziel beim Multiplen Myelom, gerade da für die Mehrheit der Patient:innen die Therapien nicht kurativ sind. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich bei diesem Endpunkt in der Indikation Multiples Myelom um einen zentralen Endpunkt, der in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollte.</p> <p>Im gesamten Feld der Onkologie wird das PFS in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen.^{7,8}</p> <p>Wird die Progression der Myelom-Erkrankung entsprechend den IMWG-Kriterien festgestellt, erhöht dies im Allgemeinen das Risiko für eine symptomatische Erkrankung und damit einhergehender Endorganschäden entsprechend den CRAB-Kriterien (Calcium, Renal, Anemia, Bone).^{9,10} Diese beinhalten osteolytische Knochenkrankungen mit einhergehenden Schmerzen und/oder Frakturen, Hyperkalzämie mit Folgen wie Übelkeit, Herzrhythmusstörungen, Somnolenz und Koma, sowie myelominduzierte Nierenschädigung aufgrund des akkumulierenden M-Proteins und Anämie als Konsequenz der durch</p>	<p>einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen nach Anzahl der Vortherapien unterschieden.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen, darunter Triplett-Therapien und eine Duplett-Therapie mit den Wirkstoffen Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Elotuzumab, Daratumumab, Isatuximab, Lenalidomid, Pomalidomid, Dexamethason bestimmt. Die Therapieentscheidung wird 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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Knochenmarksinfiltration und weitere pathologische Prozesse gestörten Hämatopoese. Diese Schädigungen bedeuten nachweislich Einschränkungen für die Lebensqualität der Patient:innen.¹¹ Entsprechend ist nach einem Progress, d.h. dem Versagen der Vortherapie, eine weitere neue Therapie, die zu einer raschen Symptomkontrolle und der Rückbildung von Komplikationen führt, angezeigt. Die Feststellung einer Krankheitsprogression stellt für viele Patient:innen mit Multiplem Myelom ein psychisch sehr belastendes Ereignis mit direkt spürbaren Folgen für den Alltag und starken Ängsten dar.¹²</p> <p>Eine Progression hat oftmals negative Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patient:innen mit Multiplem Myelom. Dementsprechend gibt es Studien, die einen positiven psychologischen Einfluss eines verlängerten PFS auf die Lebensqualität bzw. den Gesundheitszustand berichten.^{12,13} Des Weiteren wurde in einer Metaanalyse von 153 Studien gezeigt, dass beim Multiplen Myelom das PFS mit dem Gesamtüberleben korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben.¹⁴ Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere</p>	<p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen, darunter Mono-, Duplett- und Triplet- Therapien mit den Wirkstoffen Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Elotuzumab, Daratumumab, Isatuximab, Lenalidomid, Pomalidomid, Cyclophosphamid, Melphalan, Doxorubicin, Panobinostat, Dexamethason, Prednison oder Prednisolon bestimmt. Die Therapieentscheidung wird 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.</p> <p><u>Zu Patientengruppe a) und b):</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Linvoseltamab legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie LINKER-MM1 vor. Des Weiteren legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse nicht randomisierter Vergleiche zum</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich.¹⁵ Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für Patient:innen einher und mit zunehmenden Therapielinien sinkt die Lebensqualität weiter.¹⁶</p> <p><u>Ansprechen</u></p> <p>Nach Überzeugung von BMS handelt es sich auch beim Ansprechen, und insbesondere bei der kompletten Remission (CR) und der Langzeitremission, um einen patientenrelevanten Endpunkt in der Indikation des Multiplen Myeloms. Das unmittelbare Ziel der Behandlung des Myeloms ist die schnelle Reduktion der Tumorlast durch das Erreichen eines bestmöglichen Ansprechens mit rascher Symptomkontrolle und der Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen.⁶ Eine Langzeitremission, verbunden mit einer für den Patienten oder die Patientin spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen, ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Das Erreichen einer CR ist für Patient:innen im Anwendungsgebiet eines der Hauptziele der Therapie und ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger</p>	<p>einen unter Adjustierung mittels Propensity-Scores zum anderen mittels einer Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse vor.</p> <p>Die Studie LINKER-MM1 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. MAIC-Analysen mit Verwendung aggregierter Studiendaten werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet. Für den Vergleich mittels Propensity-Score-Adjustierung bestehen zahlreiche Unsicherheiten.</p> <p>Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Linvoseltamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Prognosefaktor für ein verlängertes Gesamtüberleben auch unabhängig vom Alter.^{6,17-23}</p> <p><u>MRD-Negativität</u></p> <p>Darüber hinaus betrachtet BMS in der Indikation des Multiplen Myeloms die MRD-Negativität als einen sehr wichtigen Endpunkt, der bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte. Den für das progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) wichtigen prognostischen Stellenwert des MRD-Status konnten verschiedene Metaanalysen, zuletzt von Munshi et al. aus dem Jahr 2020, bestätigen.²⁴ Dies wird ebenfalls in der S3-Leitlinie berücksichtigt.³</p> <p>Angesichts der zunehmenden Chronifizierung der Erkrankung und der abnehmenden Verfügbarkeit reifer OS- oder PFS-Ergebnisse zum Zeitpunkt der Zulassung von neuen Arzneimitteln wird MRD-Negativität als Endpunkt auch von den Zulassungsbehörden verstärkt diskutiert. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) hat die MRD-Negativität im Jahr 2024 als relevanten Endpunkt für die beschleunigte Zulassung von neuen Arzneimitteln akzeptiert.²⁵ Im Sommer letzten Jahres signalisierte auch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) in einer Beratung mit dem Expertengremium International Independent Team for</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpoint Approval of Myeloma Minimal Residual Disease (i2TEAMM), dass zukünftig der Endpunkt CR mit MRD-Negativität als Endpunkt zur Unterstützung einer bedingten Arzneimittelzulassung in Betracht gezogen werden könnte, während die Verpflichtung, einen langfristigen Nutzen im PFS oder OS nachzuweisen, bestehen bleibt.²⁶</p> <p>BMS würde es begrüßen, wenn die für die medizinischen Experten und Zulassungsbehörden zunehmende Relevanz des Endpunkts MRD-Negativität auch im Rahmen der Nutzenbewertung gewürdigt werden würde.</p>	

Literaturverzeichnis

- ¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynozyfic-epar-product-information_en.pdf, online abgerufen am 22.01.2026.
- ² https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9185/2026-01-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Linvoseltamab_D-1245.pdf, online abgerufen am 22.01.2026.
- ³ https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf, online abgerufen am 22.01.2026.
- ⁴ <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/teclistamab/teclistamab-20231222.pdf>, online abgerufen am 22.01.2026.
- ⁵ <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/elranatamab/elranatamab-dgho-dsmm-gmmg-20240505.pdf>, online abgerufen am 22.01.2026.
- ⁶ <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, online abgerufen am 22.01.2026
- ⁷ European Medicines Agency (EMA). 2023. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products. 18 November 2023. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf, online abgerufen am 22.01.2026.
- ⁸ Food and Drug Administration (FDA). 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, online abgerufen am 22.01.2026.
- ⁹ Kumar S., Paiva B., Anderson K. C. et al. 2016. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 17 (8), S. e328-e346.
- ¹⁰ Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. 2014. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538–48.
- ¹¹ Abedinpour, F., Ostermann, H. & Fischer, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- ¹² Schmidt, U. & Jungcurt, A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. *Market Access & Health Policy*, 19-20.
- ¹³ Herschbach P., Keller M., Knight L. et al. 2004. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *British journal of cancer* 91 (3), S. 504–511.
- ¹⁴ Felix, J., Aragao, F., Almeida, J. M. et al. 2013. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer*, 13, 122.
- ¹⁵ Palumbo, A. & Anderson, K. 2011. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364, 1046-60.
- ¹⁶ Engelhard M, Ihorst G., Singh M. et al. 2020. Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, Vol. 21, No. 2, e160-75, 2020.
- ¹⁷ Anderson K. C., Kyle R. A., Rajkumar S. V. et al. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 22 (2), S. 231–239.

- ¹⁸ Chanan-Khan A. A. und Giralt S. 2010. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (15), S. 2612–2624.
- ¹⁹ Harousseau J.-L., Dimopoulos M. A., Wang M. et al. 2010. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 95 (10), S. 1738–1744.
- ²⁰ Lahuerta J.-J., Paiva B., Vidriales M.-B. et al. 2017. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 35 (25), S. 2900–2910.
- ²¹ Lonial S. und Anderson K. C. 2014. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia* 28 (2), S. 258–268.
- ²² Niesvizky R., Richardson P. G., Rajkumar S. V. et al. 2008. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *British journal of haematology* 143 (1), S. 46–53.
- ²³ Straka C., Oduncu F. S. und Dietzfelbinger H. 2017. Kapitel: Therapeutisches Konzept, S.91-93, in: Tumorzentrum München (Hrsg.) *MANUAL Multiples Myelom – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, 5. Aufl. W. Zuckschwerdt Verlag, München.
- ²⁴ Munshi, N. C., Avet-Loiseau, H., Anderson, K. C, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv.* 2020 Dec 8;4(23):5988-5999.
- ²⁵ Food and Drug Administration (FDA). 2024. April 12, 2024 Meeting of the Oncologic Drugs Advisory Committee – Transcript. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/april-12-2024-meeting-oncologic-drugs-advisory-committee-meeting-announcement-04122024>, online abgerufen am 22.01.2026.
- ²⁶ International Myeloma Foundation. 2025. The International Myeloma Foundation Proudly Announces EMA-CHMP Positive Qualification Advice to i2TEAMM Novel Biomarker Procedure Application on the Use of MRDnegCR as an Intermediate Early Endpoint for Conditional Market Approval in Myeloma Clinical Trials. Verfügbar unter: <https://www.globenewswire.com/news-release/2025/07/02/3109171/0/en/The-International-Myeloma-Foundation-Proudly-Announces-EMA-CHMP-Positive-Qualification-Advice-to-i2TEAMM-Novel-Biomarker-Procedure-Application-on-the-Use-of-MRDnegCR-as-an-Intermed.html>, online abgerufen am 22.01.2026.

5.7 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	23.01.2026
Stellungnahme zu	Livoseltamab/Lynozyfic
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Stellung zu der am 02.01.2026 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Linvoseltamab [1]. Die Bewertung bezieht sich auf die folgende Indikation:</p> <p>Lynozytic 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 eine monoklonaler Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben [2].</p> <p>AstraZeneca ist ein führendes forschendes pharmazeutisches Unternehmen mit Studienprogrammen in einer Reihe von onkologisch-hämatologischen Indikationen, einschließlich dem Multiplen Myelom. Aufgrund dessen ist AstraZeneca von dem oben genannten Verfahren zur Nutzenbewertung betroffen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Bestverfügbare Evidenz nicht berücksichtigt</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer leitet basierend auf den Ergebnissen der zulassungsbegründenden einarmigen, nicht-vergleichenden Studie LINKER-MM1 einen Zusatznutzen für die Behandlung mit Linvoseltamab ab. Zur Einordnung der Ergebnisse der nicht vergleichenden Zulassungsstudie LINKER-MM1 legt der pharmazeutische Unternehmer in Modul 4A ergänzend einen nicht randomisierten Vergleich von Linvoseltamab aus der Studie LINKER-MM1 gegenüber Standardtherapien aus der nicht interventionellen, retrospektiven</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Lynozytic mit dem Wirkstoff Linvoseltamab. Lynozytic wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kohortenstudie R5458-ONC-21101 vor. Die seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegt Evidenz stellen laut IQWiG keinen geeigneten Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens dar [1].</p> <p>Anmerkung AstraZeneca:</p> <p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine hämatologische Neoplasie, die durch einen individuell heterogenen Verlauf gekennzeichnet ist. Das klinische Bild der Patient:innen reicht von einer asymptomatischen Erkrankung bis hin zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, renaler Funktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Das MM stellt die zweithäufigste hämatologische Malignität dar [3].</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Patient:innen vorbehandelt (mindestens 3 Vortherapien) und sind wiederholt rezidiert oder sprechen nicht mehr auf verfügbare Therapien an. Patient:innen mit r/r MM in der dritten oder einer höheren Therapielinie haben daher eine schlechte Prognose.</p> <p>Gemäß dem aktuellen Therapiestandard stehen für diese Patient:innen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung in Abhängigkeit der zuvor eingesetzten Arzneimittel oder Arzneimittelkombinationen. Diese umfassen aktuell CAR-T-Zelltherapien, bispezifische Antikörper oder andere zielgerichteten Therapien behandelt. Trotz der verfügbaren Therapieoptionen besteht in diesem Therapiefeld weiterhin ein hoher ungedeckter Bedarf.</p> <p>Bei den einarmigen Studie LINKER-MM1 handelt es sich um die Zulassungsstudien, in der eine Reihe von patientenrelevanten Endpunkten für die Zielpopulation von Linvoseltamab erhoben wurden.</p>	<p>Livoseltamab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen nach Anzahl der Vortherapien unterschieden.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen, darunter Triplett-Therapien und eine Duplett-Therapie mit den Wirkstoffen Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Elotuzumab, Daratumumab, Isatuximab, Lenalidomid, Pomalidomid, Dexamethason bestimmt. Die Therapieentscheidung wird 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.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben;</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die entsprechende Evidenz wurde vom Hersteller im Rahmen des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung umfassend aufbereitet. Angesichts der hier vorliegenden besonderen Therapiesituation sollte die bestverfügbare Evidenz bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	<p><u>Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen, darunter Mono-, Duplett- und Triplet-Therapien mit den Wirkstoffen Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Elotuzumab, Daratumumab, Isatuximab, Lenalidomid, Pomalidomid, Cyclophosphamid, Melphalan, Doxorubicin, Panobinostat, Dexamethason, Prednison oder Prednisolon bestimmt. Die Therapieentscheidung wird 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.</p> <p><u>Zu Patientengruppe a) und b):</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Linvoseltamab legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie LINKER-MM1 vor. Des Weiteren legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse nicht randomisierter Vergleiche zum einen unter Adjustierung mittels Propensity-Scores zum anderen mittels einer Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse vor.</p> <p>Die Studie LINKER-MM1 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. MAIC-Analysen mit Verwendung aggregierter Studiendaten werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertung erachtet. Für den Vergleich mittels Propensity-Score-Adjustierung bestehen zahlreiche Unsicherheiten.</p> <p>Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Linvoseltamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. *Linvoseltamab (multiples Myelom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025*; Projekt: A25-127. Version: 1.0. IQWiG-Berichte – Nr. 2155. :[Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9185/2026-01-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Linvoseltamab_D-1245.pdf].
2. EMA. *ANHANG I. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. LYNOZYFIC. 2025*; Available from: <https://azcollaboration.sharepoint.com/sites/SuroAZD0120ValueTeam/Shared%20Documents/Forms/AllItems.aspx?viewid=56f28e6d%2D006d%2D4335%2D914d%2D0b751b7a7d47&id=%2Fsites%2FSuroAZD0120ValueTeam%2FShared%20Documents%2FAllgemein%2FStellungnahmen%20Wettbewerber%2FLinvoseltamab%20MM%203L%2B%2FQuellen%2FXX%5FEMA%5F2025%2Epdf&parent=%2Fsites%2FSuroAZD0120ValueTeam%2FShared%20Documents%2FAllgemein%2FStellungnahmen%20Wettbewerber%2FLinvoseltamab%20MM%203L%2B%2FQuellen>.
3. onkopedia. *Onkopedia Leitlinien. Multiples Myelom. 2024*; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.

5.8 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2026
Stellungnahme zu	Linvoseltamab (Lynozytic)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Paul Bussilliat, Tobias Herden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2026 eine Nutzenbewertung zu Linvoseltamab (Lynozytic) von Regeneron GmbH veröffentlicht.</p> <p>Livoseltamab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom. Der G-BA unterteilt in Erwachsene, 1) die zuvor bereits 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, und 2) die zuvor bereits mindestens 4 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. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für beide Patientengruppen verschiedene Therapieoptionen fest. Das IQWiG sieht für beide Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Das IQWiG begründet es damit, dass die vom Hersteller herangezogene zweckmäßige Vergleichstherapie von der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie abweichen würde. Der Hersteller beansprucht einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.9 Stellungnahme der DGHO, DSMM und GMMG

Datum	23. Januar 2026
Stellungnahme zu	Linvoseltamab
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Linvoseltamab (Lynozytic[®]) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Multiplen Myelom. Es ist zugelassen als Monotherapie für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen Immunmodulator und einen anti-CD38-Antikörper, und bei denen die Krankheit unter der letzten Therapie fortgeschritten ist. Linvoseltamab hat keinen Orphan-Drug-Status. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>3 Vortherapien</td> <td>individualisierte Therapie</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>>4 Vortherapien</td> <td>individualisierte Therapie</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Linvoseltamab handelt es sich um einen weiteren, bispezifischen Antikörper mit gegen B-Cell Maturation Antigen (BCMA) und CD3 gerichteter Spezifität. 				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	>3 Vortherapien	individualisierte Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	>4 Vortherapien	individualisierte Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																									
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
>3 Vortherapien	individualisierte Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																								
>4 Vortherapien	individualisierte Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																								

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Standard bei Pat., die mindestens drei vorangegangene Therapien einschl. eines Proteasom-Inhibitors, eines immunmodulatorischen Wirkstoffs und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten haben, ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der Vortherapien, des Allgemeinzustandes, relevanter Komorbiditäten und des individuellen Krankheitsverlaufs. Eine weitere, rein numerisch definierte Subgruppenbildung in ,3' bzw. ,4' Vortherapien ist nicht sinnvoll. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, nichtrandomisierte Phase I/II-Studie LINKER-MM1. Im Dossier werden alle Pat. der Zulassungsstudie mit der zulassungskonformen Dosierung von 200 mg präsentiert. • Linvoseltamab führte zu einem Ansprechen \geqVGPR von 63,2% und einer Rate an MRD-Negativität von 45,9%. Der Median der Gesamtüberlebenszeit wurde mit 31,4 Monaten berechnet. • Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 73,5% der Pat. auf. Am häufigsten waren Neutropenie, Anämie und Infektionen. Ein Cytokine-Release-Syndrom im Schweregrad 3 trat bei 1 Pat. auf. <p>Linvoseltamab ist ein weiterer, hochwirksamer, bispezifischer, gegen BCMA gerichteter Antikörper. Aufgrund des Fehlens von Daten vergleichender Studien ist ein Zusatznutzen nicht quantifizierbar.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion.</p> <p>Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1-3]. Jährlich werden ungefähr 4.130 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.320 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Pat., die gegen einen Anti-CD38 Antikörper, einen Proteasominhibitor und einen Immunmodulator refraktär waren, hatten früher eine schlechte Prognose. In Studien aus den letzten Jahren lag die mediane Überlebenszeit von Pat., die bereits mit einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden oder refraktär gegenüber diesen Therapien waren, zwischen 12-15 Monaten [5]. Neue Optionen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht – Zytostatika (alphabetische Reihenfolge): Ciltacabtagen Autoleucel, Belantamab Mafodotin, Carfilzomib, Elotuzumab, Elranatamab, Ixazomib, Panobinostat, Pomalidomid, Selinexor, Talquetamab, Teclistamab, Venetoclax/Bortezomib (Off-Label) - konventionelle Zytostatika (alphabetische Reihenfolge): Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin, Melphalan und Melphalanflufenamid sowie im Off-Label-Use Cisplatin / Etoposid unter Abwägung von Nutzen und Risiken. <p>Als bispezifischer Antikörper bindet Linvoseltamab mit dem einen Fab-Arm an die Untereinheit CD3 des T-Zell-Rezeptors (T Cell Receptor, TCR) auf der T-Zelle, mit dem anderen Arm an die extrazellulären Anteile von BCMA. Linoveltamab wird intravenös appliziert.</p> <p>Daten aus der Zulassungsstudie von Linvoseltamab sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Gezeigt werden die Daten aus dem Datenschnitt vom 23. Juli 2024.</p> <p>Tabelle 2: Linvoseltamab beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom</p> <table border="1" data-bbox="163 1126 1379 1316"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>≥VGPR²</th> <th>PFÜ³</th> <th>ÜL⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LINKER-MM1 [6]</td> <td>nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK⁵</td> <td>-</td> <td>Linvoseltamab</td> <td>117</td> <td>63,2⁶</td> <td>n.e.⁷</td> <td>31,4</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥VGPR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴	LINKER-MM1 [6]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK ⁵	-	Linvoseltamab	117	63,2 ⁶	n.e. ⁷	31,4	
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥VGPR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴										
LINKER-MM1 [6]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK ⁵	-	Linvoseltamab	117	63,2 ⁶	n.e. ⁷	31,4										

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹ N - Anzahl Pat.; ² VGPR – sehr gutes partielles Ansprechen; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ PI – Proteasom-Inhibitor, IMid – Immunmodulator; Anti-CD38 AK – Anti-CD38-Antikörper ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ n. e. – Median nicht erreicht;</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSGG, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Linvoseltamab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet. Als ZVT wurde eine individualisierte Therapie festgelegt, differenziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 Vortherapien - 4 Vortherapien. <p>Wie auch in Leitlinien und Stellungnahmen wiederholt thematisiert, ist dieses ‚numerische‘ Vorgehen nicht sinnvoll und auch in diesem Verfahren nicht nachvollziehbar. Entscheidende Faktoren bei einer individualisierten Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind Biologie der Erkrankung, Symptomatik, Krankheitsdynamik, Art der Vortherapie, Ansprechen auf die Vortherapie und Komorbiditäten.</p> <p>Ein relevanter Faktor bei BCMA-gerichteten Therapien wie Linvoseltamab ist eine vorherige BCMA-gerichtete Therapie.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Linvoseltamab als Monotherapie:</p> <p>Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason – Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Stellungnehmer: DGHO, DSGG, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> – 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 [kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage] – Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage]

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>– Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</p> <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Linvoseltamab als Monotherapie:</p> <p>Eine individualisierte Therapie 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

Stellungnehmer: DGHO, DSGG, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> – 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 [kommt nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind, infrage] – Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [kommt nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind, infrage] – Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason – Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason – Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-Therapie nicht geeignet sind, infrage]

Stellungnehmer: DGHO, DSGG, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> – Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Bortezomib in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Daratumumab Monotherapie [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage] – Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison [kommt nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind, infrage]

Stellungnehmer: DGHO, DSGG, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale Phase-I/II-Studie LINKER-MM1. In die Auswertung für Zulassung und Nutzenbewertung wurden Pat. mit der zulassungskonformen Dosierung von 200 mg eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase I, 200 mg 12 Pat. - Phase II, Kohorte 2 mit 200 mg 105 Pat. <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Datenschnitt für die EMA-Zulassung war der 6. Januar 2024, aktueller Datenschnitt war der 23. Juli 2024.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. Patientenrelevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum letzten Datenschnitt waren 43 der 117 Pat. verstorben. Der Median der Gesamtüberlebenszeit in LINKER-MM1 wird im Dossier beim letzten Datenschnitt mit 31,4 Monaten berechnet.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSGG, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechrate war primärer Endpunkt der Phase-II-Studie. Die Rate der Pat. mit \geqVGPR betrug 63,2%. Die Rate von MRD-negativen Pat. lag bei 45,9%.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 2. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit war zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in Linker-MM1 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D-3L VAS erhoben. Die Auswertungen sind deskriptiv und beschränken sich auf den intraindividuellen Vergleich gegenüber der Baseline. Die Ergebnisse zeigen in den verschiedenen Analysen eine Konstanz oder eine Tendenz zur Verbesserung der Funktionen.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Nebenwirkungen beziehen sich auf alle Pat. in dieser Phase I/II-Studie, also auch auf Pat. mit der Dosierung von 50 mg. Die Nebenwirkungen waren in den beiden Dosierungen ähnlich, nur Neutropenie trat bei der höheren Dosierung häufiger auf. Die Nebenwirkungen sind übersichtlich in der Primärpublikation dargestellt, siehe Tabelle 3.</p> <p>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6]</p> <table border="1" data-bbox="291 909 1187 1316"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 909 638 997">Treatment exposure and TEAEs</th> <th colspan="2" data-bbox="638 909 1075 997">50 mg (n = 104)</th> <th data-bbox="1075 909 1187 997">200 mg (n = 104)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 997 638 1125">Treatment exposure, weeks, median (range)</td> <td colspan="2" data-bbox="638 997 1075 1125">13.9 (2.0-160.0)</td> <td data-bbox="1075 997 1187 1125">53.0 (1.0-160.0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1125 638 1228">TEAEs^a</td> <td data-bbox="638 1125 862 1228">Any Grade, N (%)</td> <td data-bbox="862 1125 1075 1228">Grade 3-4, N (%)</td> <td data-bbox="1075 1125 1187 1228">Any Grade, N (%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1228 638 1316">No. of patients with TEAE</td> <td data-bbox="638 1228 862 1316">102 (98.1)</td> <td data-bbox="862 1228 1075 1316">75 (72.1)</td> <td data-bbox="1075 1228 1187 1316">117 (100)</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment exposure and TEAEs	50 mg (n = 104)		200 mg (n = 104)	Treatment exposure, weeks, median (range)	13.9 (2.0-160.0)		53.0 (1.0-160.0)	TEAEs ^a	Any Grade, N (%)	Grade 3-4, N (%)	Any Grade, N (%)	No. of patients with TEAE	102 (98.1)	75 (72.1)	117 (100)	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Treatment exposure and TEAEs	50 mg (n = 104)		200 mg (n = 104)															
Treatment exposure, weeks, median (range)	13.9 (2.0-160.0)		53.0 (1.0-160.0)															
TEAEs ^a	Any Grade, N (%)	Grade 3-4, N (%)	Any Grade, N (%)															
No. of patients with TEAE	102 (98.1)	75 (72.1)	117 (100)															

Stellungnehmer: DGHO, DSGG, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	Hematologic TEAEs					
	Neutropenia ^b	30 (28.8)	28 (26.9)	50 (42.7)		49 (41.9)
	Anemia ^b	44 (42.3)	39 (37.5)	45 (38.5)		36 (30.8)
	Nonhematologic TEAEs					
	Cytokine release syndrome	57 (54.8)	2 (1.9)	54 (46.2)		1 (0.9)
	Cough	36 (34.6)	0	43 (36.8)		0
	Diarrhea	32 (30.8)	3 (2.9)	44 (37.6)		2 (1.7)
	Fatigue	31 (29.8)	0	39 (33.3)		0
	Arthralgia	34 (32.7)	3 (2.9)	35 (29.9)		0

Stellungnehmer: DGHO, DSGG, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Hypokalemia	17 (16.3)	4 (3.8)	29 (24.8)	4 (3.4)
	Nausea	28 (26.9)	1 (1.0)	27 (23.1)	0
	COVID-19	24 (23.1)	7 (6.7)	26 (22.2)	11 (9.4)
	Headache	31 (29.8)	0	27 (23.1)	1 (0.9)
	Back pain	24 (23.1)	5 (4.8)	24 (20.5)	3 (2.6)
	Pain in extremity	22 (21.2)	3 (2.9)	14 (12.0)	1 (0.9)
	Dyspnea	21 (20.2)	3 (2.9)	24 (20.5)	1 (0.9)
	Constipation	21 (20.2)	0	20 (17.1)	0

Stellungnehmer: DGHO, DSGG, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 73,5% der Pat. in der Dosierung von 200 mg auf. Am häufigsten ist hämatologische Toxizität mit Neutropenie und Anämie. Infektionen wurden bei 74,4% der Pat. dokumentiert, bei 33,3% im Grad 3 und bei 2,6% im Grad 4.</p> <p>Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei 18,8%.</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarms wird die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ vorgeschlagen.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Linvoseltamab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies (ESMO-MCBS:H). Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSGG, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ESMO-MCBS:H für Linvoseltamab 3	
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Die Gabe von Linvoseltamab erfolgt als Monotherapie.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>7. Diskussion</p> <p>Livoseltamab ist ein weiterer, bispezifischer Antikörper zur Therapie des rezidivierten/refraktären MM. Wie andere, zwischenzeitlich zugelassene Arzneimittel bindet es an das B-Cell Maturation Antigen (BCMA). Das Patientenkollektiv der Zulassungsstudie LINKER-MM1 entspricht dem, was wir zunehmend in den Praxen und Ambulanzen sehen: Pat., die nicht mehr auf Proteasom-Inhibitoren, immunmodulatorische Substanzen (Lenalidomid) und Anti-CD38-Ak ansprechen. Diese Pat. haben eine ungünstige Prognose, hier besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Zu diskutieren in der frühen Nutzenbewertung von Linvoseltamab sind vor allem:</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Lynozyfic mit dem Wirkstoff Linvoseltamab. Lynozyfic wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.</p> <p>Livoseltamab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Rate an Pat. mit einer mindestens sehr guten partiellen Remission (VGPR) lag >60%. Die Rate an MRD negativen Pat. lag bei etwa 46%. Sie stieg im Verlauf der Nachbeobachtungszeit kontinuierlich an. Diese Daten liegen weit oberhalb der Ansprechraten aller anderen Therapieoptionen in dieser Behandlungssituation, mit Ausnahme von CAR-T-Zellen und anderen bispezifischen Antikörpern.</p> <p><u>Vergleich mit anderen Arzneimitteln in dieser Behandlungssituation</u></p> <p>Der pU legt keine Daten zum direkten Vergleich von Linvoseltamab mit anderen Arzneimitteln vor. Im indirekten Vergleich mit Elranatamab, Talquetamab oder Teclistamab wird eine vergleichbare, z. T. eine überlegene Wirksamkeit gesehen, wenngleich „Cross Trial Comparisons“ methodische Schwächen haben. Aufgrund seines Bindungsverhaltens an BCMA könnten Linvoseltamab anderen BCMA-gerichteten Antikörpern überlegen sein. Logistische Nachteile sind die erforderliche stationäre Überwachungsphase von 2 x 24 h im Abstand von einer Woche und die Notwendigkeit der intravenösen Verabreichung.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum entspricht der BCMA gerichteten, zielgerichteten Immuntherapie, insbesondere besteht eine gesteigerte Infektanfälligkeit. Zur Prophylaxe und zur Steuerung der Therapie liegen inzwischen detaillierte</p>	<p>einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen nach Anzahl der Vortherapien unterschieden.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die drei Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen, darunter Triplett-Therapien und eine Duplett-Therapie mit den Wirkstoffen Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Elotuzumab, Daratumumab, Isatuximab, Lenalidomid, Pomalidomid, Dexamethason bestimmt. Die Therapieentscheidung wird 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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Empfehlungen u. a. zum Einsatz von Aciclovir und Cotrimoxazol sowie zum Management opportunistischer Infektionen vor. Von besonderer Bedeutung ist die Beobachtung der Hypogammaglobulinämie. Nach Fachinformation kann eine Substitution „in Betracht gezogen werden“, wenn der IgG-Spiegel unter 400 mg/dl fällt – diese Formulierung ist viel zu schwach und entspricht nicht den Leitlinien!</p> <p><u>Applikation</u></p> <p>Die Therapie mit Linvoseltamab wird langfristig bis zum Progress durchgeführt. Für die Weiterentwicklung des Einsatzes von Linvoseltamab sind Studien mit Verlängerung des Therapieintervalls oder Absetzstudien sinnvoll, insbesondere bei den MRD-negativen Pat.</p> <p>Linvoseltamab ist eine weitere, hochwirksame Ergänzung der Therapie von Pat. mit rezidiviertem / refraktärem MM nach mindestens 3 Vortherapien. Aufgrund des Fehlens von Daten vergleichender Studien ist ein Zusatznutzen nicht quantifizierbar.</p>	<p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Proteasominhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen, darunter Mono-, Duplett- und Triplet- Therapien mit den Wirkstoffen Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Elotuzumab, Daratumumab, Isatuximab, Lenalidomid, Pomalidomid, Cyclophosphamid, Melphalan, Doxorubicin, Panobinostat, Dexamethason, Prednison oder Prednisolon bestimmt. Die Therapieentscheidung wird 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.</p> <p><u>Zu Patientengruppe a) und b):</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Linvoseltamab legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie LINKER-MM1 vor. Des Weiteren legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse nicht randomisierter Vergleiche zum</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSGG, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einen unter Adjustierung mittels Propensity-Scores zum anderen mittels einer Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse vor.</p> <p>Die Studie LINKER-MM1 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. MAIC-Analysen mit Verwendung aggregierter Studiendaten werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet. Für den Vergleich mittels Propensity-Score-Adjustierung bestehen zahlreiche Unsicherheiten.</p> <p>Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Linvoseltamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, ist somit nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Kortüm M et al.: Multiples Myelom, Onkopedia 2024, Publikation 10/2024
2. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022.
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-035OL%20KF.html>
3. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017.
DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
4. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al.: Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 32:309-322, 2021.
DOI: [10.1016/j.annonc.2020.11.014](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014)
5. [Mateos EM, Weisel K, De Stefano V et al.](#): LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. [Leukemia Mar 24, 2022](#). DOI: [10.1038/s41375-022-01531-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01531-2)
6. Bumma N, Richter J, Jagannath S et al.: Linvoseltamab for Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol 42:2702-2712, 2024. DOI: [10.1200/JCO.24.01008](https://doi.org/10.1200/JCO.24.01008)
7. [ESMO-MCBS:H Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Linvoseltamab (D-1245)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. Februar 2026

von 14:00 Uhr bis 14:47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH**:

Frau Briswalter
Frau Dr. Rüb
Frau Dr. Ritter
Herr Dr. Flach

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Frau Prof. Dr. Weisel

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

Herr Prof. Dr. Einsele

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

Herr Prof. Dr. Raab

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Flossmann
Herr Siegmeier

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Oncopeptides AB**:

Frau Sager
Herr Dr. Singer

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

Frau Smakula
Herr Brand-Weiner

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

Frau Dr. Wellmann-Pichler
Frau Zader

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

Frau Pedretti
Frau MacDonald

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau von Salisch
Frau Dr. Glinzer

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

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

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

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

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

Frau Briswalter (Regeneron): Das mache ich gerne.

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

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

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

Therapielinien häufig eine Aussicht auf ein vollständiges und lang anhaltendes Ansprechen bieten. In diesem Kontext ordnet sich Linvoseltamab als hocheffektive Therapieoption für die betroffenen Patienten ein.

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

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

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

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

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Insgesamt sind wir sehr froh, dass wir die bispezifischen Antikörper für die Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Myelom zur Verfügung haben. Wir haben schon in den vorangegangenen Anhörungen diskutiert, dass manche Patientinnen und Patienten aus verschiedenen Gründen nicht ab dem ersten Rezidiv CAR-T-Zellen bekommen oder erhalten. Die Patientenpopulation im Rezidiv, das haben wir auch in der Stellungnahme so geschrieben, ist sehr heterogen.

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

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

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

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

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

Zum Nebenwirkungsspektrum muss man sagen: Das Nebenwirkungsspektrum sind vor allem infektiöse Komplikationen, die man bei etwa 33 bis 40 Prozent der Patienten auch in schwerer Form findet. Wir haben aber inzwischen gelernt, dass man durch Immunglobulin-Substitution diese Nebenwirkungen wesentlich besser beherrschen kann. Bei Linvoseltamab ist ganz besonders vorteilhaft und deshalb vielleicht auch eine etwas geringere Infektionsrate, dass man sehr frühzeitig das Intervall zwischen den Applikationen verlängert, vor allem bei den Patienten, die gut ansprechen. Von daher gibt es Strategien, wie man sich diesen Problemen nähert. Alles andere, CRS, Neurotoxizität, ist kein wesentliches Thema, kann inzwischen sehr

gut bei den bispezifischen Antikörpern gemanaged werden. Bei Linvoseltamab ist auch dieses Step-up Dosing an Tag eins und acht relativ gut realisierbar.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Auf dem letzten amerikanischen Hämatologen-Kongress wurde eine spannende Studie vorgestellt, die MajesTEC-3-Studie, in der man gesehen hat, dass ein bispezifischer Antikörper, hier ein anderer: Teclistamab in Kombination mit Daratumumab, bereits in der zweiten Linie sehr erfolgreich und mit einer langfristigen Tumorkontrolle eingesetzt wurde. Von daher kann ich Ihren Eindruck nur bestätigen, die bispezifischen Antikörper werden in der Zukunft in die früheren Therapielinien kommen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Das Toxizitätsprofil, wurde gesagt, könnte eventuell günstiger sein als bei den anderen. Klar, direkte Vergleiche gibt es nicht, aber es sprechen einige Argumente dafür.

Gibt es Einschränkungen, was die Patientenpopulation angeht? Gibt es Patienten, die so geschwächt sind, dass man das nicht machen könnte? Oder sehen Sie solche Einschränkungen nicht?

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank.

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

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

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Punkt ist für uns ziemlich kritisch, weil wir in der Vergangenheit öfter gesagt haben, dass die rein numerische Aufzählung der Anzahl der Vortherapien schwierig geworden ist. Die Situation ist etwas anders, als Sie sie gerade dargestellt haben, Frau Pitura. Es ist nicht so, als wenn die Leute heute alle krank werden und wir in zwei Jahren dieselbe Population in einer Rezidivsituation haben, sondern wir haben heute Patienten, die schon fünf und zehn Jahre mit einer bestimmten Behandlung behandelt

wurden, mit allen Nebenwirkungen oder nicht Nebenwirkungen, mit Erhaltungstherapie, ohne Erhaltungstherapie und dann, je nachdem, wann sie rezidiert sind, in eine nächste Rezidivtherapie hineingegangen sind. Deshalb finden wir diese numerischen Aufzählungen so schwierig.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Pitura: Vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Briswalter (Regeneron): Ich wollte sagen, das gibt es oft, dass man parallel forscht. Als wir die Studie aufgesetzt haben, gab es die bispezifischen Antikörper noch nicht. Von daher war eine direkt vergleichende Studie nicht möglich. Wir generieren aber weitere Evidenz, wo wir Daten zur Wirksamkeit und zur Sicherheit von Linvoseltamab nach der LINKER-MM003 liefern werden.

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

Toxizität, treten früher auf. Wir sehen viele Vorteile für dieses Produkt. Natürlich muss sich das praktisch erst herauskristallisieren.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Deshalb möchten wir als behandelnde Ärztinnen und Ärzte jedem Patienten unter einer BCMA-gerichteten Immuntherapie zumindest für einen gewissen Zeitraum abhängig von dem eingesetzten Präparat, seien es CAR-T-Zellen oder bispezifische Antikörper, eine Immunglobulin-Substitution geben. Die französischen Kolleginnen und Kollegen der IFM-Studiengruppe konnten in eigenen Daten zeigen, dass man die schwerwiegenden Infektionen um mehr als die Hälfte durch die konsequente Immunglobulin-Substitution reduzieren kann. In unserem Interesse ist es, jeden Patienten bestmöglich zu schützen. Da tun wir uns im Alltag mit der momentanen Zulassungssituation sehr schwer und versuchen, jeden Tag das Beste daraus zu machen.

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 14:47 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-064-z Linvoseltamab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Linvoseltamab

[zur Behandlung des multiplen Myeloms nach mindestens drei vorausgegangenen Therapien]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und 5. Dezember 2019
- Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und 16. Dezember 2021
- Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und 15. Juli 2021
- Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022
- Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022
- Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021
- Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 19. September 2024
- Melphalanflufenamid – Beschluss vom 16. März 2023
- Selinexor – Beschlüsse vom 16. März 2023
- Ciltacabtagen Autoleucel – Beschluss vom 17. August 2023
- Teclistamab – Beschluss vom 15. Februar 2024
- Talquetamab – Beschluss vom 7. März 2024
- Elranatamab – Beschluss vom 4. Juli 2024

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen

Siehe systematische Literaturrecherche

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Linvoseltamab

[zur Behandlung des multiplen Myeloms nach mindestens drei vorausgegangenen Therapien]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff
ATC-Code
Handelsname

Anwendungsgebiet
(Text aus Fachinformation)

Zu bewertendes Arzneimittel:

Linvoseltamab
Lynozytic
n.a.

Positive Opinion vom 27.02.2025:

Lynozytic ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression hatten.

Chemotherapien

Carmustin
L01AD01
generisch

Carmustin-ratiopharm wird bei Erwachsenen angewendet.
Carmustin-ratiopharm ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen wirksam:

- [...]
- Multiples Myelom (in Kombination mit Glukokortikoiden wie z. B. Prednisolon) [...]

Cyclophosphamid
L01AA01
generisch

Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:

- Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Doxorubicin L01DB01 generisch	Doxorubicinhydrochlorid Teva wird angewendet zur Behandlung von: [...] - fortgeschrittenes multiples Myelom
Doxorubicin (pegyliert liposomal) L01DB01 Caelyx pegylated liposomal	Caelyx pegylated liposomal wird angewendet [...] - in Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.
Melphalan L01AA03 generisch	Melphalan-ratiopharm wird in der konventionellen intravenösen Dosierung zur Behandlung des multiplen Myeloms [...] angewendet. Melphalan-ratiopharm wird in hoher intravenöser Dosierung mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation zur Behandlung des multiplen Myeloms [...] angewendet. [...] Melphalan-ratiopharm kann in den oben genannten Anwendungsgebieten allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet werden.
Melphalan flufenamid L01AA10 Pepaxti	Pepaxti ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva	Vincristinsulfat-Teva 1mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] - multiplen Myelom [...]
Weitere antineoplastische Arzneimittel	
Bortezomib L01XG01 generisch	Bortezomib medac als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Carfilzomib L01XG02 Kyprolis</p>	<p>Kyprolis ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason alleine zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.</p>
<p>Daratumumab L01FC01 Darzalex</p>	<p>Darzalex ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. - in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben - als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten
<p>Elotuzumab L01FX08 Empliciti</p>	<p>Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.</p> <p>Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.</p>
<p>Elranatamab L01FX32 Elrexio</p>	<p>Elrexio wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</p>
<p>Isatuximab L01FC02 Sarclisa</p>	<p>Sarclisa ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. - in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ixazomib L01XG03 Ninlaro	Ninlaro ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Lenalidomid L04AX04 generisch	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ist indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Panobinostat L01XH03 Farydak	Farydak ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.
Pomalidomid L04AX06 Imnovid	<ul style="list-style-type: none"> - Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. - Imnovid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
Selinexor L01XX66 Nexpovio	<p>Nexpovio ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. - in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.
Talquetamab L01FX29 Talvey	Talvey wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Teclistamab L01FX24 Tecvayli	Tecvayli wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 generisch	Palliativtherapie maligner Tumoren
Prednisolon H02AB06 generisch	<u>Hämatologie / Onkologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, [...] multiples Myelom [...] - Palliativtherapie maligner Erkrankungen
Prednison H02AB07 generisch	<u>Hämatologie / Onkologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, [...] multiples Myelom - Palliativtherapie maligner Erkrankungen
CAR-T-Zelltherapien	
Ciltacabtagen Autoleucel L01XL05 Carvykti	Carvykti ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind
Idecabtagen vicleucel L01XL07 Abecma	Abecma ist indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-064z (Linvoseltamab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 8. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	21
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	30
Referenzen.....	32

Abkürzungsverzeichnis

AHS	Alberta Health Service
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAR	Chimeric antigen receptor
CCO	Cancer Care Ontario
CR	Complete response
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
ECRI	Emergency Care Research Institute
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HCT	Hematopoietic cell transplantation
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MM	Multiples Myelom/Multiple myeloma
MR	Minor response
MRD	Minimal residual disease
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate

OS	Overall survival
PD	Progressive disease
PFS	Progression-free survival
PI	Protease Inhibitors
PR	Partial response
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
RRMM	Relapsed/refractory multiple myeloma
s.c.	Subkutan
sCR/CR	Stringent complete response
SCT	Stem Cell Transplantation
SD	Stable disease
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematische Reviews/Systematic Reviews
TRAE	Treatment-related Adverse Events
TRIP	Turn Research into Practice Database
VGPR	Very Good Partial Response
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression hatten.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiples Myelom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 14.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 780 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. *Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet.* Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 11 Referenzen eingeschlossen.

Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es liegen keine relevanten Cochrane Reviews vor.

3.2 Systematische Reviews

Costa BA et al., 2025 [2].

Addition of Elotuzumab to Backbone Treatment Regimens for Multiple Myeloma: An Updated Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials.

Fragestellung

An up-to-date and comprehensive meta-analysis of RCTs evaluating the addition of this anti-SLAMF7 mAb to backbone antineoplastic regimens.

Methodik

Population:

- NDMM and RRMM

Intervention/Komparator:

- Standard backbone regimens for MM (doublets or triplets containing dexamethasone plus an IMiD and/or a PI) administered either alone (control arm) or in combination with an anti-SLAMF7 mAb (elotuzumab arm)

Endpunkte:

- PFS, Overall survival (OS), overall response rate (ORR), and very good partial response (VGPR) or better rate

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (PubMed), Embase, and Cochrane Library from inception to April 1, 2024.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias in randomized trials" (RoB-2)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs comprising 2705 patients (50% treated with elotuzumab-containing regimens) met our predefined criteria. The selected studies included 3 RRMM trials (n = 915) and 5 NDMM trials (n = 1790).

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 Study Characteristics. Key Descriptive Information on Included Trials and Baseline Features From Study Populations. Abbreviations: *ASCT* = autologous stem cell transplantation; *DSMM* = deutsche Studiengruppe multiples Myelom; *ECOG* = eastern cooperative oncology group; *Elo* = elotuzumab; *GMMG* = German-speaking myeloma multicenter group; *IND* = induction; *ISS* = international staging system; *KRd* = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone; *LOTS* = lines of therapy; *Mdn* = median; *Min* = minimum; *MT* = maintenance therapy; *N/A* = not applicable; *NCT* = National Clinical Trial; *NDMM* = newly diagnosed multiple myeloma; *NR* = not reported; *Pd* = pomalidomide/dexamethasone; *RCT* = randomized controlled trial; *R-ISS* = revised-international staging system; *RRMM* = relapsed/refractory multiple myeloma; *Rd* = lenalidomide/dexamethasone; *SWOG* = southwest oncology group; *Vd* = bortezomib/dexamethasone; *VRd* = bortezomib/lenalidomide/dexamethasone; *WHO* = World Health Organization.

Study (NCT number)	Design (Country)	Population (Interventions Compared)	No. of Patients (Age, Years)		Performance Status		Disease Staging		High-Risk Cytogenetic Abnormalities		No. of Cycles Completed		Follow-Up Duration [†]
			Elo Arm	Control Arm	Elo Arm	Control Arm	Elo Arm	Control Arm	Elo Arm	Control Arm	Elo Arm	Control Arm	
DSMM XVII Trial, 2023 (NCT03948035)	Multicenter, open-label, phase III RCT (Austria and Germany)	NDMM, eligible for ASCT (Elo-KRd vs. KRd)	291 (Mdn, 59)	288 (Mdn, 58)	ECOG: 0, 55% 2, 7%	ECOG: 0, 54% 2, 10%	R-ISS: I, 40%; III, 10%	R-ISS: I, 36%; III, 11%	del(17p): 16/244 (7%); t(4;14): 21/240 (9%); t(14;16): 2/228 (1%)	del(17p): 16/248 (6%); t(4;14): 26/248 (10%); t(14;16): 2/236 (1%)	All 6 IND cycles: 92%	All 6 IND cycles: 92%	Min, 5.6 months [†]
ELOQUENT-1 Trial, 2022 (NCT01335399)	Multicenter, open-label, phase II RCT (Multinational)	NDMM, ineligible for ASCT (Elo-Rd vs. Rd)	374 (Mdn, 73)	374 (Mdn, 73)	ECOG: 0, 36% 2, 12%	ECOG: 0, 36% 2, 18%	ISS: I, 40%; III, 28%	ISS: I, 27%; III, 28%	del(17p), t(4;14), and/or t(14;16): 43/350 (12%)	del(17p), t(4;14), and/or t(14;16): 45/348 (13%)	Mdn, 26 (range, 9-53)	Mdn, 21 (range, 8-46)	Min, 65.3 months; Mdn, 70.6 months
ELOQUENT-2 Trial, 2015 (NCT01239797)	Multicenter, open-label, phase II RCT (Multinational)	RRMM, 1-3 prior LOTS (Elo-Rd vs. Rd)	321 (Mdn, 67)	325 (Mdn, 66)	ECOG: 0-1, 93% 2, 7%	ECOG: 0-1, 90% 2, 10%	ISS: I, 46%; III, 21%	ISS: I, 44%; III, 22%	del(17p): 102/315 (32%); t(4;14): 30/315 (10%); t(14;16): 11/313 (4%)	del(17p): 104/322 (32%); t(4;14): 31/321 (10%); t(14;16): 5/322 (2%)	Mdn, 19 (range, 1-91)	Mdn, 14 (range, 1-83)	Min, 70.6 months
ELOQUENT-3 Trial, 2018 (NCT02654132)	Multicenter, open-label, phase 2 RCT (Multinational)	RRMM, ≥2 prior LOTS (Elo-Pd vs. Pd)	60 (Mdn, 69)	57 (Mdn, 66)	ECOG: 0-2, 100%	ECOG: 0-2, 100%	ISS: I/II, 88%; III, 12%	ISS: I/II, 88%; III, 12%	del(17p), t(4;14), and/or t(14;16): 16/49 (33%)	del(17p), t(4;14), and/or t(14;16): 18/46 (39%)	Mdn, 9 (range, 1-53)	Mdn, 5 (range, 1-50)	Min, 45 months
GMMG-HD6 Trial, 2024 (NCT02495922)	Multicenter, open-label, phase III RCT [†] (Germany)	NDMM, eligible for ASCT (Elo-VRd vs. VRd)	142 (Mdn, 59)	139 (Mdn, 59)	WHO: 0-1, 93% 2-3, 7%	WHO: 0-1, 94% 2-3, 6%	ISS: I, 39%; III, 25%	ISS: I, 40%; III, 20%	del(17p): 8/142 (6%); t(4;14): 11/142 (8%); t(14;16): 5/142 (4%);	del(17p): 21/139 (15%);	All 4 IND cycles: 92%; All 26 MT cycles: 54% [§]	All 4 IND cycles: 95%; All 26 MT cycles: 50% [§]	Min, 36 months; Mdn, 49.8 months

(continued on next page)

Jakubowiak et al., 2016 (NCT01478048)	Multicenter, open-label, phase II RCT (Multinational)	RRMM, 1-3 prior LOTS (Elo-Vd vs. Vd)	77 (Mean, 65)	75 (Mean, 65)	ECOG: 0, 51% 2, 3%	ECOG: 0, 61% 2, 8%	ISS: I, 43%; III, 18%	ISS: I, 35%; III, 29%	del(17p) and/or t(4;14): 0/36 (0%) [†]	del(17p) and/or t(4;14): 5/33 (15%) [†]	Mdn, 12	Mdn, 7	Min, 28.3 months; Mdn, 15.9 months (Elo-Vd)
Kubo et al., 2020 (NCT02272803)	Multicenter, open-label, phase 2 RCT (Japan)	NDMM, ineligible for ASCT (Elo-Rd vs. Rd)	40 (Mdn, 72)	42 (Mdn, 73)	ECOG: 0-2, 100%	ECOG: 0-2, 100%	ISS: I, 23%; III, 20%	ISS: I, 24%; III, 21%	del(17p) and/or t(4;14): 1/40 (3%) [†]	del(17p) and/or t(4;14): 0/42 (0%) [†]	Mdn, 13	Mdn, 12	6-72 months
SWOG-1211 Trial, 2021 (NCT01668719)	Multicenter, open-label, phase 2 RCT (United States)	High-risk [‡] NDMM, ineligible for ASCT (Elo-VRd vs. VRd)	48 (Mdn, 62)	52 (Mdn, 66)	SWOG: >1, 15%	SWOG: >1, 18%	R-ISS: I, 13%; III, 15%	R-ISS: I, 4%; III, 21%	del(17p): 15/48 (31%); t(14;16): 7/48 (15%)	del(17p): 22/52(42%); t(14;16): 4/52 (8%)	Mdn, 14	Mdn, 8	Mdn, 72 months

Qualität der Studien:

- According to RoB-2, all included RCTs were deemed to have a low risk of bias. Although outcome assessors in all studies were not blinded to the treatment each participant received, measurements were unlikely to be influenced by the knowledge of the assigned interventions.

Studienergebnisse:

- (...) In RRMM settings, elotuzumab use significantly improved PFS (hazard ratio [HR], 0.70; 95% confidence interval [CI], 0.60-0.82; $P < .001$; $I^2 = 0\%$).
- This benefit was consistent among patients with high-risk cytogenetics (HR, 0.62; 95% CI, 0.43-0.90; $P = .01$; $I^2 = 0\%$) and was particularly evident in those previously treated with proteasome inhibitors (PIs) or immunomodulatory drugs (IMiDs).
- The RRMM cohort also demonstrated better OS, ORR, and \geq VGPR rate.
- The pooled safety population consisted of 2670 patients (50% with NDMM and 50% with RRMM)
 - Grade \geq 3 infections were more common in the elotuzumab arm (HR, 1.58; 95% CI, 1.31-1.91; $P < .001$; $I^2 = 0\%$), but there were lower rates of grade \geq 3 neutropenia compared to the control arm (HR, 0.62; 95% CI, 0.51-0.76; $P < .001$; $I^2 = 0\%$). No

significant differences were observed for grade ≥ 3 event rates of anemia, thrombocytopenia, or cardiac disorders. Absolute rates of SPMs were 8.6% (3.6% nonmelanoma skin cancers, 4.5% other neoplasms, 0.5% unknown category) in the elotuzumab arm and 7% (2.5% nonmelanoma skin cancers, 3.9% other neoplasms, 0.6% unknown category) in the control arm. Upon comparison, there was a similar cumulative risk of SPMs between the 2 groups (HR, 0.86; 95% CI, 0.58-1.26; $P = .30$; $I^2 = 0\%$).

Fazit der Autoren

This systematic review and updated meta-analysis of RCTs found significant improvements in survival outcomes and response rates with the addition of elotuzumab to backbone regimens for RRMM, with demonstration of a consistent PFS benefit regardless of cytogenetic risk profile and particularly among patients with previous PI/IMiD exposure. Nevertheless, our results suggest against the application of this anti-SLAMF7 mAb in frontline settings. Apart from more grade ≥ 3 infections with elotuzumab, overall safety profiles were similar between treatment arms. Despite the heterogeneity of drug combinations and patient populations, these findings have the potential to inform clinical decision-making and guide the design of future research.

Ye L et al., 2023 [11].

Efficacy and safety of anti-CD38 monoclonal antibodies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to evaluate the safety and efficacy of antiCD38 monoclonal antibodies (mAbs) among patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) through meta-analysis.

Methodik

Population:

- RRMM

Intervention:

- anti-CD38 mAbs in combination with IMiDs or PIs plus dexamethasone

Komparator:

- IMiDs or PIs plus dexamethasone

Endpunkte:

- PFS and OS, other efficacy results and TEAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- June 2023, PubMed, Web of Science, Embase and the Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- modified Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 studies

Charakteristika der Population/Studien:

First author (year)	Region	Participants (E/C)	Age (E/C, years)	Intervention (E/C)	Previous lines of treatment	Follow-up time (months)	Trial
Richardson (2022)	102 hospitals in 24 countries across Europe, North America, and the Asia-Pacific regions	154/153	Median (IQR): 68 (60-74)/66 (59-71)	Isatuximab + pomalidomide + dexamethasone/ Pomalidomide + dexamethasone	≥ 2	35.3 (median)	ICARIA-MM
Usmani (2023)	102 medical centers in 19 countries across North America, Europe, Australia, and Asia	312/154	Median (IQR): 64.0 (57-70)/64.5 (59-71)	Daratumumab + carfilzomib + dexamethasone/ Carfilzomib + dexamethasone	1-3	50 (median)	CANDOR
Sonneveld (2023)	16 countries across Europe, North America, South America, Australia, and Asia	251/247	Median (range): 64 (30-88)/64 (33-85)	Daratumumab + bortezomib + dexamethasone/ Bortezomib + dexamethasone	≥ 1	72.6 (median)	CASTOR
Lu (2021)	Mainland China (25 sites) and Taiwan (2 sites)	141/70	Median (range): 61 (28-79)/61 (43-82)	Daratumumab + bortezomib + dexamethasone/ Bortezomib + dexamethasone	≥ 1	8.2 (median)	LEPUS
Martin (2023)	69 study centers in 16 countries across North America, South America, Europe, and the Asia-Pacific region.	179/123	Median (range): 65 (37-86)/63 (33-90)	Isatuximab + carfilzomib + dexamethasone/ Carfilzomib + dexamethasone	1-3	44 (median)	IKEMA
Dimopoulos (2021)	48 academic centers and hospitals in 12 European countries	151/153	Median (range): 67 (42-86)/68 (35-90)	Daratumumab + pomalidomide + dexamethasone/ Pomalidomide + dexamethasone	≥ 1	16.9 (median)	APOLLO
Bahlis (2020)	135 sites in 18 countries across North America, Europe, and the Asia Pacific region	286/283	Median (range): 65 (34-89)/65 (42-87)	Daratumumab + lenalidomide + dexamethasone/ Lenalidomide + dexamethasone	≥ 1	44.3 (median)	POLLUX
Fu (2023)	Mainland China (25 sites) and Taiwan (2 sites)	141/70	Median (range): 61 (28-79)/61 (43-82)	Daratumumab + bortezomib + dexamethasone/ Bortezomib + dexamethasone	≥ 1	25.1 (median)	LEPUS
Usmani (2022)	102 medical centers in 19 countries across North America, Europe, Australia, and Asia	312/154	Median (IQR): 64.0 (57-70)/64.5 (59-71)	Daratumumab + carfilzomib + dexamethasone/ Carfilzomib + dexamethasone	1-3	27	CANDOR
Dimopoulos (2023)	135 sites in 18 countries across North America, Europe, and the Asia Pacific region	286/283	Median (range): 65 (34-89)/65 (42-87)	Daratumumab + lenalidomide + dexamethasone/ Lenalidomide + dexamethasone	≥ 1	79.7 (median)	POLLUX
Mateos (2020)	16 countries across Europe, North America, South America, Australia, and Asia	251/247	Median (range): 64 (30-88)/64 (33-85)	Daratumumab + bortezomib + dexamethasone/ Bortezomib + dexamethasone	≥ 1	40 (median)	CASTOR

E, experimental arm; C, control arm; IQR, interquartile range.

Qualität der Studien:

- 9 included RCTs were assessed as high quality, because the study design had been detailly described. The remaining two studies were evaluated as low quality, as randomization, randomization concealment, and withdrawals and dropouts were not described in detail.

Studienergebnisse:

- Compared with IMiDs (or PIs) and dexamethasone alone, anti-CD38 mAbs in combination with IMiDs (or PIs) and dexamethasone significantly prolonged PFS (HR: 0.552, 95% CI = 0.461 to 0.659, 95% PI = 0.318 to 0.957) and OS (HR: 0.737, 95% CI = 0.657 to 0.827, 95% PI = 0.626 to 0.868) in patients with RRMM
- RRMM patients receiving anti-CD38 mAbs in combination with IMiDs (or PIs) and dexamethasone achieved higher rates of overall response (RR: 1.281, 95% CI = 1.144 to 1.434, 95% PI = 0.883 to 1.859), complete response or better (RR: 2.602, 95% CI = 1.977 to 3.424, 95% PI = 1.203 to 5.628), very good partial response (VGPR) or better (RR: 1.886, 95% CI = 1.532 to 2.322, 95% PI = 0.953 to 3.731), and minimum residual disease (MRD)-negative (RR: 4.147, 95% CI = 2.588 to 6.644, 95% PI = 1.056 to 16.283) than those receiving IMiDs (or PIs) and dexamethasone alone.
- For TEAEs, the rates of hematologic and nonhematologic TEAEs, including thrombocytopenia, neutropenia, upper respiratory tract infection (URTI), pneumonia, bronchitis, dyspnea, diarrhea, pyrexia, back pain, arthralgia, fatigue, insomnia, and hypertension, were higher in the anti-CD38 mAbs in combination with IMiDs (or PIs) and dexamethasone group than in the IMiDs (or PIs) and dexamethasone group

Fazit der Autoren

Taken together, our meta-analysis demonstrated that anti-CD38 mAbs in combination with IMiDs (or PIs) and dexamethasone improved PFS and OS in patients with RRMM, and achieved higher rates of overall response, complete response or better, VGPR or better, and MRD-negative compared with IMiDs (or PIs) and dexamethasone alone. The rates of hematologic and nonhematologic TEAEs, including thrombocytopenia, neutropenia, URTI, pneumonia, bronchitis, dyspnea, diarrhea, pyrexia, back pain, arthralgia, fatigue, insomnia, and hypertension, were also higher in the anti-CD38 mAbs in combination with IMiDs (or PIs) and dexamethasone group than in the IMiDs (or PIs) and dexamethasone group.

Qureshi Z et al., 2024 [10].

Efficacy and safety of teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To synthesize the evidence on the efficacy and safety of teclistamab in treating relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM).

Methodik

Population:

- adult (> 18 years) patients diagnosed with RRMM

Intervention:

- Teclistamab

Komparator:

- Siehe Ergebnisse

Endpunkte:

- overall response rate, adverse events, complete response or better and very good partial response or better

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, EMBASE, and Google Scholar databases until June 2024

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle Ottawa Scale (NOS)
 - Furthermore, the overall methodological quality was rated as poor (NOS score 0–3), fair (NOS score 4–6) or good (NOS score 7–9)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five studies with 661 patients diagnosed with RRMM

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 Study characteristics

Study ID	Study design	Study location	Patient characteristics					Lines of prior therapy	Refractory status
			Sample, n	Age (years)	M/F	Prior BCMA therapy (%)	Refractory status		
Moreau et al.2022 [1]	Phase I/II open-label multicenter non-randomized study	United States, China, Belgium, Canada, France, Germany, Italy, Netherlands, Spain, Sweden, and the United Kingdom	165	64 (33–84)	96/69	Not allowed	5 (2–14)	Triple-class (165) Penta-drug (116)	
Riedhammer et al.2024 [19]	Multicenter retrospective study	Germany	123	67 (35–87)	70/53	37.4	6 (3–14)	Triple-class (113) Penta-drug (74)	
Mohan et al.2024 [20]	Multicenter retrospective study	United States	110	68 (37–89)	56/54	35	6 (3–13)	Triple-class (95) Penta-drug (84)	
Usmani et al.2021 [21]	Multicenter open-label phase I study	United States, China, Belgium, Canada, France, Germany, Italy, Netherlands, Spain, Sweden, and the United Kingdom	157	63 (57–69)	85/72	Not allowed	6 (4–7)	Triple-class (128) Penta-drug (61)	
Dima et al.2024 [22]	Multicenter retrospective study	United States	106	66.5 (35–87)	49/57	53	6 (4–17)	Triple-class (97) Penta-drug (68)	
Study ID	Study design	Follow-up (months)	Outcomes					Any adverse event (grade > 3)	
			ORR (%)	≥VGPR (%)	≥CR (%)	CRS (grade > 3)	Neurotoxicity (grade > 3)		
Moreau et al.2022 [1]	Phase I/II open-label multicenter non-randomized study	14.1	63	58.8	39.4	1 (0.6%)	1 (0.6%)	156 (94.5%)	
Riedhammer et al.2024 [19]	Multicenter retrospective study	5.5	59.3	48	22	2 (1.6%)	1 (0.8%)	NR	
Mohan et al.2024 [20]	Multicenter retrospective study	3.5	62	51	20	5 (4.5%)	5 (4.5%)	NR	
Usmani et al.2021 [21]	Multicenter open-label phase I study	7.1	65	58	40	0 (0%)	NR	134 (85%)	
Dima et al.2024 [22]	Multicenter retrospective study	3.8	66	46.2	29	1 (0.9)	3 (2.8)	NR	

Qualität der Studien:

Table 3 Methodological quality using the Newcastle Ottawa Scale

Study ID	Exposed cohort representativeness	Non-exposed cohort selection	Exposure verification	Initial outcome absence	Cohort comparability	Outcome evaluation	Sufficient follow-up	Cohort follow-up	Total score	Overall quality
Moreau et al.2022 [13]	0	0	1	1	2	0	1	1	6	Fair
Riedhammer et al.2024 [19]	1	0	1	1	1	0	0	1	5	Fair
Mohan et al.2024 [20]	1	0	1	1	2	0	0	1	6	Fair
Usmani et al.2021 [21]	0	0	1	1	0	0	1	1	4	Fair
Dima et al.2024 [22]	1	0	1	1	2	0	0	1	6	Fair

Studienergebnisse:

- The pooled results showed that teclistamab led to an overall response rate (ORR) of 62.8% (95% Confidence Interval (CI): 58.6–66.8), a \geq very good partial response or better (VGPR) of 52.1% (95% CI: 46.8–57.3), and a \geq complete response or better (CR) of 29.5% (95% CI: 21.9–38.4).
- When the ORR was assessed in different subgroups, we found that patients with extramedullary disease (EMD) had considerably lower ORR than those without EMD (45% vs. 71%, $p < 0.0001$).
- The ORR was significantly lower in patients with prior (B-cell maturation antigen) BCMA-directed therapy (OR: 2.24, $p = 0.002$) and those with stage III disease (OR: 3.69, $p = 0.0001$).
- subgroup analyses showed no considerable difference in the ORR between patients with high or standard-risk cytogenetics (OR: 1.05 $p = 0.82$) and those with penta-drug or tripleclass-refractory disease (OR: 0.97 $p = 0.89$).
- Regarding the safety of teclistamab, the pooled results showed that the incidence of grade ≥ 3 adverse events was high (90.7%). However, grade ≥ 3 cytokine release syndrome (CRS) and neurotoxic events were low (1.5% and 2.2%, respectively).

Fazit der Autoren

In summary, RRMM patients treated with teclistamab display good response rates. Furthermore, research suggests that these responses are durable and deepen over time. However, more research in long-term follow-up studies is required to establish the durability of these responses. Additionally, evidence suggests that prior BCMA-directed therapy, the presence of EMD and stage III disease are associated with poor response rates. However, the response rates for patients with prior BCMA-related therapy are relatively high. Therefore, teclistamab can be a valuable therapeutic option for these patients. Adverse events are also common with the teclistamab treatment. However, severe toxic events such as CRS and neurotoxicity are generally low. Therefore, with appropriate measures, resources, and infrastructure, teclistamab can be safely administered to patients with RRMM.

Chen H et al., 2023 [1].

Comparative efficacy of novel-drugs combined therapeutic regimens on relapsed/refractory multiple myeloma: a network meta-analysis.

Fragestellung

the aim to identify treatments that could be more effective than others in RRMM.

Methodik

Population:

- patients with RRMM

Intervention/Komparator:

- enalidomide, pomalidomide, carfilzomib, ixazomib, vorinostat, panobinostat, elotuzumab, daratumumab, isatuximab, selinexor and venetoclax

Endpunkte:

- treatment response rate, which was defined as overall ORR. The ORR comprised partial, very good partial, complete, and stringent complete responses in accordance with the International Myeloma Working Group (IMWG) criteria

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, PubMed, Embase, and Web of Science for identifying eligible clinical trials from inception date to 15 June 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 RCTs: Among 22 RCTs, there were 13 kinds of therapeutic regimens according to the use of novel drugs: (1) dexamethasone (Dex), (2) bortezomib (Bor): bortezomib ± dexamethasone, (3) lenalidomide (Len): lenalidomide + dexamethasone, (4) pomalidomide (Pom): pomalidomide + dexamethasone, pomalidomide + bortezomib + dexamethasone, (5) carfilzomib (Car): carfilzomib + dexamethasone, carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone, (6) ixazomib (Ixa): ixazomib + lenalidomide + dexamethasone, (7) vorinostat (Vorino): vorinostat + bortezomib, (8) panobinostat (Pano): panobinostat + bortezomib + dexamethasone, (9) elotuzumab (Elo): elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone, elotuzumab + pomalidomide + dexamethasone, elotuzumab + bortezomib + dexamethasone, (10) daratumumab (Dara): daratumumab+ bortezomib+dexamethasone, daratumumab + carfilzomib + dexamethasone, daratumumab + lenalidomide + dexamethasone, daratumumab + pomalidomide + dexamethasone, (11) isatuximab (Isa): isatuximab+ carfilzomib + dexamethasone, isatuximab + pomalidomide + dexamethasone, (12) selinexor (Sel): selinexor + bortezomib + dexamethasone, (13) venetoclax (Ven): venetoclax + bortezomib + dexamethasone

Charakteristika der Population/Studien:

- The median age ranged from 61 to 69 years, and patients received one to eleven prior lines of treatments.

Qualität der Studien:

- The quality of all studies was high

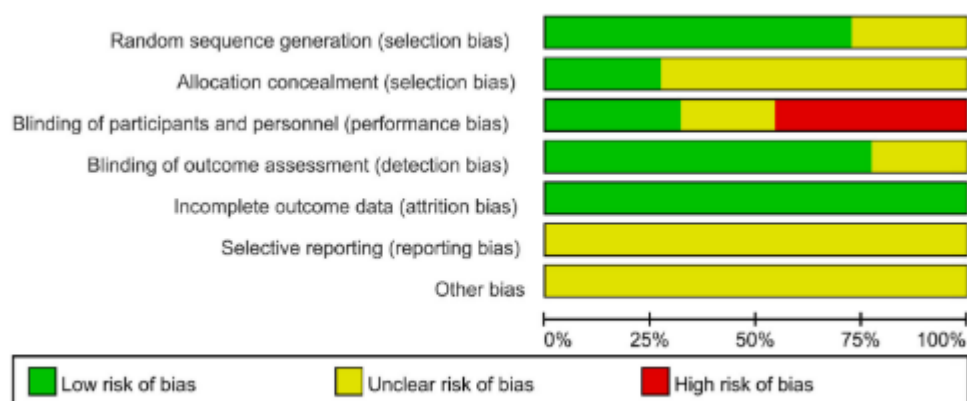


Figure 2. Risk of bias summary.

Studienergebnisse:

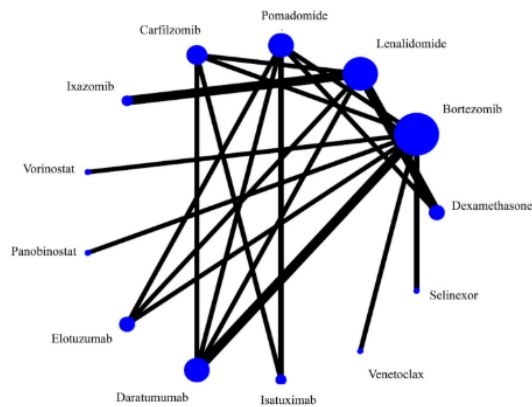


Figure 3. Network plot for overall response rate between different regimens.

- 22 studies, yielding 79 pairwise comparisons, 20 of which were statistically significant: Compared with Dex, Bor (OR: 0.22, 95%CI: 0.09– 0.56), len (OR: 0.22, 95%CI: 0.11–0.44), Pom (OR: 0.15, 95%CI: 0.07–0.23), Car (OR: 0.09, 95%CI: 0.04–0.23), Ixa (OR: 0.12, 95%CI: 0.04–0.34), Vorino (OR: 0.12, 95% CI: 0.03–0.47), Pano (OR: 0.17, 95%CI: 0.04–0.69), Elo (OR: 0.11, 95%CI: 0.04–0.27), Dara (OR: 0.06, 95%CI: 0.03–0.16), Isa (OR: 0.06, 95%CI: 0.02–0.19), Sel (OR: 0.11, 95%CI: 0.03–0.47), and Ven (OR: 0.11, 95%CI: 0.02–0.45) all had higher ORRs. Car (OR: 0.41, 95%CI: 0.21–0.82), Dara (OR: 0.29, 95%CI: 0.16–0.53), and Isa (OR: 0.27, 95%CI: 0.10–0.72) had better ORRs than Bor. Dara (OR: 0.29, 95%CI: 0.14–0.59), Isa (OR: 0.27, 95%CI: 0.10–0.76), and Car (OR: 0.41, 95%CI: 0.20– 0.86) had better ORRs than Len. Dara (OR: 0.43, 95% CI: 0.22–0.85), and isa (OR: 0.40, 95%CI: 0.17–0.96) had better ORRs than Pom.
- The ORRs of the 13 kinds of treatments were ranked from best to worst as follows: Dara (86.6%), Isa (85.9%), Car (68.7%), Elo (61.7%), Ven (61.3%), Sel (56.3%), Ixa (55.6%), Vorino (54.5%), Pom (40.8%), Pano (37.1%), Len (21.4%), Bor (20.1%), and Dex (0.1%).

Fazit der Autoren

Our network meta-analysis performed a complete review of the ORRs of all current available novel-drugs based regimens for RRMM. By using the clinical data all from randomized controlled studies, daratumumab- and isatuximab-based treatments were identified to be the best treatments receiving better response quality.

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Minakata D et al., 2023 [7].

Huang ZY et al., 2023 [5].

Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: A meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to evaluate the clinical outcomes of daratumumab in patients with RRMM and provide a theoretical foundation for the treatment of these patients.

Methodik

Population:

- RRMM

Intervention:

- daratumumab-containing regimens

Komparator:

- non-daratumumab-containing regimens

Endpunkte:

- overall response rate (ORR), complete response (CR) rate, progression-free survival (PFS), or minimal residual disease (MRD) negativity rate

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, Embase, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases up to December 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- of 5 randomized controlled trials comprising 2003 patients

Charakteristika der Population/Studien:

Main characteristics of the five selected studies in this meta-analysis.

Study, year	Study design	Registration number	Number of patients	Prior lines of therapy	Regimens	Median age, years	Dose of daratumumab, mg
Bahlis et al 2020	RCT	NCT02076009	286:283	≥1	DRd vs Rd	65	16
Dimopoulos et al 2020	RCT	NCT03158688	312:154	≥1	KdD vs Kd	64/64.5	8/16
Dimopoulos et al 2021	RCT	NCT03180736	151:153	≥1	DPd vs Pd	67/68	16
Lu et al 2021	RCT	NCT03234972	141:70	≥1	DVd vs Vd	61	16
Mateos et al 2020	RCT	NCT02136134	251:247	≥1	DVd vs Vd	64	16

DRd = daratumumab + lenalidomide + dexamethasone, DPd = daratumumab + pomalidomide + dexamethasone, DVd = daratumumab + bortezomib + dexamethasone, Kd = carfilzomib + dexamethasone, KdD = carfilzomib + dexamethasone + daratumumab, Pd = pomalidomide + dexamethasone, RCT = randomized clinical trial, Rd = lenalidomide + dexamethasone, Vd = bortezomib + dexamethasone.

Qualität der Studien:

- All 5 studies used random grouping, although 2 did not provide details about the random grouping method and 2 did not describe the allocation hiding method, which may have introduced selective bias. None of the 5 randomized controlled trials used blinding, which could have introduced implementation and measurement bias. Despite these limitations, the research results were considered accurate, reliable, and complete, and no other potential sources of bias were identified upon careful review of the literature.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bahlis et al. 2020	+	+	-	-	+	+	+
Dimopoulos et al. 2020	+	+	-	-	+	+	+
Dimopoulos et al. 2021	+	+	-	-	+	+	+
Lu et al. 2021	?	?	-	-	+	+	+
Mateos et al. 2020	?	?	-	-	+	+	+

Figure 2. Summary of the risk of bias in the included studies.

Studienergebnisse:

- The results showed that daratumumab-based regimens significantly improved progression-free survival compared to control regimens (hazard ratio = 0.44, 95% CI 0.32–0.60, $P < .00001$).
- Additionally, daratumumab-based regimens significantly improved overall response rate compared to control regimens (RR = 1.25, 95% CI 1.16–1.36, $P < .00001$).
- The rate of minimal residual disease was also significantly higher in the daratumumab-based regimens (RR = 6.10, 95% CI 4.09–9.11, $P < .00001$).
- There was an increased risk of pneumonia, upper respiratory tract infections, and diarrhea in the daratumumab-based regimens.

Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis provides evidence that daratumumab-containing regimens are effective in improving the ORR, CR, and PFS in patients with RRMM. However, the increased risk of adverse events associated with daratumumab therapy should not be overlooked and requires careful consideration and management. Moreover, when choosing treatment regimens for RRMM, the head-to-head results of daratumumab compared to other drugs should be taken into account. Further studies are still needed to determine the optimal use of daratumumab in RRMM treatment and to assess its long-term safety and efficacy.

Noori M et al., 2023 [9].

Safety and efficacy of Elotuzumab combination therapy for patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

evaluate the efficacy and safety of Elotuzumab, an immunostimulatory monoclonal antibody, in combination with concomitant treatment regimens for multiple myeloma (MM) patients.

Methodik

Population:

- participants were diagnosed with relapsed/refractory multiple myeloma

Intervention/Komparator:

- Elotuzumab along with the concomitant treatments were given to the experimental group, and concomitant treatments alone had been assigned to the control group

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), stringent complete response (sCR)/CR, very good partial response (VGPR), partial response (PR), minor response (MR), stable disease (SD), and progressive disease (PD), as well as safety outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, Web of Science, and EMBASE databases were searched systematically up to 2 August 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias (RoB 2) tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight articles comprising five unique trials and three updated follow-up results were included in the final analysis

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Characteristics of included trials.

First author	Year of publication	Trial name	NCT identifier	Phase	Status of enrolled patients	NO. of patients*	Median age (years)*	Sex (males) *	ECOG performance status*	ISS*	Median treatment cycles*	Intervention treatments	Control treatments
Dimopoulos et al. [25]	2022	ELOQUENT-1	NCT01335399	3	Newly diagnosed/Untreated MM	374 vs. 374	73 (68–78) vs. 73 (69–78) [†]	211 vs. 201	0: 134 vs. 0: 135 1: 196 vs. 1: 172 2: 44 vs. 2: 67	I: 114 vs. I: 101 II: 155 vs. II: 170 III: 105 vs. III: 103	26 VS. 21	Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone	lenalidomide/dexamethasone
Usmani et al. [24]	2021	SWOG-1211	NCT01668719	2	Newly diagnosed/Untreated MM	48 vs. 52	62 (58–69) vs. 66 (56–71) [†]	29 vs. 31	NA	I: 13 vs. I: 13 II: 20 vs. II: 24 III: 15 vs. III: 15	14 VS. 8	Elotuzumab/lenalidomide/bortezomib/dexamethasone	lenalidomide/bortezomib/dexamethasone
Dimopoulos et al. [26,28]	2018 (year of update: 2021)	ELOQUENT-3	NCT02654132	3	Relapsed/Refractory MM	60 vs. 57	69 (43–81) vs. 66 (36–81) [†]	32 vs. 35	NA	I&II: 53 vs. I&II: 50 III: 7 vs. III: 7	9 VS. 5	Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone	pomalidomide/dexamethasone
Jakubowiak et al. [21]	2016	NA	NCT01478048	2	Relapsed/Refractory MM	77 vs. 75	65 (25–82) vs. 65 (30–85) [†]	42 vs. 37	0: 38 vs. 0: 46 1: 35 vs. 1: 23 2: 2 vs. 2: 6	I: 26 vs. I: 19 II: 23 vs. II: 20 III: 11 vs. III: 16	12 VS. 7	Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone	bortezomib/dexamethasone
Lonial et al. [22,23,27]	2015 (year of updates: 2018 and 2020)	ELOQUENT-2	NCT01239797	3	Relapsed/Refractory MM	321 vs. 325	67 (37–88) vs. 66 (38–91) [†]	192 vs. 193	0: 159 vs. 0: 145 1: 138 vs. 1: 146 2: 24 vs. 2: 34	I: 141 vs. I: 138 II: 102 vs. II: 105 III: 66 vs. III: 68	19 VS. 14	Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone	lenalidomide/dexamethasone

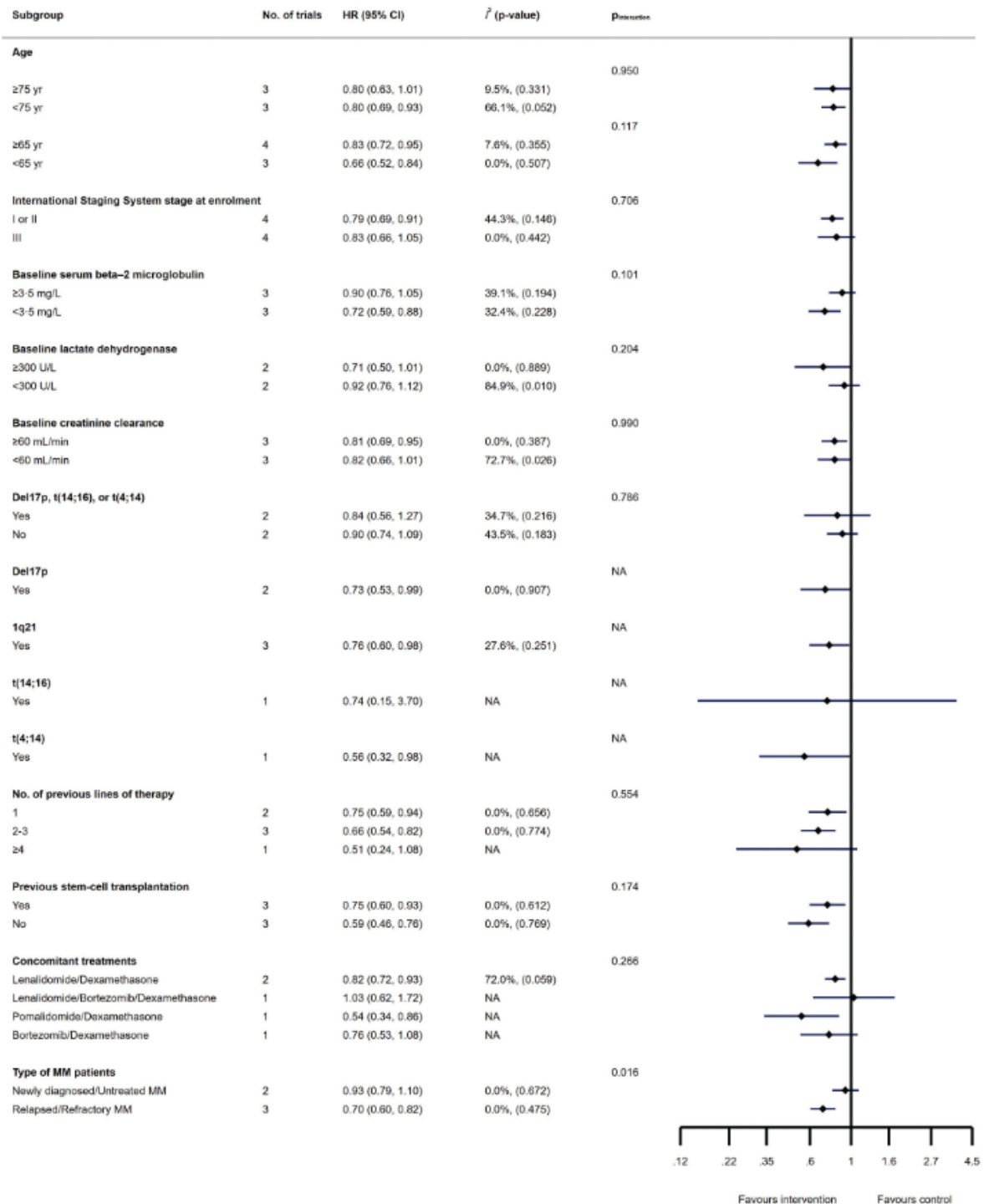
[†]Median (inter-quartile range [IQR]), #Median (range), * Data presented as 'Elotuzumab combination group vs non-Elotuzumab treatment regimen group.' Abbreviations: MM: multiple myeloma, ECOG: eastern cooperative oncology group, ISS: international staging system, NA: not available.

Qualität der Studien:

- Following the assessment of the quality of included trials, all studies were rated as having a high methodological risk of bias. The main domain that downgraded the quality of included trials was the randomization process because all trials were designed as open-label, and participants and investigators were not blinded to the treatments. The other high-risk domain was missing outcome data which was considered an intrinsic feature of time-to-event analyses where censored participants may have affected the final outcomes.

Studienergebnisse:

- PFS:
 - In three trials that examined the effectiveness of Elotuzumab-based treatment according to the prior lines of therapy, patients who had received one line (HR 0.75, 95%CI 0.59–0.94; I2 = 0.0%) or two-three lines (HR 0.66, 95%CI 0.54–0.82; I2 = 0.0%) of treatments before trial initiation experienced longer PFS in the experimental group compared to the control group. However, patients on four or more prior lines of therapy could not derive benefit from Elotuzomab (HR 0.51, 95%CI 0.24–1.08; I2 = NA). In addition, the PFS benefit did not differ between subgroups (pinteraction: 0.554).
 - Besides, in both groups of patients who had (HR 0.75, 95%CI 0.60–0.93; I2 = 0.0%) or did not have (HR 0.59, 95%CI 0.46–0.76; I2 = 0.0%) previous stem cell transplantation, the PFS substantially improved by receiving Elotuzumab with greater but not significant benefit for those patients that had no history of transplantation (pinteraction: 0.174).
 - Finally, Elotuzumab-based therapy was found to be more effective than non-Elotuzumab-based treatment in improving PFS for relapsed/refractory MM patients (HR 0.70, 95%CI 0.60–0.82; I2 = 0.0%), while it was not beneficial for newly diagnosed/untreated MM patients (HR 0.93, 95%CI 0.79–1.10; I2 = 0.0%). Notably, a substantial greater PFS benefit was evident in relapsed/refractory MM patients relative to newly diagnosed/untreated MM patients (p interaction: 0.016).



- OS:
 - The pooled results indicated that while one prior line of therapy had no impact on OS (HR 1.00, 95%CI 0.76–1.31; I^2 = NA), patients who experienced two-three (HR 0.72, 95% CI 0.57–0.92; I^2 = 0.0%) and four or more than four (HR 0.42, 95%CI 0.20–0.89; I^2 = NA) lines of prior therapy had significantly longer OS when received Elotuzumab compared to the control group.
 - Interestingly, the level of OS benefit significantly differed between the subgroups of patients, with the greatest benefit being the patients who received ≥ 4 prior lines of therapy (pinteraction: 0.046). Moreover, in both groups of patients who had undergone stem-cell transplantation (HR 0.83, 95%CI 0.65–1.05; I^2 = 0.0%) or had not

had transplantation experience (HR 0.78, 95%CI 0.60–1.00; I2 = 84.1%), the OS was comparable between experimental and control group (pinteraction: 0.724).

- The only concomitant regimen that improved OS in the Elotuzumab group relative to the control group was Pomalidomide plus Dexamethasone (HR 0.59, 95%CI 0.37–0.94; I2 = NA).
- However, concurrent administration of either Lenalidomide plus Dexamethasone (HR 0.90, 95%CI 0.79–1.03; I2= 47.2%), or Lenalidomide plus Bortezomib plus Dexamethasone (HR 0.78, 95%CI 0.40–1.54; I2= NA), or Bortezomib plus Dexamethasone (HR 0.61, 95%CI 0.32–1.16; I2 = NA) regimens along with Elotuzumab had no impact on OS of MM patients. The difference in OS benefit was not significant between the subgroups of concomitant treatments (pinteraction: 0.232).
- Furthermore, relapsed/refractory MM patients showed remarkable longer OS in Elotuzumab group (HR 0.77, 95%CI 0.65–0.91; I2 = 9.0%), while newly diagnosed/untreated MM patients showed no improvement in OS after Elotuzumab therapy (HR 0.97, 95%CI 0.81–1.17; I2 = 0.0%) (pinteraction: 0.06)
- Safety:
 - Regarding TRAEs, the results of the pooled analysis showed that the rate of serious AEs was substantially higher in the group of Elotuzumab combination therapy relative to the group of non-Elotuzumab treatment regimen (RR 1.12, 95% CI 1.05–1.20; I2 = 47.0%). However, the rate of any AEs (RR 1.01, 95%CI 1.00–1.02; I2 = 37.6%), grade 3–4 AEs (RR 1.03, 95%CI 0.90–1.18; I2 = 73.5%), grade 5 AEs (RR 1.00, 95%CI 0.95–1.07; I2 = 73.5%), AEs led to treatment discontinuation (RR 1.09, 95%CI 0.97–1.22; I2 = 1.9%), and hematologic AEs (RR 0.98, 95%CI 0.91–1.06; I2 = 42.9%) did not differ between experimental and control groups. In the case of AEs of special interest, a higher rate of infection (RR 1.09, 95%CI 1.04–1.16; I2 = 0.0%) and cardiac disorders (RR 1.32, 95%CI 1.12–1.57; I2 = 0.0%) were observed in Elotuzumab group, while the rate of second primary malignancies (RR 0.98, 95%CI 0.48–2.04; I2= 76.2%) was comparable between the two groups

Fazit der Autoren

In conclusion, the constant development of novel treatment approaches in patients with MM in recent years promises a more prolonged survival and lower mortality in these patients. The completion of multiple RCTs on the Elotuzumab combination therapy and the publication of their updated results with long median follow-ups prompted a pooled analysis. Our findings showed that Elotuzumab combination therapy significantly prolongs OS and PFS compared to non-Elotuzumab treatments in patients with MM, particularly those with relapsed/refractory disease. However, further investigations are required to establish the most effective combination of the Elotuzumab regimen, taking patients' drug resistance and comorbidities into account. Moreover, identifying response markers that determine patients more likely to benefit from Elotuzumab therapies could optimize treatment regimen selection for each individual.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)), 2022 [3].

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)), 2022 [4]

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion.

Zielsetzung/Fragestellung

Therapie des MM.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Letzte Recherche: 05.04.2019

LoE/GoR

Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Sicherheit in die Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Sicherheit	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Sicherheit	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Sicherheit	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Sicherheit	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
C	Empfehlung offen	kann

Tabelle 5: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	>95% der Stimmberechtigten
Konsens	95-75% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50-75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Wahl der Rezidivtherapie bei >3. Rezidiv

14.12	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte geprüft werden, ob eine moderne Triplet-Therapie (siehe Kapitel 14.3) nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.
	Starker Konsens

14.13	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte geprüft werden, ob „klassische“ Chemotherapeutika (Bendamustin, Doxorubicin, Cyclophosphamid) ggf. in Kombination mit neuen Substanzen eingesetzt werden können.
	Starker Konsens

14.14	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien und aggressivem Verlauf sollte geprüft werden, ob Polychemotherapien (VTD-PACE, DCEP, CVAD, TCID) sinnvoll eingesetzt werden können.
	Starker Konsens

14.15	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Unter der Betrachtung der Therapiemöglichkeiten und des individuellen Verlaufs kann gemeinsam mit dem Patienten auch eine Therapiezieländerung mit Abkehr von einer Myelomspezifischen Therapie und Einsatz von Best Supportive Care beschlossen werden
	Starker Konsens

Mikhael J et al., 2019 [6].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint clinical practice guideline, | Last

Updated: February 6, 2025

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations on the treatment of multiple myeloma to practicing physicians and others.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2005 through 2018

LoE/GoR

- GRADE methodology

Recommendations

Relapsed Disease

- Recommendation 7.1. Treatment of biochemically relapsed myeloma should be individualized. Factors to consider include patient's tolerance of prior treatment, rate of rise of myeloma markers, cytogenetic risk, presence of comorbidities (ie, renal insufficiency), frailty, and patient preference. High-risk patients as defined by high-risk cytogenetics and early relapse post-transplant/initial therapy should be treated immediately. Close observation is appropriate for patients with slowly progressive and asymptomatic relapse (Type: informal consensus/evidence-based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.2. All clinically relapsed patients with symptoms due to myeloma should be treated immediately (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 7.3. Triplet therapy should be administered on first relapse, though the patient's tolerance for increased toxicity should be considered. A triplet is defined as a regimen with two novel agents (PIs, immunomodulatory drugs, or monoclonal antibodies) (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 7.4. Treatment of relapsed multiple myeloma may be continued until disease progression. There are not enough data to recommend risk-based versus response-based duration of treatment (such as MRD) (Type: evidence-based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.5. Prior therapies should be taken into consideration when selecting the treatment at first relapse. A monoclonal antibody-based regimen in combination with an immunomodulatory drug and/or PI should be considered. Triplet regimens are preferred based on tolerability and comorbidities (Type: evidence-based; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.6. ASCT, if not received after primary induction therapy, should be offered to transplanteligible patients with relapsed multiple myeloma. Repeat SCT may be considered in relapsed multiple myeloma if progression-free survival after first transplant is 18 months or greater (Type: evidence-based; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: weak).
- Recommendation 8.1. The risk status of the patients should be assessed using the Revised International Staging System for all patients at the time of diagnosis (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.2. Repeat risk assessment at the time of relapse should be performed and should include bone marrow with fluorescence in situ hybridization for myeloma abnormalities seen with progression, including 17p and 1q abnormalities. Fluorescence in situ hybridization for primary abnormalities (translocations and trisomies), if seen in the initial diagnostic marrow, does not need to be repeated (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.3. Assessment of other risk factors such as renal insufficiency, age, presence of plasma cell leukemia/circulating plasma cells, extramedullary disease, and frailty, should also be considered/ performed (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.4. In patients with genetic high-risk disease, a triplet combination of PI, immunomodulatory drug, and a steroid should be the initial treatment, followed by one or two ASCTs, followed by a PIbased maintenance until progression (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.5. In patients with renal insufficiency, drugs should be modified based on renal clearance (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.6. In patients with plasma cell leukemia or extramedullary disease, cytotoxic chemotherapy may have a role (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 9.1. The IMWG revised response criteria should be used for response assessment (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 9.2. All measurable parameters need to be followed, including light and heavy chain analysis (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 9.3. All responses excluding marrow and imaging should be confirmed as per IMWG criteria (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 9.4. Response assessment should be performed after one cycle of therapy, and once a response trend is observed, it may be done every other cycle and less frequently once patient is in a plateau (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2024 [8].

Multiple myeloma: NCCN clinical practice guidelines in oncology; Version 01.2025.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of MM.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung zur aktuellen Therapie für Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz unklar;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt unklar;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed database. Suchzeitraum nicht angegeben.

LoE/GoR:

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

Recommendations



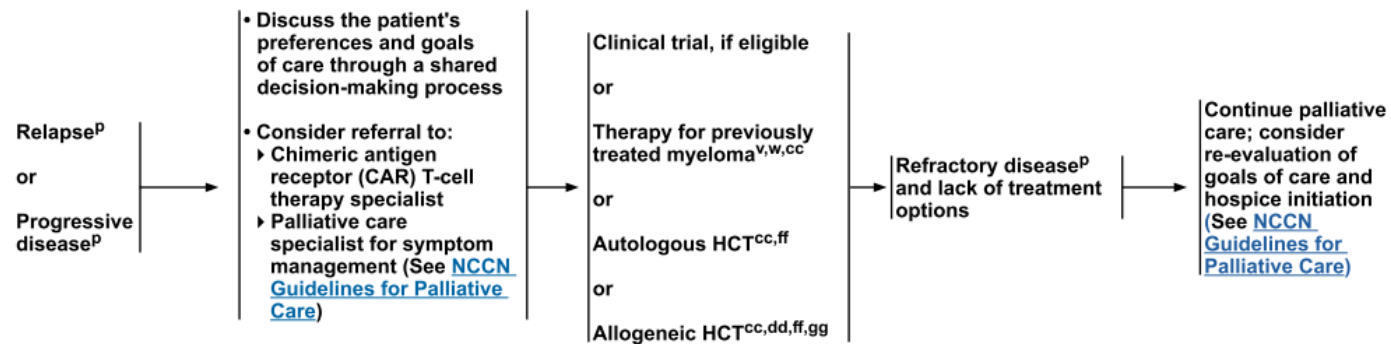
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2025 Multiple Myeloma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

MULTIPLE MYELOMA (SYMPTOMATIC)

TREATMENT



^P [Response Criteria for Multiple Myeloma \(MYEL-E\)](#).

^V [Myeloma Therapy \(MYEL-G\)](#).

^W [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).

^{CC} Follow up with the tests listed on [MYEL-4](#) under Follow-up/Surveillance.

^{DD} Allogeneic HCT should preferentially be done in the context of a trial when possible.

^{FF} Assess for HCT candidacy.

^{GG} Donor lymphocyte infusion can be considered in patients with disease relapse after allogeneic HCT.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA ^{a-d,l-o} Relapsed/Refractory Disease After 1–3 Prior Therapies		
Preferred Regimens* <i>Order of regimens does not indicate comparative efficacy</i>		
Anti-CD-38 Refractory	Bortezomib-Refractory	Lenalidomide-Refractory
<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone • Pomalidomide/bortezomib/dexamethasone (category 1) <p>After two prior therapies including lenalidomide and a PI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone <p>After two prior therapies including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone 	<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone <p>After one prior therapy including lenalidomide and a PI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1) <p>After two prior therapies including lenalidomide and a PI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1) ▶ Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone 	<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Pomalidomide/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone <p>After one prior therapy including lenalidomide and a PI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1) <p>After two prior therapies including lenalidomide and a PI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1) ▶ Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone <p>After two prior therapies including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone
<p>CAR T-Cell Therapy</p> <p>After one prior line of therapy including IMiD and a PI, and refractory to lenalidomide</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ciltacabtagene autoleucl (category 1) <p>After two prior lines of therapies including an IMiD, an anti-CD38 monoclonal antibody and a PI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Idecabtagene vicleucl (category 1) 		

* For Other Recommended Regimens and for regimens Useful in Certain Circumstances for Relapsed/Refractory Disease After 1–3 Prior Therapies, [see MYEL-G 4 of 5](#)

^a Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order of NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically.

^b [Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma \(MYEL-H\)](#).

^c [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).

^d [Management of Renal Disease in Multiple Myeloma \(MYEL-K\)](#).

^l Regimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course. Attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior.

^m Autologous HCT should be considered in patients who are eligible and have not previously received HCT or had a prolonged response to initial HCT.

ⁿ In order to maximize benefit of systemic therapy, agents/regimens may be reconsidered or repeated if relapse is after at least 6 months of stopping therapy.

^o Alkylating agents can impact the ability to collect T cells for CAR T-cell therapy. See [NCCN Guideline for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Continued
MYEL-G
3 OF 5

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA^{a-d,l-p} Relapsed/Refractory Disease After 1–3 Prior Therapies	
Other Recommended Regimens	
<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib (twice weekly)/dexamethasone (category 1) • Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Selinexor/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone • Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone • Daratumumab/carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone • Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone • Ixazomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Lenalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone 	<p>After two prior therapies including an IMiD and a PI and disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone (category 1)
Useful in Certain Circumstances	
<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/liposomal doxorubicin/dexamethasone (category 1) • Lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone • Carfilzomib (weekly)/dexamethasone • Selinexor/carfilzomib/dexamethasone • Selinexor/daratumumab/dexamethasone • Venetoclax/dexamethasone ± daratumumab or PI only for t(11;14) patients 	<p>After two prior therapies including IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pomalidomide/dexamethasone (category 1) ▶ Selinexor/pomalidomide/dexamethasone <p>For treatment of aggressive MM</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP) ▶ Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE) <p>After at least three prior therapies including a PI and an IMiD or are double-refractory to a PI and an IMiD</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Daratumumab

^a Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order of NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically.

^b [Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma \(MYEL-H\)](#).

^c [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).

^d [Management of Renal Disease in Multiple Myeloma \(MYEL-K\)](#).

^l Regimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course. Attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior.

^m Autologous HCT should be considered in patients who are eligible and have not previously received HCT or had a prolonged response to initial HCT.

ⁿ In order to maximize benefit of systemic therapy, agents/regimens may be reconsidered or repeated if relapse is after at least 6 months of stopping therapy.

^o Alkylating agents can impact the ability to collect T cells for CAR T-cell therapy. See [NCCN Guideline for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

^p Consider single-agent lenalidomide or pomalidomide for patients with steroid intolerance.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Continued
MYEL-G
4 OF 5

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA ^{a-d,l-o} Relapsed/Refractory Disease After 3 Prior Lines of Therapy
Preferred Regimens^q
<p>▶ CAR T-cell Therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◊ Ciltacabtagene autoleucl ◊ Idecabtagene vicleucl <p>After at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiD</p> <p>▶ Bispecific Antibodies:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◊ Elranatamab-bcmm ◊ Talquetamab-tgvs ◊ Teclistamab-cqyv
Other Recommended Regimens
<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine • Bendamustine/bortezomib/dexamethasone • Bendamustine/carfilzomib/dexamethasone • Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone • High-dose or fractionated cyclophosphamide <p>After at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two PIs, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selinexor/dexamethasone
Useful in Certain Circumstances^q
<p>After at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Belantamab mafodotin-blmf (if available through compassionate use program)

^a Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically.

^b [Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma \(MYEL-H\)](#).

^c [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).

^d [Management of Renal Disease in Multiple Myeloma \(MYEL-K\)](#).

^l Regimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course. Attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior.

^m Autologous HCT should be considered in patients who are eligible and have not previously received HCT or had a prolonged response to initial HCT.

ⁿ In order to maximize benefit of systemic therapy, agents/regimens may be reconsidered or repeated if relapse is after at least 6 months of stopping therapy.

^o Alkylating agents can impact the ability to collect T cells for CAR T-cell therapy. See [NCCN Guideline for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

^q Patients can receive more than one B-cell maturation antigen (BCMA) targeted therapy. Optimal sequencing of sequential BCMA targeted therapies is not known; however accumulated data suggests immediate follow on with second BCMA directed therapy after relapse may be associated with lower response rates

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

MYEL-G
5 OF 5

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2025)
am 14.03.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Multiple Myeloma"]
2	((multiple OR (plasma NEXT cell*)) AND (myeloma OR myelomas)):ti,ab,kw
3	((Kahler NEXT disease*) OR myelomatos*s):ti,ab,kw
4	{OR #1-#3} with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to Feb 2023
5	{OR #1-#3} with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 14.03.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Multiple Myeloma[mh]
2	(multiple[tiab] OR plasma-cell[tiab] OR "plasma cells"[tiab]) AND (myeloma[tiab] OR myelomas[tiab])
3	"Kahler Disease*" [tiab] OR myelomatosis[tiab] OR myelomatoses[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	((((#5) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
7	(#4) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR

#	Suchschritt
	overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
8	((#7) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
9	(#8) NOT (#6)
10	(#9) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	#9 NOT #10

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 14.03.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Chen H, Chen H, Zhou Y, Xu W, Yu J, Xu Y, et al.** Comparative efficacy of novel-drugs combined therapeutic regimens on relapsed/refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. *Hematology* 2023;28(1):2225342.
2. **Costa BA, Costa TA, Chagas GCL, Mouhieddine TH, Richter J, Usmani SZ, et al.** Addition of Elotuzumab to backbone treatment regimens for multiple myeloma: an updated meta-analysis of randomized clinical Trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2025;25(1):32-44.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 17.03.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 15.03.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
5. **Huang ZY, Jin XQ, Liang QL, Zhang DY, Han H, Wang ZW.** Efficacy and safety of Daratumumab in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(38):e35319.
6. **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al.** Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline [online]. 02.2025. Alexandria (USA): 2019. [Zugriff: 20.03.2025]. (American Society of Clinical Oncology (ASCO)). URL: <https://www.asco.org/guidelines/GUIDELINEASCO35681>.
7. **Minakata D, Fujiwara SI, Yokoyama D, Noguchi A, Aoe S, Oyama T, et al.** Relapsed and refractory multiple myeloma: a systematic review and network meta-analysis of the efficacy of novel therapies. *Br J Haematol* 2023;200(6):694-703.
8. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple myeloma, vers. 1.2025 [online]. 09.2024. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 17.03.2025]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
9. **Noori M, Fayyaz F, Rezaei N.** Safety and efficacy of Elotuzumab combination therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2023;23(3):327-338.
10. **Qureshi Z, Jamil A, Altaf F, Siddique R, Ahmed F.** Efficacy and safety of Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2024;103(12):4901-4912.

11. **Ye L, Zhou F, Cheng D, Xie M, Yan X, Xue Y, et al.** Efficacy and safety of anti-CD38 monoclonal antibodies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol* 2023;13:1240318.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo