

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Linvoseltamab (Lynozyfic[®])

Regeneron GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.09.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	44

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie LINKER-MM1	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	40
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	41

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCMA	B-Cell Maturation Antigen
CMV	Cytomegalievirus
CR	Complete Response
CRS	Cytokine Release Syndrome
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DOR	Duration of Response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EHA	European Hematology Association
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-MY20	Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Multiple Myeloma module 20
EQ-5D-3L	EuroQoL-5 Dimension-3 Level Scale
FDA	Food and Drug Administration
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GHS	Global Health Status
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICANS	Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome
IMiD	Immunmodulator
IMWG	International Myeloma Working Group

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
IRC	Independent Review Committee
IRR	Infusion Related Reactions
ISS	International Staging System
IVIG	Intravenöses Immunglobulin
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LS	Least squares
MID	Minimal Important Difference
MM	Multiples Myelom
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MRD	Minimal Residual Disease
MW	Mittelwert
NE	Not evaluable
NR	Not reached
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PD	Progressive Disease
PFS	Progression-Free Survival
PI	Proteasom-Inhibitor
PML	Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie
PR	Partial Response
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
Q2W	Zweiwöchentlich
Q4W	Vierwöchentlich
QW	Wöchentlich
SE	Standardfehler
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegende UE
TLS	Tumorlysesyndrom
TTR	Time to Response

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschte Ereignisse
UESI	UE von spezifischem Interesse
USA	United States of America
VAS	Visual Analog Scale
VGPR	Very Good Partial Response

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Regeneron GmbH
Anschrift:	Pettenkoferstr. 18 80336 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
Anschrift:	One Warrington Place Dublin 2 D02 HH27 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Linvoseltamab
Handelsname:	Lynozyfic®
ATC-Code:	L01FX37
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	52366
Pharmazentralnummer (PZN)	19503459, 19503442
ICD-10-GM-Code	C90.0
Alpha-ID	I115395, I110218, I136316, I11396, I21326, I21325, I21323, I116106, I96470, I21327, I94178, I21328, I21320, I64265, I24347, I18647, I21329, I116107, I21321, I21322

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	23.04.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren Anwendungsgebiete.	Nicht zutreffend.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit r/r MM nach mindestens 3 Vortherapien, darunter ein PI, ein IMiD und ein anti-CD38-mAb, die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	<p>Patientenpopulation a) Erwachsene mit r/r MM, die 3 Vortherapien erhalten haben; Vorbehandlung umfasst einen PI, einen IMiD und einen Anti-CD38-mAb.</p> <p>„Eine patientenindividuelle 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 in Pomalidomid und Dexamethason^d • 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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		<ul style="list-style-type: none"> • Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason • Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason^d • Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^e • Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^f • Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason <p>unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien.“</p> <p>Patientenpopulation b) Erwachsene mit r/r MM, die min. 4 Vortherapien erhalten haben; Vorbehandlung umfasst einen PI, einen IMiD und einen Anti-CD38-mAb.</p> <p>„Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl aller auch für Patientenpopulation a) infrage kommenden Therapieoptionen sowie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason • Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason^g • Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason^h • Bortezomib in Kombination mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		<p>pegyliertem liposomalem Doxorubicin^h</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib in Kombination mit Dexamethason^h • Daratumumab Monotherapieⁱ • Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethasonⁱ • Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednisonⁱ <p>unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien.“</p>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.

c: Regeneron folgt der vom G-BA festgelegten zVT nur teilweise. Neben den vom G-BA genannten Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit r/r MM nach mindestens 3 Vortherapien, sind die Arzneimittel Teclistamab, Talquetamab, Elranatamab, Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel aus Sicht von Regeneron ebenfalls Teil der zVT im Anwendungsgebiet von Linvoseltamab.

d: Nur für Personen, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

e: Nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind.

f: Nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind.

g: Nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

h: Nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind.

i: Nur für min. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind.

Anti-CD38-mAb: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMiD: Immunmodulator; PI: Proteasom-Inhibitor; r/r MM: rezidiertes und refraktäres multiples Myelom; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema zVT hat am 12.04.2024 unter der Vorgangsnummer 2024-B-029 stattgefunden.

Der G-BA unterscheidet für das vorliegende Anwendungsgebiet zwei distinkte Patientenpopulationen in Abhängigkeit der Anzahl an Vortherapien und begründet dies primär anhand der Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) mit Stand 2022. Der G-BA unterscheidet hierbei explizit zwischen Patienten mit r/r MM, die genau 3 Vortherapien erhalten haben und Patienten mit r/r MM, die bereits mindestens 4 Vortherapien erhalten haben. In beiden Patientenpopulationen musste die Vorbehandlung einen PI, einen IMiD und einen Anti-CD38-mAb beinhalten. Der G-BA hat in beiden Fällen eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen festgelegt, die für beide Patientenpopulationen weitestgehend überlappen.

Grundsätzlich ist die Herleitung der zVT durch den G-BA, wie sie im Beratungsgespräch diskutiert wurde, vor dem Hintergrund der Angaben in der S3-Leitlinie nachvollziehbar. Aus Sicht von Regeneron bildet die vom G-BA festgelegte zVT jedoch den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet von Linvoseltamab nur unvollständig ab. Der G-BA stellt in seiner Herleitung primär auf die deutsche S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie der AWMF (Stand 2022) ab. Die medikamentöse Behandlung von Patienten mit r/r MM hat innerhalb der letzten 2 Jahre jedoch bedeutende Fortschritte erzielt, die sich bislang nur teilweise in der S3-Leitlinie widerspiegeln. Um diese zeitliche Diskrepanz zwischen den vom G-BA berücksichtigten S3-Leitlinie und dem tatsächlichen Versorgungsalltag auszugleichen, wurden für die vorliegende Bewertung aktuellere Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), die internationalen Leitlinien des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) – jeweils mit Stand 2024 – sowie die aktuelle internationale Leitlinie der *European Hematology Association* (EHA) aus dem Jahr 2025 herangezogen, um die zVT für Linvoseltamab im vorliegenden Anwendungsgebiet des r/r MM adäquat abzubilden. Zudem wurden ergänzend Stellungnahmen und Aussagen medizinischer Fachgesellschaften und klinischer Experten aus anderen Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet berücksichtigt.

Regeneron folgt der vom G-BA festgelegten zVT gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse nur teilweise. Neben den vom G-BA genannten Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit r/r MM nach mindestens 3 Vortherapien, sind die Arzneimittel **Teclistamab**, **Talquetamab**, **Elranatamab**, **Idecabtagen vicleucel¹** und **Ciltacabtagen autoleucel** ebenfalls Teil der zVT im Anwendungsgebiet von Linvoseltamab.

¹ Idecabtagen vicleucel ist derzeit auf dem deutschen Markt nicht verfügbar.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Linvoseltamab erfolgt auf Basis der zulassungsbegründenden Studie LINKER-MM1 (R5458-ONC-1826). Die Ergebnisse aus der zulassungsbegründenden Studie LINKER-MM1 sind in der folgenden Tabelle 1-7 zusammengefasst. Hierbei wurde für jeden Endpunkt die jeweils neueste verfügbare Auswertung herangezogen (d. h. zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024 und für patientenberichtete Endpunkte (PRO) zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023). Die Darstellung der Ergebnisse beschränkt sich auf die hier relevante Kohorte der Patienten in Phase 2, Kohorte 2, die mit Linvoseltamab gemäß den Angaben in der Fachinformation behandelt wurden.

Im Anschluss werden diese Ergebnisse und weitere relevante Aspekte im Hinblick auf den damit für die Patienten im Anwendungsgebiet von Linvoseltamab verbundenen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen diskutiert.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie LINKER-MM1

Studie LINKER-MM1	Phase 2, Kohorte 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105
Endpunkt	Statistische Kenngröße
Mortalität	
Gesamtüberleben (OS)^a	
Gesamtrate an Todesfällen, n (%)	37 (35,2)
KM-geschätzte Dauer des OS (Monate), Median [95-%-KI]	27,8 [23,8; NE]
KM-geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten, % [95-%-KI]	59,5 [47,7; 69,5]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie LINKER-MM1	Phase 2, Kohorte 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105
Endpunkt	Statistische Kenngröße
Morbidität	
Tumoransprechen gemäß IMWG-Kriterien – IRC-Beurteilung^a	
Gesamtansprechrates (ORR=sCR+CR+VGPR+PR), n (%) [95%-KI] ^b	73 (69,5) [59,8; 78,1]
Rate VGPR oder besser (sCR+CR+VGPR), n (%) [95%-KI] ^b	66 (62,9) [52,9; 72,1]
Rate CR oder besser (sCR+CR), n (%) [95%-KI] ^b	54 (51,4) [41,5; 61,3]
KM-geschätzte Dauer des Ansprechens (DOR; Monate), Median [95%-KI]	NR [19,3; NE]
KM-geschätzte Dauer des vollständigen Ansprechens (DOR bei ≥ CR; Monate), Median [95%-KI]	18,6 [16,9; NE]
Zeit bis zum Ansprechen (TTR, Monate), Median (Min; Max)	0,95 (0,5; 6,3)
Zeit bis zur Krankheitsprogression (PD) für Patienten mit Wechsel zu Q4W Anzahl der Patienten mit Wechsel zu Q4W, n/N Anzahl der Patienten mit Ereignis, n Zeit bis PD (Monate), Median (Min; Max)	58/105 15 6,70 (0,0; 14,1)
Zeit bis zu einem tieferen Ansprechen für Patienten mit Wechsel zu Q4W Anzahl der Patienten mit VGPR zum Zeitpunkt des Wechsels zu Q4W, n/N (%)	27/58 (46,6)
Anzahl der Patienten mit ≥ CR, n Zeit bis ≥ CR (Monate), Median (Min; Max)	19 2,79 (0,9; 12,9)
Progressionsfreies Überleben (PFS)^a	
Anzahl Ereignisse, n (%)	38 (36,2)
KM-geschätzte Dauer des PFS (Monate), Median [95%-KI]	NR [16,2; NE]
KM-geschätztes PFS nach 24 Monaten, % [95%-KI]	54,7 [43,0; 65,0]
MRD-Negativität^a	
Anteil der Patienten mit Ansprechen (gemäß IRC- Beurteilung) und mit MRD-Status negativ, n/N (%), [95%-KI] ^{b,c}	27/54 (50,0) [36,1; 63,9]
Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS^d	
Veränderung VAS-Gesamtscore ^e von Baseline, LS-MW (SE) [95%-KI]	4,16 (1,92) [0,33; 7,99]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie LINKER-MM1	Phase 2, Kohorte 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	
Endpunkt	Statistische Kenngröße	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^f (Monate), Median [95-%-KI] ^g Ohne Tod als Ereignis Mit Tod als Ereignis	Der Median wurde nicht erreicht.	
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 ^d		
Veränderung Gesamtscore ^e von Baseline, LS-MW (SE) [95-%-KI]		
Fatigue	-5,66 (1,36) [-8,37; -2,94]	
Übelkeit/Erbrechen	-1,13 (0,80) [-2,71; 0,44]	
Schmerz	-10,17 (1,86) [-13,87; -6,46]	
Dyspnoe	-0,72 (1,49) [-3,69; 2,25]	
Schlaflosigkeit	-5,73 (1,86) [-9,43; -2,03]	
Appetitverlust	-8,13 (1,22) [-10,57; -5,70]	
Obstipation	-6,36 (1,49) [-9,36; -3,37]	
Diarrhö	-3,52 (1,70) [-6,90; -0,15]	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^f (Monate), Median [95-%-KI] ^g Ohne Tod als Ereignis Mit Tod als Ereignis	Der Median wurde für keine der Skalen erreicht.	
Fatigue		
Schmerz		
Dyspnoe		
Schlaflosigkeit		
Appetitverlust		
Obstipation		
Diarrhö		
Myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 ^d		
Veränderung der Skalen-Gesamtscores ^e von Baseline, LS-MW (SE) [95-%-KI]		
Krankheitssymptome	-5,77 (1,46) [-8,67; -2,87]	
Nebenwirkungen der Behandlung	-3,20 (0,92) [-5,04; -1,37]	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^f (Monate), Median [95-%-KI] ^g Ohne Tod als Ereignis Mit Tod als Ereignis	Der Median wurde für keine der Skalen erreicht.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie LINKER-MM1	Phase 2, Kohorte 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105
Endpunkt	Statistische Kenngröße
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30^d	
Veränderung der Skalen-Gesamtscores ^e von Baseline, LS-MW (SE) [95-%-KI]	
Körperliche Funktion	2,86 (1,21) [0,45; 5,27]
Rollenfunktion	6,57 (1,47) [3,65; 9,48]
Emotionale Funktion	5,05 (1,13) [2,80; 7,31]
Kognitive Funktion	1,57 (1,21) [-0,83; 3,97]
Soziale Funktion	8,69 (1,72) [5,27; 12,11]
Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität	4,92 (1,23) [2,46; 7,38]
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^f (Monate), Median [95-%-KI] ^g Ohne Tod als Ereignis Mit Tod als Ereignis	Der Median wurde für keine der Skalen erreicht.
Myelomspezifische Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20^d	
Veränderung des Skalen-Gesamtscores ^e von Baseline, LS-MW (SE) [95-%-KI]	
Zukunftsperspektive	11,81 (1,09) [9,65; 13,98]
Körperwahrnehmung	6,95 (1,11) [4,75; 9,14]
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^e (Monate), Median [95-%-KI] ^g Ohne Tod als Ereignis Mit Tod als Ereignis	Der Median wurde für keine der Skalen erreicht.
Sicherheit^a	
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, Anteile der Patienten mit Ereignis, n (%)	
UE	105 (100)
SUE	82 (78,1)
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	92 (87,6)
Therapieabbrüche aufgrund von UE	22 (21,0)
UE mit Todesfolge	17 (16,2)
^{a)} Auswertungen zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024. ^{b)} Exaktes Clopper-Pearson-Konfidenzintervall. ^{c)} Gemessen mit clonoSEQ (Schwellenwert 10^{-5}) oder Euroflow (Schwellenwert 10^{-5}). ^{d)} Auswertungen zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023. ^{e)} Für den Gesamtscore wurden die (bereits pro Erhebungszeitraum über die Patienten gemittelten) Mittelwerte der Skalen-Scores über alle Erhebungszeitpunkte hinweg gemittelt für die nicht-fehlende Daten von ≥ 10 Patienten vorlagen. ^{f)} Als dauerhafte Verschlechterung zu einem Erhebungszeitpunkt wurde eine Änderung des Skalen-Scores gegenüber dem Baselinewert um den Wert der prädefinierten MID zu diesem Erhebungszeitraum gewertet, wenn eine solche Verschlechterung auch zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten beobachtet wurde oder es	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie LINKER-MM1	Phase 2, Kohorte 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105
Endpunkt	Statistische Kenngröße
<p>sich um die letzte verfügbare Erhebung des Patienten handelte. Ohne Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignis.</p> <p>^{g)} Schätzung mittels KM-Methode.</p> <p>CR: Complete Response; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Duration of Response; EORTC QLQ-C30: Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Multiple Myeloma module 20; EQ-5D-3L: EuroQoL-5 Dimension-3 Level Scale; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; LS: Least squares; MID: Minimal Important Difference; MRD: Minimal Residual Disease; MW: Mittelwert; NE: Not evaluable; NR: Not reached; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PD: Progressive Disease; PFS: Progression-Free Survival; PR: Partial Response; Q4W: Vierwöchentlich; sCR: Stringent Complete Response; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegende UE; TTR: Time to Response; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visual Analog Scale; VGPR: Very Good Partial Response</p>	

Mortalität*Gesamtüberleben (OS)*

Für Patienten mit r/r MM zeigte sich eine sehr gute Wirksamkeit von Linvoseltamab hinsichtlich der Verlängerung des OS. Zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024 lag die mediane Dauer des OS für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 bei 27,8 Monaten (95%-KI: [23,8; NE]), mit einer geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeit von 59,5 % (95%-KI: [47,7; 69,5] 24 Monate nach Baseline.

Im indirekten Vergleich mit RW-SOC-Therapien war das OS unter der Behandlung mit Linvoseltamab signifikant länger. Die gewichtete HR betrug 0,72 (95%-KI: [0,58; 0,98], **p = 0,020**), was einer Reduktion des Risikos zu versterben um 28 % zugunsten von Linvoseltamab entspricht. Zudem zeigte die RMST-Analyse, dass Patienten, die mit Linvoseltamab behandelt wurden, im Beobachtungszeitraum im Mittel 2,39 Monate länger lebten als Patienten, die mit RW-SOC-Therapien behandelt wurden (RMST-Differenz [95%-KI] = 2,39 Monate [**0,26; 4,53**]). Die Behandlung mit Linvoseltamab bietet somit im Vergleich zu RW-SOC-Therapien einen relevanten Überlebensvorteil für Patienten mit r/r MM.

Zur Einordnung der in Studie LINKER-MM1 beobachteten Wirksamkeit von Linvoseltamab im Hinblick auf das OS im Vergleich zu den anderen bispezifischen Antikörpern (Teclistamab, Talquetamab, Elranatamab) im Anwendungsgebiet wurden von Regeneron *Matching Adjusted Indirect Comparisons* (MAICs) durchgeführt. Gegenüber dem bispezifischen anti-BCMA×anti-CD3-Antikörper Teclistamab lag im MAIC nach Adjustierung für alle relevanten Confounder, ein Vorteil für die Behandlung mit Linvoseltamab im Endpunkt OS vor (HR [95%-KI] = 0,58 [0,34; 0,97], **p = < 0,05**). Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos um 42 % unter der Therapie mit Linvoseltamab. Gegenüber Talquetamab und Elranatamab zeigte sich unter der Behandlung mit Linvoseltamab jeweils eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens. Im Vergleich zu Talquetamab ergab sich ein adjustiertes HR von 0,97 (95%-KI: [0,60; 1,57]) gegenüber der 0,4 mg/ml QW-Dosierung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und ein adjustiertes HR von 1,23 (95%-KI: 0,71; 2,14]) gegenüber der 0,8 mg/ml Q2W-Dosierung. Gegenüber Elranatamab lag das adjustierte HR bei 0,67 (95%-KI: 0,42; 1,05]), was einer Reduktion des Sterberisikos um 33 % entspricht.

Die Studienpopulation der LINKER-MM1 bildet ein stark vorbehandeltes Patientenkollektiv mit Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren ab. Im Median haben Patienten 5 systemische Vorthapien erhalten (Spanne: 2–13). Alle Patienten waren dreifach exponiert, d. h. sie waren bereits mit einem PI, einem IMiD und einem Anti-CD38-mAb vorbehandelt. Die meisten Patienten waren zudem vierfach exponiert (96,2 %) oder fünffach exponiert (77,1 %) und zu großen Teilen refraktär auf mindestens eine der Vorthapien (81 % der Patienten waren dreifach refraktär, 65,7 % vierfach refraktär und 26,7 % fünffach refraktär). Beim r/r MM nimmt mit jeder neuen Therapielinie das Ansprechen auf die verfügbaren Therapien ab, und die Intervalle zwischen den Behandlungszyklen werden kürzer. Das mediane Gesamtüberleben verschlechtert sich nachweislich mit jeder weiteren Therapielinie, sodass die Patienten eine zunehmend schlechtere Prognose haben. Vor diesem Hintergrund stellt die in der Studie beobachtete Dauer des OS für die Patienten im Anwendungsgebiet von Linvoseltamab eine bedeutende Verlängerung des Überlebens dar.

Die Daten zum OS sind vor dem Hintergrund der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktiven COVID-19-Pandemie zu betrachten, die für Patienten in der Studie LINKER-MM1 zu einem verzerrten Infektionsprofil führte und mit erhöhter Mortalität einherging (vgl. auch Diskussion der UE mit Todesfolge im Abschnitt zu Sicherheit unten).

Morbidität

Tumoransprechen

Unter der Therapie mit Linvoseltamab zeigten sich für Patienten mit r/r MM hohe Ansprechraten auf die Behandlung mit Linvoseltamab. Zum aktuellen Datenschnitt lag die objektiv erfasste Gesamtansprechrate (ORR) für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 bei 69,5 % (95%-KI: [59,8; 78,1]). Die Rate eines vollständigen Ansprechens oder besser (d. h. sCR+CR) betrug 51,4 % (95%-KI: [41,5; 61,3]).

Das Ansprechen auf die Therapie mit Linvoseltamab war in der Studie LINKER-MM1 langanhaltend: So war die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) zum aktuellen Datenschnitt noch nicht erreicht (95%-KI: [19,3 Monate; NE]). Für Patienten mit einem Ansprechen von CR oder besser betrug die KM-geschätzte mediane DOR zum aktuellen Datenschnitt 18,6 Monate (95%-KI: [16,9; NE]). Das Ansprechen auf die Therapie mit Linvoseltamab erfolgte dabei rasch und mehrheitlich innerhalb der ersten 2 Monaten nach Therapiebeginn. Zum aktuellen Datenschnitt betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 0,95 Monate (Spanne: 0,5–6,3 Monate).

Patienten in Phase 2, Kohorte 2, die nach 24 Wochen unter der Behandlung mit Linvoseltamab mindestens ein VGPR erreichten, wechselten auf ein vierwöchiges Dosierungsschema (Q4W). In der Studie LINKER-MM1 waren insgesamt 95,1 % (58/61) der Patienten, die zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024 für mindestens 24 Wochen mit Linvoseltamab behandelt worden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

waren und mindestens ein VGPR erreicht hatten, auf ein Q4W-Dosierungsschema gewechselt. Ein Teil der Patienten, die ein VGPR erreicht hatten, konnte das Ansprechen vertiefen und erreichte ein CR oder besser. Die mediane Zeit bis zu einem tieferen Ansprechen betrug zum aktuellen Datenschnitt 2,79 Monate (Spanne: 0,9–12,9 Monate). Die Zeit bis zur Krankheitsprogression betrug für Patienten, die auf ein Q4W-Dosierungsschema wechselten, im Median 6,70 Monate (Spanne: 0,0–14,1 Monate).

Im indirekten Vergleich mit RW-SOC-Therapien zeigte sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Linvoseltamab. Die ORR betrug zum aktuellen Datenschnitt 69,5 % unter Linvoseltamab gegenüber 49,0 %, in der IPTW-gewichteten Analyse-Kohorte. Dies entspricht einer rund 40 % höheren Ansprechrate sowie einer etwa verdreifachten Chance für ein Therapieansprechen zugunsten von Linvoseltamab (OR [95%-KI] = 3,0 [1,9; 4,1], $p < 0,001$).

Ebenso konnte die anhaltende Wirksamkeit von Linvoseltamab im indirekten Vergleich gegenüber der Behandlung mit RW-SOC-Therapien gezeigt werden. Unter Linvoseltamab wiesen Patienten eine deutlich verlängerte Zeit bis zur Einleitung der nächsten Therapie (TTNT) auf. Die mediane Dauer der TTNT war zum aktuellen Datenschnitt noch nicht erreicht. Für die IPTW-gewichtete RW-SOC-Analyse-Kohorte lag die mediane Dauer der TTNT bei 12,0 Monaten (95%-KI: [8,7; 14,5]). Die gewichtete HR betrug 0,34 (95%-KI: [0,29; 0,44], $p\text{-Wert} = < 0,001$) und zeigt damit eine Risikoreduktion von 66 % für den Beginn einer Folgetherapie zugunsten von Linvoseltamab. Zudem zeigte eine RMST-Analyse, dass Patienten unter Linvoseltamab im Beobachtungszeitraum im Mittel 8,1 Monate länger ohne die Notwendigkeit einer Folgetherapie blieben (RMST-Differenz [95%-KI] = 8,01 [6,32; 9,82]).

Die beobachteten Ansprechraten unter Linvoseltamab, insbesondere hinsichtlich eines vollständigen Ansprechens (d. h. CR+sCR) sind numerisch und zum Teil statistisch signifikant höher im Vergleich zu den anderen anti-BCMA-basierten bispezifischen Antikörpern (Teclistamab, Elranatamab) im Anwendungsgebiet und dem bispezifischen anti-GPRC5D×anti-CD3-Antikörper Talquetamab. Im von Regeneron berechneten MAIC ohne Brückenkompator (adjustiert für alle identifizierten Confounder) gegenüber Teclistamab besteht ein numerischer Vorteil für Linvoseltamab hinsichtlich der ORR. Für den Anteil von Patienten mit einem CR oder besser ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Linvoseltamab (OR [95%-KI] = 1,54 [1,01; 2,35], $p = < 0,05$). Damit war die Chance auf eine vollständige Remission für Patienten unter der Behandlung mit Linvoseltamab etwa 50 % höher. Auch gegenüber der 0,4 mg/kg QW-Dosierung Talquetamab zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Rate des vollständigen Ansprechens oder besser im MAIC (OR [95%-KI] = 1,66 [1,12; 2,46], $P = < 0,05$). Dies entspricht einer erhöhten Chance für ein vollständiges Ansprechen um 66 % zugunsten von Linvoseltamab. Gegenüber der 0,8 mg/kg Q2W-Dosierung Talquetamab besteht im MAIC ein numerischer Vorteil in der Rate des Anteils von Patienten mit \geq CR zugunsten von Linvoseltamab (OR [95%-KI] = 1,31 [0,88; 1,97]). Im Vergleich mit Elranatamab zeigte sich im MAIC ein statistisch signifikanter Vorteil für Linvoseltamab sowohl in der ORR (OR [95%-KI] = 1,60 [1,00; 2,57], $p = < 0,05$) als auch in der Rate des Anteils von Patienten mit \geq CR (OR [95%-KI] = 1,71 [1,12; 2,61], $p = < 0,05$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Linvoseltamab steigt somit im Vergleich zu Elranatamab die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieansprechen insgesamt um rund 60 % und für ein vollständiges Ansprechen oder besser um etwa 70 %. Ein Ergebnis, das in der Praxis mit längerer Stabilität der Erkrankung und einer besseren Prognose verbunden ist.

Für den Endpunkt TTNT konnte im MAIC ebenfalls ein Vorteil zugunsten von Linvoseltamab gegenüber den bispezifischen Antikörpern Teclistamab und Talquetamab gezeigt werden. Das Risiko für den Beginn einer neuen Therapielinie war unter Linvoseltamab im Vergleich zu Teclistamab um 27 % reduziert (HR [95%-KI] = 0,73 [0,44; 1,21]). Gegenüber Talquetamab war das Risiko für den Beginn einer neuen Therapielinie zugunsten von Linvoseltamab um 66 % bzw. 60 % reduziert (HR [95%-KI] = 0,34 [0,22; 0,52], $p < 0,05$ gegenüber der 0,4 mg/ml QW-Dosierung Talquetamab bzw. 0,40 [0,24; 0,66], $p < 0,05$ gegenüber der 0,8 mg/ml Q2W-Dosierung Talquetamab).

Die Dauer des Ansprechens (DOR) unter Linvoseltamab war vergleichbar mit der Dauer des Ansprechens unter Teclistamab (HR [95%-KI] = 0,66 [0,37; 1,18]) und Elranatamab (HR [95%-KI] = 0,82 [0,43; 1,55]). Gegenüber Talquetamab ergab sich im MAIC ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt DOR zugunsten von Linvoseltamab (HR [95%-KI] = 0,32 [0,19; 0,53], $p < 0,05$ gegenüber der 0,4 mg/ml QW-Dosierung Talquetamab bzw. 0,54 [0,29; 1,00], $p < 0,05$ gegenüber der 0,8 mg/ml Q2W-Dosierung Talquetamab).

Diese Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit r/r MM unter der Therapie mit Linvoseltamab von einer nachhaltigen Krankheitskontrolle und anhaltender Wirksamkeit profitieren. Bei mehrfach vorbehandelten und refraktären Patienten mit MM überzeugt Linvoseltamab durch hohe Ansprechraten, ein rasches Ansprechen – meist innerhalb der ersten 2 Monate – sowie eine bemerkenswerte Dauer des Ansprechens.

Im Vergleich zu RW-SOC-Therapien wurden nicht nur höhere Ansprechraten, sondern auch ein länger anhaltendes Ansprechen beobachtet. Diese Kombination aus Schnelligkeit, Tiefe und Dauer des Ansprechens ermöglicht eine wirksame und nachhaltige Krankheitskontrolle selbst bei einem prognostisch ungünstigen Patientenkollektiv. Im Vergleich mit den drei anderen bispezifischen Antikörpern im Anwendungsgebiet wurden unter Linvoseltamab numerisch höhere Ansprechraten und eine längere Dauer des Ansprechens beobachtet. Insgesamt ist Linvoseltamab damit eine wirksame neue Therapieoption, die vielen Patienten eine schnelle, langfristige und deutliche Verbesserung oder vollständige Freiheit von Krankheitsanzeichen ermöglichen kann.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Hinsichtlich der Verlängerung der Dauer des PFS zeigte sich für Patienten mit r/r MM in der Studie LINKER-MM1 eine gute Wirksamkeit von Linvoseltamab. Zum aktuellen Datenschnitt war die mediane Dauer des objektiv erfassten PFS für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 noch nicht erreicht (95%-KI: [16,2; NE]. Das KM-geschätzte PFS 24 Monate nach Baseline lag bei 54,7 % (95%-KI: [43,0; 65,0]).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im indirekten Vergleich mit RW-SOC-Therapien war das PFS unter der Therapie mit Linvoseltamab signifikant verlängert. Die gewichtete HR betrug 0,33 (95-%-KI: [0,28; 0,40], **p-Wert** = < 0,001), was einer Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod um 67 % entspricht. Dieser statistisch signifikante Unterschied wurde durch eine zusätzliche RMST-Analyse bestätigt: Über den definierten Beobachtungszeitraum hinweg lebten Patienten, die in Phase 2, Kohorte 2 mit Linvoseltamab behandelt wurden, im Mittel 9,88 Monate länger ohne Progression als Patienten in der IPTW-gewichteten RW-SOC-Analyse-Kohorte (RMST-Differenz [95-%-KI] = 9,88 Monate [8,36; 11,36]). Das enge Konfidenzintervall der HR und die substantielle RMST-Differenz belegen die klinische Relevanz und Robustheit des Vorteils zugunsten von Linvoseltamab.

Im Vergleich zu Teclistamab lag im MAIC ein statistisch signifikanter Vorteil im PFS zugunsten von Linvoseltamab vor (HR [95-%-KI] = 0,60 [0,37; 0,97], $p = < 0,05$). Dies entspricht einem reduzierten Risiko von 40 % unter der Therapie mit Linvoseltamab eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben. Gegenüber Talquetamab (0,4 mg/ml QW-Dosierung) lag im MAIC ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Linvoseltamab im Endpunkt PFS vor (HR [95-%-KI] = 0,44 [0,28; 0,68], $p = 0,05$). Dies entspricht einem reduzierten Risiko von 56 % unter der Therapie mit Linvoseltamab eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben. Im Vergleich zu Elranatamab ergab sich kein signifikanter Unterschied im Endpunkt PFS (HR [95-%-KI] = 0,86 [0,55; 1,34]).

MRD-Negativität

Zum aktuellen Datenschnitt wiesen 50,0 % der Patienten in Phase 2, Kohorte 2, die mindestens ein vollständiges Ansprechen unter der Therapie mit Linvoseltamab erreichten, einen negativen MRD-Status auf (95-%-KI: [36,1; 63,9]).

Der beobachtete hohe Anteil an MRD-negativen Remissionen unterstreicht die Qualität und Tiefe des Therapieansprechens unter Linvoseltamab und deckt sich mit der in der Studie LINKER-MM1 erreichten signifikanten Verlängerung des PFS. Zusammen sprechen die MRD-Negativitätsraten und das lange PFS für eine nachhaltige Krankheitskontrolle und eine wirksame Suppression der Krankheitsaktivität unter Linvoseltamab – auch bei den in der LINKER-MM1 eingeschlossenen stark vorbehandelten und refraktären Patienten.

Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS

Die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands unter der Behandlung mit Linvoseltamab wurde in der Studie LINKER-MM1 von den Patienten selbst anhand der EQ-5D-3L VAS berichtet. Die Ergebnisse zum primären Datenschnitt zeigen über verschiedene Analysen hinweg, dass der allgemeine Gesundheitszustand bei einem Großteil, der mit Linvoseltamab behandelten Patienten, im Verlauf der Behandlung mindestens stabil blieb oder sich verbesserte. So ergab eine MMRM-Analyse einen adjustierten Gesamtschätzwert für die über alle Erhebungszeitpunkte hinweg gemittelte Veränderung des mittleren VAS-Scores vom Baselinewert von 4,16 Punkten für Phase 2, Kohorte 2 (LS-MW, SE: 1,92 Punkte, 95-%-KI: [0,33 Punkte; 7,99 Punkte]). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Verbesserung des mittleren VAS-Scores unter der Behandlung mit Linvoseltamab. Die Beständigkeit des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

allgemeinen Gesundheitszustands wurde durch die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gestützt, deren Median für Phase 2, Kohorte 2 noch nicht erreicht war.

Patienten mit r/r MM erfahren nicht nur Belastungen durch die Grunderkrankung, sondern auch durch die erforderlichen, oft intensiven Therapien. So können kumulative Toxizitäten und möglicherweise langanhaltender Nebenwirkungen vorheriger Therapien sich negativ auf den allgemeinen Gesundheitszustand auswirken. Daher haben für diese Patienten wirksame neue Therapieoptionen, unter denen der allgemeine Gesundheitszustand aufrechterhalten oder tendenziell verbessert werden kann – wie es für Linvoseltamab in der Studie LINKER-MM1 der Fall war – einen besonders hohen Mehrwert.

Symptomatik und myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20

Die Veränderung der Symptomatik und myelomspezifischen Symptomatik unter der Behandlung mit Linvoseltamab wurde in der Studie LINKER-MM1 von den Patienten selbst anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20 berichtet. Die Ergebnisse zum primären Datenschnitt zeigen über verschiedene Analysen hinweg, dass sowohl die allgemeine als auch die myelomspezifische Symptomatik bei einem Großteil der Patienten im Verlauf der Behandlung mindestens stabil blieb oder sich verbesserte. So lag eine deutliche Verbesserung der Symptomatik in der Symptomskala „Schmerz“ des QLQ-C30-Instruments vor. Die MMRM-Analyse ergab über alle Erhebungszeitpunkte hinweg eine adjustierte mittlere Veränderung des Skalen-Scores gegenüber Baseline von –10,17 Punkten (SE: 1,86; 95-%-KI: –13,87 Punkte bis –6,46 Punkte). Damit wurde die präspezifizierte MID von –10 Punkten für eine klinisch relevante Verbesserung erreicht. In allen weiteren Symptomskalen zeigten sich nominal statistisch signifikante Verbesserungen, die eine stabile Symptomatik im Behandlungsverlauf – mit Tendenz zur Verbesserung – aufzeigten.

Die Beständigkeit der Symptomatik wurde durch die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gestützt; Der Median für Phase 2, Kohorte 2 war zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts in der Hauptanalyse in keiner Symptomskala erreicht. In einer zusätzlichen Analyse mit Wertung von Todesfällen als Ereignis der dauerhaften Verschlechterung lag die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der Skala Fatigue bei 15,93 Monate (95-%-KI: [11,60; NR]). In der Skala Schmerz betrug die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung 15,93 Monate (95-%-KI: [14,26; NR]).

In den Symptomskalen des myelomspezifischen Fragebogens QLQ-MY20 „Krankheitssymptome“ und „Nebenwirkungen der Behandlung“ zeigten die geschätzten LS-MW von Baseline über den gesamten Beobachtungszeitraum nominelle statistisch signifikante Verbesserungen für Patienten unter der Behandlung mit Linvoseltamab. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der myelomspezifischen Symptomatik in den Skalen „Krankheitssymptome“ und „Nebenwirkungen der Behandlung“ war zum primären Datenschnitt nicht erreicht.

Für Patienten mit r/r MM ist die Krankheitslast der Grunderkrankung häufig mit einer Vielzahl belastender Symptome verbunden – darunter Schmerzen, Fatigue oder Appetitlosigkeit. Diese Beschwerden beeinträchtigen den Alltag teils stark und mindern die Lebensqualität der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Betroffenen oftmals erheblich. Zusätzlich sind Patienten mit r/r MM durch therapieassoziierte Nebenwirkungen und kumulative Toxizitäten vorheriger Behandlungen vielfach stark belastet. Vor diesem Hintergrund stellt bereits die Stabilisierung der (myelomspezifischen) Symptomatik einen wesentlichen patientenrelevanten Behandlungserfolg dar – insbesondere, wenn diese Stabilität unter gleichzeitiger wirksamer Tumorkontrolle erreicht wird, wie in der Studie LINKER-MM1. Darüber hinaus konnte die Schmerzsymptomatik für Patienten unter Linvoseltamab gelindert werden, was einen erheblichen Behandlungserfolg im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen r/r MM darstellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Lebensqualität und myelomspezifische Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20***

Analog zur Symptomatik wurde die Veränderung der Lebensqualität und myelomspezifischen Lebensqualität unter der Behandlung mit Linvoseltamab in der Studie LINKER-MM1 von den Patienten selbst anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 berichtet.

Die Ergebnisse zeigen über verschiedene Analysen hinweg, dass die (myelomspezifische) Lebensqualität bei einem Großteil der Patienten im Verlauf der Behandlung mindestens stabil blieb oder sich tendenziell verbesserte. Die MMRM-Analysen ergaben für alle Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie für die myelomspezifische Skala „Körperwahrnehmung“ des EORTC QLQ-MY20 einen adjustierten Gesamtschätzwert, der eine signifikante mittlere Verbesserung der Skalen-Scores gegenüber dem Baselinewert über alle Erhebungszeitpunkte hinweg auswies.

In der myelomspezifischen Funktionsskala „Zukunftsperspektive“ zeigte die MMRM-Analyse eine adjustierte mittlere Verbesserung gegenüber Baseline von 11,81 Punkten über alle Erhebungszeitpunkte hinweg (LS-Mittelwert; SE: 1,09 Punkte, 95-%-KI: [9,65 Punkte; 13,98 Punkte]). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Verbesserung des mittleren Skalen-Gesamtscores, deren Ausmaß die MID für eine klinisch relevante Verbesserung von 11 Punkten überschritt.

Die in der Studie LINKER-MM1 erreichte Beständigkeit der Lebensqualität wurde durch die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gestützt. So war der Median der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 für keine der allgemeinen und myelomspezifischen Funktionsskalen erreicht.

In der Behandlung des MM ist es ein zentrales Therapieziel, die Lebensqualität langfristig zu stabilisieren oder zu verbessern. Insbesondere für Patienten im fortgeschrittenen oder rezidierten Krankheitsstadium, in dem Heilung meist nicht mehr möglich ist, spielt die Lebensqualität eine zentrale Rolle. Eine kontinuierlich stabile Lebensqualität kann den Krankheitsverlauf subjektiv erträglicher machen und mit besseren klinischen Ergebnissen assoziiert sein. In der Studie LINKER-MM1 konnten die allgemeine und myelomspezifische

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lebensqualität über den Behandlungszeitraum hinweg stabil aufrechterhalten und teilweise sogar verbessert werden, was die gute Verträglichkeit der Therapie mit Linvoseltamab und ihren patientenrelevanten Nutzen zusätzlich unterstreicht. Besonders hervorzuheben ist die signifikante Reduktion der Schmerzbelastung, die sich unmittelbar in Vorteilen bei der myelomspezifischen Lebensqualität widerspiegelte. So zeigten Patienten unter Behandlung mit Linvoseltamab eine klare Verbesserung in der Skala „Zukunftsperspektive“. Gerade in einem so weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium stellt dies einen bemerkenswerten Therapieerfolg dar, da es nicht nur um Lebenszeit, sondern auch um spürbare Lebensqualität geht.

Sicherheit*Unerwünschte Ereignisse*

Für das untersuchte stark vorbehandelte Patientenkollektiv in einem weit fortgeschrittenen Stadium des r/r MM zeigte sich in der Studie LINKER-MM1 ein annehmbares und gut handhabbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Zwar waren Nebenwirkungen, wie bei anderen hochwirksamen Therapien des weit fortgeschrittenen r/r MM, in der Studie LINKER-MM1 insgesamt häufig – UE traten zum aktuellen Datenschnitt bei 100 %, SUE bei 78,1 % und schwere UE bei 87,6 % der Patienten auf – jedoch waren die Nebenwirkungen überwiegend gut handhabbar, sodass die meisten Patienten ihre Behandlung mit Linvoseltamab beibehalten konnten und nur ein moderater Anteil von 21,0 % der Patienten die Behandlung aufgrund von UE abbrach.

Insbesondere waren spezifische Risiken, die mit dem Wirkmechanismus eines T-Zell-aktivierenden Wirkstoffs wie Linvoseltamab aber auch mit anhaltenden, insbesondere immunsuppressiven Wirkungen vorheriger Therapien und mit der Grunderkrankung verbunden sein könnten, gut beherrschbar. So ließen sich Ereignisse von CRS, IRR, TLS, Infektionen und Neurotoxizität, die als UESI erfasst wurden, u. a. durch die Optimierung des Dosissteigerungsschemas und weiterer prophylaktischer Maßnahmen, in Häufigkeit und Schweregrad minimieren, sodass hohe Behandlungs- und geringe Therapieabbruchraten aufgrund von UE erreicht werden konnten.

In der Studie LINKER-MM1 (alle 200-mg-Patienten) wurde ein schweres CRS nur für einen von 117 Patienten (0,9 %, Schweregrad 3) berichtet. Schwere IRR-Ereignisse traten bei 3/117 Patienten (2,6 %) im PT „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“ auf (alle vom Schweregrad 3). Ein TLS wurde für 2/117 Patienten (1,7 %) berichtet (jeweils Schweregrad 3). Als Neurotoxizitätsereignisse wurden weit gefasst alle Ereignisse der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“ berücksichtigt. Schwere Ereignisse (alle vom Schweregrad 3, 4 oder 5) in diesen SOC traten bei Betrachtung aller 200-mg-Patienten bei 11/117 bzw. 2/117 Patienten auf. Infektionen wurden anhand von Ereignissen der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ erfasst. Schwere Infektionen wurden insgesamt für 56/117 Patienten erfasst, die in der Studie LINKER-MM1 mit Linvoseltamab behandelt wurden. Davon waren 40 aufgetretene Infektionen (34,2 %) vom Schweregrad 3, 3 (2,6 %) vom Schweregrad 4 und 13 (11,1 %) vom Schweregrad 5.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Opportunistische Infektionen gemäß einer standardisierten MedDRA-Abfrage traten als schweres Ereignis (Schweregrad 3/4 und 5) bei 10/117 Patienten auf.

In der Studie LINKER-MM1 hatten 17/117 Patienten (14,5 %) ein UE mit Todesfolge, die sich auf 5 verschiedene SOC verteilen, wobei eine gewisse Häufung für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zu erkennen ist. Gemäß prüfärztlicher Einschätzung stand für 3/117 Patienten (2,6 %) ein UE mit Todesfolge in Verbindung mit der Behandlung mit Linvoseltamab.

Die beobachtete mögliche Häufung von schweren Infektionsereignissen und Infektionen mit Todesfolge ist vor dem Hintergrund der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktiven COVID-19-Pandemie zu betrachten. So wurde eine schwere COVID-19-Infektion für 8/117 Patienten (6,8 %) berichtet. Das einzige weitere infektionsbezogene PT, das für mehr als 5 % der Patienten als schweres Ereignis berichtet wurde, war Pneumonie (19/117 Patienten, 16,2 %). Das am häufigsten mit Todesfolge verbundene PT war COVID-19 (3/117 Patienten, 2,6 %).

Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Linvoseltamab vergleichbar mit dem weiterer bispezifischer anti-BCMA×anti-CD3-Antikörper (Teclistamab, Elranatamab) sowie dem anti-GPRC5D×anti-CD3-Antikörper Talquetamab. In Bezug auf CRS – als grundsätzlichem Risiko von T-Zell-aktivierenden Therapien – deutet sich ein Vorteil von Linvoseltamab insbesondere gegenüber CAR-T-Zelltherapien, aber auch gegenüber den weiteren zugelassenen bispezifischen Antikörpern an. Unter Linvoseltamab-Behandlung traten bei 46,2 % aller 200-mg-Patienten CRS-Ereignisse auf (für 0,9 % der Patienten vom Schweregrad 3; Ereignisse der Schweregrade 4 und 5 wurden nicht berichtet). Somit liegt die Rate der CRS-Ereignisse numerisch deutlich niedriger als in den zulassungsbegründenden Studien der CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel (80–90 %), was auch von der EMA festgestellt wurde. Gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen bispezifischen Antikörpern liegt die Rate an CRS-Ereignissen für Linvoseltamab ebenfalls deutlich niedriger (46,2 % vs. 71,6 % unter Teclistamab-Behandlung, 58 % unter Elranatamab-Behandlung und 76 % unter Talquetamab-Behandlung). Zudem treten CRS-Ereignisse unter der Behandlung mit Linvoseltamab aufgrund der intravenösen Darreichungsform deutlich früher auf als unter Behandlung mit den anderen anti-BCMA gerichteten bispezifischen Antikörpern (11 h vs. 2 Tage). Dies ermöglicht eine schnelle Kontrolle und frühzeitige Behandlung des CRS und verkürzt die (stationäre) Nachbeobachtungszeit bei der Verabreichung erheblich.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit r/r MM nach mindestens 3 Vortherapien, darunter ein PI, ein IMiD und ein anti-CD38-mAb, die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Anti-CD38-mAb: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; IMiD: Immunmodulator; PI: Proteasom-Inhibitor; r/r MM: rezidiertes und refraktäres multiples Myelom		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die vorliegenden Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie LINKER-MM1 belegen eindrucksvoll das therapeutische Potenzial von Linvoseltamab bei stark vorbehandelten therapie-refraktären, dreifach exponierten Patienten mit r/r MM. Trotz des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums der Betroffenen zeigt Linvoseltamab eine ausgeprägt hohe Wirksamkeit mit konsistenten Vorteilen über verschiedene klinische Endpunkte hinweg sowie ein gut handhabbares Sicherheitsprofil.

Unter der Therapie mit Linvoseltamab erreichten Patienten ein **medianes Gesamtüberleben von 27,8 Monaten**, was einen bemerkenswerten Wert für diese schwer zu behandelnde Patientenpopulation darstellt.

Livoseltamab zeigte in einem heterogenen Kollektiv mehrfach vorbehandelter Patienten konsistent hohe Ansprechraten über diverse Subgruppen hinweg. Dies schließt Patienten mit Vorliegen verschiedener Hochrisikofaktoren ein, darunter fortgeschrittenes Alter, prognostisch ungünstige genetische Anomalien oder Genexpressionsprofile, eine ungünstige Prognose gemäß ISS, das Vorliegen extramedullärer Plasmozytome, fehlende Transplantationseignung sowie erhöhte BCMA-Werte. Zudem profitierten Patienten von der Behandlung mit Linvoseltamab unabhängig von ihrer jeweiligen Therapielinie und dem jeweiligen Refraktäritätsstatus.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Patienten bedeutet dies, dass selbst bei Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren gute Chancen auf ein Ansprechen bestehen bleiben.

Besonders hervorzuheben ist der hohe Anteil von **51,4 % der Patienten, die ein vollständiges Ansprechen oder besser (\geq CR) unter Linvoseltamab erreichten**. Das Ansprechen setzte rasch ein (Median 0,95 Monate) und war tief und langanhaltend. Die mediane Dauer des PFS unter der Behandlung mit Linvoseltamab war zum aktuellen Datenschnitt noch nicht erreicht und mit einem hohen Anteil an MRD-Negativität verbunden, was ein Hinweis auf eine nachhaltige Krankheitskontrolle ist. Die Behandlung mit Linvoseltamab ermöglicht Patienten ein tiefes und nachhaltiges Ansprechen, das mit einer deutlichen Verbesserung von Krankheitsanzeichen und den damit einhergehenden körperlichen und psychischen Belastungen einhergeht.

Die hohen Ansprechraten spiegeln sich auch in der Anzahl von Patienten wider, die nach 24 Wochen unter Linvoseltamab mindestens ein VGPR erreichten und auf ein vierwöchiges Dosierungsschema (Q4W) wechselten. Insgesamt hatten in der Studie LINKER-MM1 **95,1 % aller Patienten, die zu Woche 24 mindestens ein VGPR erreicht hatten, auf ein Q4W-Dosierungsschema gewechselt**. Dies reduziert die Behandlungsbelastung der Patienten und kann sich positiv auf die Lebensqualität auswirken, da Besuche in Gesundheitseinrichtungen seltener notwendig werden und unerwünschte Nebenwirkungen der Behandlung potenziell seltener auftreten.

Hierzu trägt auch bei, dass der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten unter der Therapie mit Linvoseltamab nicht nur stabil blieb, sondern in vielen Fällen sogar eine tendenzielle Verbesserung zeigte. Auch in Bezug auf die Symptomkontrolle überzeugt Linvoseltamab: Die Schmerzbelastung konnte signifikant reduziert werden. Diese Reduktion der Schmerzen spiegelte sich direkt positiv in der myelomspezifischen Lebensqualität wider; hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil in der Skala „Zukunftsperspektive“ unter der Behandlung mit Linvoseltamab. In den anderen Skalen blieb die Lebensqualität – sowohl im Allgemeinen als auch im myelomspezifischen Kontext – über den gesamten Behandlungsverlauf hinweg stabil oder wies positive Entwicklungen auf. Dies ist für stark vorthapierte Patienten mit r/r MM von besonderer Bedeutung, da diese nicht nur körperlichen und psychischen Belastungen durch die Grunderkrankung ausgesetzt sind, sondern auch den langanhaltenden Nebenwirkungen durch die multiplen Linien oft intensiver Therapien, einschließlich teils kumulativer Toxizität.

Vor diesem Hintergrund ist auch das gut handhabbare Sicherheitsprofil, das Linvoseltamab demonstrieren konnte, für die Patienten von entscheidender Bedeutung. Zwar traten Nebenwirkungen – wie bei anderen hochwirksamen Therapien des weit fortgeschrittenen r/r MM – unter Linvoseltamab insgesamt häufig auf, jedoch waren diese überwiegend gut beherrschbar, sodass hohe Behandlungsraten erreicht wurden und nur ein moderater Anteil an Patienten die Behandlung aufgrund von UE abbrach.

Im Vergleich zu den anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen bispezifischen Antikörpern Teclistamab, Elranatamab und Talquetamab zeigte Linvoseltamab eine vergleichbare, teils sogar überlegene Wirksamkeit: So war das **Sterberisiko** gegenüber Teclistamab **um 42 %**

reduziert, während die **Chance auf ein vollständiges Ansprechen oder besser um rund 50 % höher** lag. Im Vergleich zu Talquetamab war die **Wahrscheinlichkeit für ein vollständiges Ansprechen sogar um 66 % erhöht**. Gegenüber Elranatamab war die Chance auf ein **Ansprechen allgemein um 60 % erhöht und die Wahrscheinlichkeit für ein vollständiges Ansprechen oder besser sogar um 70 %**.

Auch die Dauer des Ansprechens (DOR) war unter Linvoseltamab teils deutlich länger. So war das **Risiko für eine Krankheitsprogression** im Vergleich zu Talquetamab um bis zu **68 % reduziert**. Entsprechend verlängerte sich der Zeitraum bis zur Notwendigkeit einer Folgetherapie (TTNT): Im Vergleich zu Talquetamab war das **Risiko für den Beginn einer neuen Therapielinie um bis zu 66 % reduziert**, gegenüber Teclistamab immerhin noch um 27 %. Diese Beobachtungen spiegelten sich auch in einem teils deutlich längeren PFS wider. So zeigte sich in der MAIC gegenüber Teclistamab eine **Reduktion des Progressions- oder Sterberisikos um 40 %, gegenüber Talquetamab sogar um 56 %**. Der höhere Anteil an vollständigen Remissionen, die längere Dauer des Ansprechens und das verlängerte PFS unterstreichen den klaren therapeutischen Vorteil, den Linvoseltamab für Patienten mit r/r MM bietet.

Gegenüber den im Anwendungsgebiet des r/r MM etablierten CAR-T-Zelltherapien bestehen Vorteile für Linvoseltamab in einem, insbesondere im Hinblick auf das CRS-Risiko, günstigeren Sicherheitsprofil und in der unmittelbaren Verfügbarkeit als *Off-the-shelf*-Arzneimittel, dessen Einsatz keine langwierige individualisierte Herstellung erfordert und nicht auf spezialisierte Zentren beschränkt ist [9].

Im indirekten Vergleich zu RW-SOC-Therapien ist Linvoseltamab deutlich überlegen: Es zeigte sich unter Linvoseltamab-Behandlung eine **deutlich längere Gesamtüberlebenszeit** und eine **Reduktion des Risikos zu versterben um 28 %**. Zudem hatten Patienten unter der Therapie mit Linvoseltamab eine **verdreifachte Chance für ein Therapieansprechen** und erreichten eine **rund 40 % höhere Ansprechrates**. Das beobachtete Ansprechen unter Linvoseltamab war dabei langanhaltend, was sich in einem **signifikant verlängertem PFS** widerspiegelte, wobei das **Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod um 67 % zugunsten von Linvoseltamab reduziert** war. Entsprechend war auch das **Risiko für den Beginn einer Folgetherapie um 66 % reduziert**, was auf eine nachhaltige Krankheitskontrolle hinweist.

Zusammenfassend ist Linvoseltamab eine hochwirksame wichtige Erweiterung der Therapielandschaft im Anwendungsgebiet des r/r MM, von der auch stark vorthapierte und therapierefraktäre, dreifach exponierte Patienten mit Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren und äußerst ungünstiger Prognose noch zu großen Teilen und langfristig profitieren können. Aus Sicht von Regeneron sind diese unmittelbar patientenrelevanten Vorteile im Hinblick auf den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Linvoseltamab auf Basis der im vorliegenden Dossier dargestellten Daten als **„Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen“** zu werten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Linvoseltamab umfasst erwachsene Patienten mit r/r MM, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter ein PI, ein IMiD und ein AntiCD38-mAb, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Die Patienten in der Zielpopulation von Linvoseltamab sind intensiv vorbehandelt; ihre Myelomerkkrankung ist wiederholt rezidiert oder spricht nicht mehr auf verfügbare Therapien an. Mit jeder neuen Therapielinie nimmt das Ansprechen auf die verfügbaren Therapien stetig ab, und die Intervalle zwischen den Behandlungszyklen werden kürzer. Das mediane PFS und das Gesamtüberleben verschlechtern sich nachweislich mit jeder weiteren Therapielinie und die Patienten haben eine zunehmend schlechtere Prognose. Die hohe Krankheits- und Behandlungsbelastung führt bei Patienten mit r/r MM zu einer signifikanten Verschlechterung des physischen und psychischen Allgemeinzustandes sowie der Lebensqualität im Vergleich zu Patienten mit neu diagnostizierter oder stabiler Erkrankung. Insbesondere in späten Therapielinien ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung stark beeinträchtigt, was sowohl auf die Erkrankung selbst als auch auf die therapiebedingte Toxizität zurückzuführen ist. Für dreifach exponierte Patienten mit r/r MM existiert kein einheitlicher Therapiestandard. Die Therapie besteht häufig aus der Wiederverwendung von Wirkstoffen aus früheren Therapielinien, was mit eingeschränkter Wirksamkeit und einer erhöhten Toxizitätsbelastung für die Patienten einhergeht. Seit der Zulassung von CAR-T-Zelltherapien (Idecabtagen vicleucel, Ciltacabtagen autoleucel) und bispezifischen Antikörpern (Teclistamab, Talquetamab, Elranatamab) im Anwendungsgebiet von Linvoseltamab, haben diese innovativen und zielgerichteten Immuntherapien sich bereits im klinischen Alltag etabliert und sind eine präferierte Therapieoption für Patienten mit r/r MM.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Trotz erheblicher Fortschritte in der Therapie des r/r MM bleibt die Prognose für viele Patienten mit r/r MM weiterhin ungünstig. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate von 56–58 % verdeutlicht den gravierenden Bedarf an effektiveren Behandlungsmöglichkeiten. Bis heute steht keine kurative Therapieoption zur Verfügung, sodass die Erkrankung in den meisten Fällen tödlich verläuft. Besonders herausfordernd ist die Behandlung von dreifach exponierten Patienten im Anwendungsgebiet von Linvoseltamab, die bereits Therapien mit Wirkstoffen aus den Substanzklassen PI, IMiD und Anti-CD38-mAb erhalten haben. Mit Fortschreiten der Myelom-Erkrankung erleben Patienten einen zyklischen Verlauf aus Remissionsphasen, die zunehmend kürzer werden und immer wieder durch Rezidive unterbrochen sind. Gleichzeitig nehmen die Ansprechraten auf weitere Therapielinien kontinuierlich ab. Nach mehreren Therapielinien entwickelt sich häufig eine hoch refraktäre, schwer kontrollierbare Erkrankung. Für die dreifach exponierte Patienten mit r/r MM gibt es keinen einheitlichen Therapiealgorithmus, und die Auswahl wirksamer Behandlungsoptionen ist erheblich eingeschränkt. Dreifach exponierte Patienten erhalten zunehmend seltener eine aktive Behandlung. Eine Auswertung der ITEMISE-Studie (2021) – die auch Patienten aus Deutschland einschließt – zeigt, dass nur 4 % der Patienten, die eine fünfte Therapielinie erhielten, tatsächlich auch in die sechste Linie überführt wurden. Gründe hierfür sind u. a. Refraktärität der Erkrankung, unerwünschte Ereignisse, ein fehlender Therapiestandard sowie die Erschöpfung verfügbarer Optionen nach Exposition gegenüber den drei etablierten Hauptsubstanzklassen. Trotz dieser Einschränkungen werden PI, IMiD und Anti-CD38-mAb mangels Alternativen auch in späteren Therapielinien wiederholt eingesetzt, was häufig zu einer kumulativen Toxizität aufgrund der ähnlichen Nebenwirkungsprofile führt. Diese erhöht das Risiko für Endorganschäden (z. B. Nierenschäden), Zytopenien und Infektionen. Mit jeder Therapielinie nimmt die Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse (Grad 3/4) zu, was vermehrt zu Therapieabbrüchen – insbesondere in späteren Therapielinien – führt. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Infektionen, Fatigue und Diarrhöe. Parallel dazu sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit; In späten Therapielinien beträgt das PFS oft nur wenige Monate, während das mediane Gesamtüberleben in dieser Phase meist weniger als ein Jahr beträgt. Dies unterstreicht den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf dreifach exponierter Patienten mit r/r MM für neue Therapieansätze, die:

- Einen **neuartigen** Wirkmechanismus bieten, der unabhängig von den etablierten Behandlungsansätzen greift und ein längeres PFS und Gesamtüberleben ermöglicht.
- Eine **tiefe Remission** ermöglichen, um beispielsweise MRD-Negativität zu erreichen, die als wichtiger prognostischer Faktor für das Auftreten von Rezidiven gilt.
- Eine **hohe Wirksamkeit** auch bei stark vorbehandelten Patienten sowie Patienten mit refraktärer Erkrankung zeigt.
- Eine **akzeptable Verträglichkeit** gewährleisten, da Myelom-Patienten oft älter sind und Komorbiditäten aufweisen, bereits durch vorherige Therapien belastet sind und es

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

deshalb in späteren Therapielinien vermehrt zu Therapieabbrüchen aufgrund kumulativer Toxizität kommt.

Neben der Effektivität neuer Ansätze ist die Verbesserung der Lebensqualität für dreifach exponierte Patienten mit r/r MM von zentraler Bedeutung. Diese Patienten erleben nicht nur erhebliche körperliche Beeinträchtigungen, sondern sind durch die Erkrankung und deren Behandlung auch psychisch und sozial stark belastet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie die physische und mentale Gesundheit von Patienten mit MM liegt deutlich unter dem Durchschnitt der Gesamtpopulation und liegt zudem deutlich unter der von Patienten, die an anderen onkologischen Erkrankungen leiden. Studien belegen, dass die Lebensqualität mit jeder Therapielinie abnimmt, gemessen an validierten Instrumenten wie dem *Global Health Status/Quality of Life* (GHS/QoL) und dem *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma module* (EORTC QLQ-MY20). Insbesondere Fatigue und Schmerzen werden von Myelom-Patienten in einer Umfrage als erhebliche Belastungen genannt. Generell besteht bei Patienten mit MM eine starke Assoziation zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dem Erreichen von erstrebenswerten Therapiezielen wie möglichst späte Progression, geringe Anzahl an Therapielinien und Erreichen eines tiefen Ansprechens. Entsprechend berichten Patienten, die sich in Remission befinden von einer besseren Lebensqualität. Das Wiederauftreten der Erkrankung geht oft mit einem deutlichen Rückgang des emotionalen Wohlbefindens einher, das von vielen Patienten – insbesondere Hochrisikopatienten – als einschneidender empfunden wird als die initiale Diagnose. Auch Patienten, die keine aktive Therapie mehr erhalten, erleben eine eingeschränkte Lebensqualität. Körperliche Veränderungen wie Fatigue und Alopezie beeinträchtigen zusätzlich das Selbstbild. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung steigt zudem die Abhängigkeit von Angehörigen und Pflegepersonen, was nicht nur die Autonomie der Patienten einschränkt, sondern auch zu gesellschaftlicher Isolation und sozialen Belastungen führt. Häufige Arztbesuche und hohe Reisekosten verschärfen diese Herausforderungen zusätzlich.

Therapeutischer Bedarf über bereits zugelassene zielgerichtete Immuntherapien hinaus

Der hohe therapeutische Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet von Linvoseltamab wird auch dadurch verdeutlicht, dass die erst seit kurzer Zeit verfügbaren CAR-T-Zelltherapien (verfügbar seit 2021/2022) und bispezifischen Antikörper (verfügbar seit 2023) bereits zum Therapiestandard beim mehrfach vorbehandeltem r/r MM gehören. Diese zielgerichteten Immuntherapien zeigen selbst in späten Therapielinien eine bemerkenswerte Wirksamkeit und ermöglichen hohe Ansprechraten. Dennoch weisen auch diese innovativen Behandlungsmethoden Limitationen auf und können den umfassenden Bedarf in diesem Bereich im Anwendungsgebiet von Linvoseltamab nicht vollständig decken.

Limitationen der CAR-T-Zelltherapie

Die CAR-T-Zelltherapie ist durch hohe Hürden in ihrer Anwendung limitiert, weshalb sie nicht allen Patienten mit r/r MM, die theoretisch für eine solche Therapie infrage kämen, zur Verfügung steht. Die Eignungskriterien für eine CAR-T-Zelltherapie sind restriktiv und schließen unfitte Patienten (*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-Performance-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Status ≥ 2), sowie Patienten mit schweren Komorbiditäten wie Organschäden, Anämie oder Thrombozytopenie aus. Darüber hinaus verzögern die aufwendige Herstellung der modifizierten CAR-T-Zellen und die damit verbundenen hohen Kosten den Therapiebeginn erheblich. Dies führt dazu, dass viele dreifach exponierte Patienten mit r/r MM während der Wartezeit eine Krankheitsprogression erleiden und alternative Überbrückungstherapien benötigen, die wiederum Nebenwirkungen mit sich bringen. Ein erheblicher Teil der Patienten verstirbt zudem vor dem Erhalt der CAR-T-Zelltherapie – Zahlen aus den USA belegen, dass etwa ein Viertel der Patienten die Behandlung nicht mehr erleben. Auch klinische Studien spiegeln diese Verzögerungen wider: Häufig werden deutlich mehr Patienten in Studien eingeschlossen, als letztlich behandelt werden können, was auf die lange Zeitspanne zwischen Rekrutierung und Therapie zurückzuführen ist. Im Durchschnitt dauert es 6 Monate, bis geeignete Patienten mit der CAR-T-Zelltherapie beginnen können, und weniger als 40 % der Patienten starten die Behandlung innerhalb eines Jahres. Zusätzlich können Produktionsfehler (in etwa 5 % der Fälle) die Verfügbarkeit weiter einschränken.

CAR-T-Zelltherapien dürfen nur in dafür spezialisierten Zentren verabreicht werden, von denen es jedoch nur wenige gibt. In Deutschland existieren lediglich 23 spezialisierte Zentren. Diese Zentren befinden sich meist an Universitätskliniken großer Metropolregionen und sind für viele Patienten schwer erreichbar. Die begrenzten Kapazitäten zwingen die Zentren häufig dazu, eigene Auswahlkriterien anzuwenden, bei denen der zu erwartende individuelle Nutzen der Therapie im Vordergrund steht. Daher werden ältere, fragile oder Hochrisiko-Patienten oft ausgeschlossen. Hinzu kommt, dass derzeit nur noch Ciltacabtagen autoleucel verfügbar ist, da der Vertrieb von Idecabtagen vicleucel in Deutschland eingestellt wurde.

Darüber hinaus birgt die CAR-T-Zelltherapie ein erhöhtes Risiko für T-Zell-assoziierte Sekundärmalignome, einschließlich CAR-positiver Malignome, was eine lebenslange Nachsorge erforderlich macht. Berichte aus klinischen Studien und Datenquellen über Nebenwirkungen nach dem Inverkehrbringen haben in jüngster Zeit dazu geführt, dass die globalen Gesundheitsbehörden *European Medicines Agency* (EMA) und *Food and Drug Administration* (FDA) das Risiko von T-Zell-assoziiierter Malignität mit schwerwiegenden Folgen untersucht haben, einschließlich Krankenhausaufenthalten und Todesfällen. Auf Basis dieser Untersuchungen hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Zusammenarbeit mit dem Paul-Ehrlich Institut (PEI) im Jahr 2024 einen Rote-Hand-Brief erlassen, der auch die BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel umfasst.

Insgesamt bleibt die CAR-T-Zelltherapie aufgrund medizinischer und logistischer Einschränkungen für viele stark vorbehandelte Patienten mit r/r MM im Anwendungsgebiet von Linvoseltamab schwer oder gar nicht zugänglich. Dieser Umstand wird zusätzlich verschärft durch den Vertriebsstopp von Idecabtagen vicleucel, wodurch die Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapie für betroffene Patienten noch weiter eingeschränkt wird. Daher besteht ein hoher Bedarf an zugänglicheren, sofort verfügbaren („*off-the-shelf*“) und wirksamen Alternativen mit einem günstigen Sicherheitsprofil.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Limitationen anderer bispezifischer Antikörper*

Die anderen zugelassenen bispezifischen Antikörper Teclistamab, Talquetamab und Elranatamab stellen eine sofort verfügbare Alternative zur CAR-T-Zelltherapie dar. Sie zeigen ebenfalls hohe Ansprechraten in späten Therapielinien, sind jedoch im Vergleich mit Linvoseltamab mit einem erhöhten Risiko für ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS, *Cytokine Release Syndrome*) verbunden. Dies erfordert eine intensive Überwachung und führt häufig zu längeren Krankenhausaufenthalten, die sowohl für Patienten als auch für medizinisches Fachpersonal belastend sind. Neuartige bispezifische Antikörper mit besserer Verträglichkeit, hoher Wirksamkeit und optimierter Dosierung sind deshalb dringend erforderlich. Insbesondere Hochrisikopatienten mit fortgeschrittenem r/r MM, die ebenfalls vom Anwendungsgebiet von Linvoseltamab umfasst sind und die durch ungünstige Faktoren wie ein hohes Alter (≥ 75 Jahre), ISS-Stadium II oder III, extramedulläre Plasmozytome oder erhöhte BCMA-Werte (≥ 400 ng/mL) gekennzeichnet sind, profitieren bislang nur unzureichend von bestehenden Therapien. Sie sind häufig für CAR-T-Zelltherapien ungeeignet oder sprechen nicht ausreichend auf die verfügbaren bispezifischen Antikörper an.

Zusammenfassend besteht weiterhin ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf bei stark vorbehandelten, dreifach exponierten Patienten mit r/r MM. Es braucht dringend neue, hochwirksame, gut verträgliche und unmittelbar verfügbare Therapieoptionen, die insbesondere auch Hochrisikopatienten gerecht werden.

Linvoseltamab ist ein neuartiger bispezifischer Antikörper, der eine bedeutende und dringend notwendige therapeutische Erweiterung im Anwendungsgebiet des r/r MM darstellt. Linvoseltamab hebt sich insbesondere durch folgende wesentliche Vorteile von anderen zielgerichteten Immuntherapien ab:

- Eine herausragende Wirksamkeit, die sich in einer hohen objektiven Gesamtansprechrate von 69,5 % widerspiegelt (medianes *Follow-up*: 14 Monate).
- Ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen, gekennzeichnet durch hohe CR/sCR-Raten (51,4 %) und einen hohen Anteil an Patienten mit MRD-Negativität (50 %) sowie einen hohen Anteil an Patienten, die auch nach 12 Monaten noch ein Ansprechen zeigen (> 80 %).
- Eine gute Wirksamkeit auch bei Hochrisikopatienten, inkl. älterer Patienten (≥ 75 Jahre), Patienten mit Hochrisikogenetik, ISS-Stadium II oder III, extramedullären Plasmozytomen sowie Patienten ohne Transplantationseignung und Patienten deren Erkrankung fünffach refraktär ist.
- Die Reduktion von Schmerzsymptomatik, die sich in einer verbesserten myelomspezifischen Lebensqualität, insbesondere hinsichtlich Zukunftsperspektiven widerspiegelt.
- Eine stabile Lebensqualität bedingt durch geringe Nebenwirkungen, eine einfache und planbare Anwendung durch die intravenöse Gabe mit kurzen stationären Aufenthalten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(1–2 Tage) sowie die Option die Applikationsintervalle frühzeitig – bereits ab Woche 24 – von zweiwöchentlich (Q2W) auf vierwöchentlich (Q4W) zu strecken.

- Ein gut handhabbares Sicherheitsprofil mit niedrigen Raten schwerer Nebenwirkungen (CRS, ICANS, Infektionen) und moderaten Abbruchraten aufgrund von UE sowie dem Ausbleiben langfristiger oder wiederkehrender Zytopenien.
- Breiter Zugang für Patienten, dank weniger restriktiven Auswahlkriterien und sofortiger Verfügbarkeit ohne lange Wartezeiten und ohne die Notwendigkeit eines der örtlich begrenzten für CAR-T-Zelltherapien spezialisierten Zentren aufzusuchen.

Vorteile von Linvoseltamab gegenüber anderen bispezifischen Antikörpern*Besseres Ansprechen*

Linvoseltamab zeigt im Vergleich zu den anderen gegen BCMA gerichteten bispezifischen Antikörpern Teclistamab und Elranatamab langfristig signifikant höhere objektive Gesamtansprechraten (69,5 % vs. 63 % unter Teclistamab und 61 % unter Elranatamab). Auch die Raten für ein CR/sCR liegen mit Linvoseltamab höher (51,4 % vs. 46,1 % unter Teclistamab und 37,4 % unter Elranatamab). Darüber hinaus ist die Ansprechdauer mit Linvoseltamab bemerkenswert lang: die mediane Dauer des Ansprechens (mDOR) war für Patienten, die erfolgreich auf die Therapie mit Linvoseltamab angesprochen haben, noch nicht erreicht und lag für Patienten mit \geq CR bei 18,6 Monaten (siehe Modul 4 A). Im Vergleich dazu lag die mDOR für Patienten, die auf eine Therapie mit Teclistamab angesprochen haben bei 24 Monaten. Gegenüber Talquetamab, einem gegen GPRC5D gerichteten bispezifischen Antikörper, wird mit Linvoseltamab eine höhere Rate an \geq CR erreicht (51,4 % vs. 35 % unter Talquetamab). Gleichzeitig ist das Ansprechen auf die Therapie mit Linvoseltamab im Vergleich zu Talquetamab deutlich länger (mDOR: nicht erreicht vs. 9,5 Monate unter Talquetamab).

Geringere Nebenwirkungen

Linvoseltamab bietet ein handhabbares Sicherheitsprofil, das im Vergleich zu anderen bispezifischen Antikörpern bemerkenswerte Vorteile zeigt. Die Häufigkeit für ein CRS liegt unter der Therapie mit Linvoseltamab bei 45 %, während unter der Therapie mit anderen bispezifischen Antikörpern wie Teclistamab, Elranatamab und Talquetamab deutlich höhere CRS-Raten beobachtet wurden (58–76 %). Die ICANS-Rate von Linvoseltamab ist vergleichbar mit der von Talquetamab, jedoch ohne die zusätzlichen unter der Therapie mit Talquetamab beobachteten Nebenwirkungen wie orale Toxizität und Hautprobleme. Infektionen treten mit Linvoseltamab in vergleichbarem Maße zu anderen bispezifischen Antikörpern im Anwendungsgebiet auf (74,4 % vs. 79 % unter Teclistamab, 70,7 % unter Elranatamab und 60,8–76,9 % unter Talquetamab). Dies macht Linvoseltamab für dreifach exponierte Patienten mit r/r MM nicht nur sicherer, sondern auch verträglicher und kann so zu einer vergleichsweise besseren Lebensqualität aufgrund geringerer Nebenwirkungen beitragen.

Kürzere Krankenhausaufenthalte und längere behandlungsfreie Intervalle

Linvoseltamab zeichnet sich durch eine einfach zu handhabende Verabreichung aus. Im Vergleich zu anderen bispezifischen Antikörpern sind die stationären Beobachtungszeiten während der initialen Behandlung mit Linvoseltamab deutlich kürzer. Da Linvoseltamab intravenös appliziert wird, treten mögliche unerwünschte Ereignisse wie CRS und ICANS frühzeitig auf, wodurch eine Beobachtungszeit nach der Verabreichung von 1–2 Tagen gemäß der Fachinformation von Linvoseltamab ausreichend ist. Bei anderen bispezifischen Antikörpern sind dagegen laut Fachinformation längere medizinische Überwachungen notwendig, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten.

Ein weiterer Vorteil von Linvoseltamab liegt in der Möglichkeit, das Applikationsintervall bereits frühzeitig zu strecken. Die Fachinformation von Linvoseltamab sieht vor, dass alle Patienten Linvoseltamab ab Woche 14 in einer Q2W-Dosierung erhalten. Patienten, die nach 24 Wochen ein VGPR oder besser erreichen, erhalten Linvoseltamab darauffolgend alle 4 Wochen (Q4W). In der Studie LINKER-MM1 sind 95,1 % der Patienten, die zu Woche 24 mindestens ein VGPR erreicht hatten, auf ein Q4W-Dosierungsschema gewechselt (siehe Modul 4 A). Dies reduziert nicht nur die Zahl der Arztbesuche, sondern macht die Therapie schon nach kurzer Zeit deutlich weniger belastend für die Patienten. Im Vergleich dazu ist bei anderen zugelassenen bispezifischen Antikörpern im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich eine Streckung auf Q2W-Intervalle (Teclistamab, Talquetamab) oder eine erst sehr spät erfolgende Umstellung auf Q4W möglich (Elranatamab). Bei Behandlung mit Teclistamab ist eine Verlängerung von einem wöchentlichen (QW) auf ein zweiwöchentliches Intervall (Q2W) gemäß Fachinformation möglich, wenn Patienten über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten ein CR oder besser zeigen. Ebenso kann Talquetamab bei Erreichen eines adäquaten und stabilen Ansprechens alle 2 Wochen verabreicht werden. Bei Behandlung mit Elranatamab müssen Patienten zu Woche 24 mindestens ein partielles Ansprechen erreicht haben, um mit einer Q2W-Dosierung weiterbehandelt zu werden. Zwar ist hier auch eine weitere Anpassung auf Q4W möglich, allerdings frühestens in Woche 49 und unter der Voraussetzung eines aufrechterhaltenen Ansprechens. Somit ist Linvoseltamab der einzige bispezifische Antikörper, der es allen behandelten Patienten erlaubt auf eine Q2W-Dosierung zu wechseln und der darüber hinaus eine frühzeitige Anpassung der Applikationsintervalle auf Q4W für Patienten, die ein VGPR oder besser erreichen, ermöglicht.

Vorteile von Linvoseltamab gegenüber CAR-T-Zelltherapien

Geringere Toxizität

Im Vergleich zu den CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel wird unter der Behandlung mit Linvoseltamab eine erheblich geringere Toxizität beobachtet. Die CRS-Rate unter Linvoseltamab liegt mit 45 % deutlich unter den Raten der Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie, bei denen bis zu 84–95 % der Patienten betroffen sind. Zudem traten schwere CRS-Ereignisse (Grad ≥ 3) mit Linvoseltamab nur in 1 % der Fälle auf, während sie bei CAR-T-Zelltherapien häufiger (5 %) beobachtet wurden. Auch die ICANS-Rate ist für Linvoseltamab mit 8 % niedriger als bei CAR-T-Zelltherapien (17 %). Ein weiterer Vorteil von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Linvoseltamab ist das Ausbleiben langfristiger oder wiederauftretender Zytopenien, die häufig unter der Behandlung mit CAR-T-Zelltherapien vorkommen.

Einfachere Anwendung und bessere Verfügbarkeit

Im Gegensatz zur bereits beschriebenen kurzen Nachbeobachtungszeit von 1–2 Tagen nach der Verabreichung von Linvoseltamab, erfordern CAR-T-Zelltherapien zu Beginn der Behandlung längere Krankenhausaufenthalte (10–14 Tage), zusätzliche vier Wochen unter engmaschiger Beobachtung und eine lebenslange Nachsorge. Ein zentraler Vorteil von Linvoseltamab gegenüber den CAR-T-Zelltherapien liegt in der praktischen Umsetzung: Als "off-the-shelf"-Option ist Linvoseltamab sofort verfügbar und benötigt keine aufwendige Produktion oder spezialisierte Zentren, was lange Wartezeiten und Reisen für die häufig vulnerablen Patienten vermeidet. Die Auswahlkriterien für eine Therapie mit Linvoseltamab sind zudem weniger restriktiv als bei den CAR-T-Zelltherapien, sodass die Behandlung einer breiteren Patientengruppe zugutekommt. Die einfachere Anwendung von Linvoseltamab sowie die Möglichkeit das Applikationsintervall bei gutem Ansprechen bereits nach 24 Wochen auf Q4W zu reduzieren, senkt den Aufwand für Patienten zudem erheblich, verbessert die Zugänglichkeit der Therapie und trägt dazu bei die Lebensqualität auch bei wiederholten Behandlungen zu erhalten.

Diese unter der Behandlung mit Linvoseltamab erzielten herausragenden Ergebnisse gelten nicht nur für die Gesamtpopulation, sondern auch für Hochrisiko-Subgruppen, in denen die objektive Gesamtansprechrate durchweg mindestens 50 % betrug. In der zulassungsrelevanten Studie LINKER-MM1 war der Anteil älterer Patienten (≥ 75 Jahre), Patienten ohne Eignung für eine allogene Stammzelltransplantation und Patienten mit Hochrisikogenetik höher als in vergleichbaren Studien zu anderen zielgerichteten Immuntherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet. Linvoseltamab ermöglicht nicht nur insgesamt eine höhere Chance auf eine tiefe und langanhaltende Remission, sondern bietet insbesondere auch Hochrisiko-Patienten eine wirksame Behandlungsoption, wodurch die Prognose dieser schwerkranken Patienten erheblich verbessert wird. Patienten profitieren dabei von der Behandlung mit Linvoseltamab unabhängig von ihrer jeweiligen Therapielinie und dem jeweiligen Refraktäritätsstatus.

Zusammenfassend ist Linvoseltamab eine hochwirksame und sichere Therapie für stark vorbehandelte dreifach exponierte Patienten mit r/r MM. Im Vergleich zu anderen bispezifischen Antikörpern bietet Linvoseltamab eine vergleichbare und teils überlegene Wirksamkeit. Auch zeigt Linvoseltamab gegenüber anderen bispezifischen Antikörpern und CAR-T-Zelltherapien ein günstigeres Sicherheitsprofil sowie eine niedrigere Rate therapieassoziierter Nebenwirkungen. Die höheren Ansprechraten im Vergleich zu anderen zielgerichteten Immuntherapien, wie den bispezifischen Antikörpern, im Anwendungsgebiet und die lange Ansprechdauer deuten auf eine tiefe Remission hin, wodurch die Prognose von dreifach exponierten Patienten mit r/r MM deutlich verbessert wird. Insbesondere auch Hochrisiko-Subgruppen profitieren von der Behandlung mit Linvoseltamab – unabhängig von der jeweiligen Therapielinie und dem jeweiligen Refraktäritätsstatus. Unter Linvoseltamab erfahren Patienten eine reduzierte Schmerzsymptomatik, die sich auch in einer stabilen allgemeinen und verbesserten myelomspezifischen Lebensqualität widerspiegelt. Die sofortige

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verfügbarkeit, der reduzierte Aufwand in der Überwachung sowie die Möglichkeit einer frühzeitigen Streckung der Applikationsintervalle auf Q4W bei gutem Ansprechen bieten zusätzliche Vorteile gegenüber anderen Therapien und reduzieren insgesamt die Belastung für Betroffene. Damit stellt Linvoseltamab eine dringend benötigte und wertvolle Erweiterung der Therapielandschaft im Anwendungsgebiet des r/r MM dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit r/r MM, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter ein PI, ein IMiD und ein Anti-CD38-mAb, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	1.260–1.351
	Patientenpopulation a): Erwachsene mit r/r MM, die 3 Vortherapien erhalten haben, darunter ein PI, ein IMiD und ein Anti-CD38-mAb, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (ergänzend dargestellt).	840–901
	Patientenpopulation b): Erwachsene mit r/r MM, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben, darunter ein PI, ein IMiD und ein Anti-CD38-mAb, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (ergänzend dargestellt).	420–450
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anti-CD38-mAb: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; IMiD: Immunmodulator; PI: Proteasom-Inhibitor; r/r MM: rezidiertes und refraktäres multiples Myelom

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit r/r MM, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter ein PI, ein IMiD und ein Anti-CD38-mAb, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.		Nicht quantifizierbar	1.260–1.351
	Patientenpopulation a): Erwachsene mit r/r MM, die 3 Vortherapien erhalten haben, darunter ein PI, ein IMiD und ein Anti-CD38-mAb, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (ergänzend dargestellt).		Nicht quantifizierbar	840–901
	Patientenpopulation b): Erwachsene mit r/r MM, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben, darunter ein PI, ein IMiD und ein Anti-CD38-mAb, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (ergänzend dargestellt).		Nicht quantifizierbar	420–450

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Anti-CD38-mAb: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; IMiD: Immunmodulator; PI: Proteasom-Inhibitor; r/r MM: rezidiertes und refraktäres multiples Myelom

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit r/r MM nach mindestens 3 Vortherapien, darunter ein PI, ein IMID und ein anti-CD38-mAb, die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	215.526,72 €–282.520,91 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Anti-CD38-mAb: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; IMID: Immunmodulator; PI: Proteasom-Inhibitor; r/r MM: rezidiertes und refraktäres multiples Myelom		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit r/r MM nach mindestens 3 Vortherapien, darunter ein PI, ein IMiD und ein Anti-CD38-mAb, die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	Elranatamab	Patientenpopulation a): Erwachsene mit r/r MM, die 3 Vortherapien erhalten haben, darunter ein PI, ein IMiD und ein Anti-CD38-mAb, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	124.293,11 €–174.734,81 €
		Teclistamab		110.966,73 €–148.232,83 €
		Talquetamab		178.829,57 €–187.322,98 €
		Ciltacabtagen autoleucel		286.517,23 €–286.517,39 €
		Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		89.122,27 €
		Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason		159.384,03 €
		Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		134.384,20 €–134.388,54 €
		Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason		131.080,92 €–131.084,89 €
		Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason		164.690,88 €–164.695,22 €
		Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason		292.720,89 €–292.723,17 €
		Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		92.081,01 €–92.086,67 €
		Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason		121.265,28 €–121.268,87 €
		Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und		103.203,77 €–103.209,07 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Dexamethason		
		Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason		231.348,75 €–231.354,05 €
		Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		79.644,21 €
		Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason		41.812,81 €
		Alle Therapieoptionen für die Patientenpopulation A Vergleiche Angaben zur Bezeichnung der Therapie, Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr, Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr und Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr mit den Angaben für die Therapieoptionen in Patientenpopulation A.	Patientenpopulation b): Erwachsene mit r/r MM, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben, darunter ein PI, ein IMiD und ein Anti-CD38-mAb, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	
		Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason		44.116,31 €–83.722,54 €
		Pomalidomid in Kombination mit		31.099,00 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Dexamethason		
		Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin		27.069,20 €
		Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		4.510,08 €–8.980,31 €
		Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason		911,53 €
		Daratumumab		134.010,03 €–134.149,01 €
		Melphalan in Kombination mit Prednison		1.274,99 €–2.108,37 €
		Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason		Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; mAb: monoklonaler Antikörper; PI: Proteasom-Inhibitor; r/r MM: rezidiertes und refraktäres multiples Myelom</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Anwendungsgebiet

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

Dosierung

Vorbehandlung

Die in Tabelle 1 der FI aufgeführten Arzneimittel sollten als Vorbehandlung angewendet werden, um das Risiko von CRS und/oder IRR zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

FI). Arzneimittel zur Vorbehandlung sollten angewendet werden, bis zwei volle Dosen ohne CRS und/oder IRR vertragen wurden.

Tabelle 1 der FI: Arzneimittel zur Vorbehandlung

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Prophylaxe

Für alle Patienten wird eine prophylaktische Behandlung gemäß den lokalen Richtlinien der Einrichtung gegen *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PJP) und Herpes-simplex- sowie Herpeszoster-Viren empfohlen. Prophylaktische antimikrobielle und antivirale Arzneimittel, einschließlich Prophylaxe gegen Infektionen mit Zytomegalievirus (*cytomegalovirus*, CMV), sollten basierend auf den lokalen Richtlinien der Einrichtung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der FI).

Empfohlene Dosierung

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

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

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

Tabelle 2 der FI: Empfohlene Dosierung

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dosierungsschema	Tag ^a	LYNOZYFIC-Dosis
^b Patienten, die in Woche 24 kein VGPR oder besser erreicht haben, sollten weiterhin alle 2 Wochen LYNOZYFIC erhalten.		

Behandlungsdauer

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

Behandlung von Nebenwirkungen

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

Zytokin-Freisetzungssyndrom

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

Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

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

Andere Nebenwirkungen

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

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

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

Bei Wiederaufnahme der Therapie sollten die Dosen mit einem Abstand von mindestens 5 Tagen nach der zuvor angewendeten Dosis angewendet werden. Auf Grundlage der klinischen Beurteilung können die Step-up-Behandlungsdosen wiederholt werden. Die in Tabelle 2 der FI empfohlenen Dosen sollen nicht überschritten werden. Arzneimittel zur Vorbehandlung gemäß Tabelle 1 der FI anwenden. Wenn die angewendete Dosis nach

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wiederaufnahme der Behandlung vertragen wird, mit der nächsten Dosis des empfohlenen Dosierungsschemas gemäß Tabelle 2 der FI fortfahren.

Versäumte Dosen

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

Besondere Patientengruppen***Ältere Menschen***

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Infektionen

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

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

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

Hypogammaglobulinämie

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

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

Neutropenie

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

Impfstoffe

Die Immunreaktion auf Impfstoffe kann bei der Anwendung von LYNOZYFIC verringert sein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit LYNOZYFIC wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendvirusimpfstoffen wird für mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung oder nach der Erholung des Immunsystems nach der Behandlung nicht empfohlen.

Patientenkarte

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

Sonstige Bestandteile

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütungsmethoden***

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

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

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von LYNOZYFIC bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität von Linvoseltamab durchgeführt. Linvoseltamab verursacht eine T-Zell-Aktivierung und Zytokin-Freisetzung. Die Immunaktivierung kann den Fortbestand der Schwangerschaft beeinträchtigen. Es ist bekannt, dass humanes Immunglobulin G (IgG) die Plazenta passiert; daher hat Linvoseltamab das Potenzial, von der schwangeren Frau auf den sich entwickelnden Fötus übertragen zu werden. Die Anwendung von LYNOZYFIC während

der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann LYNOZYFIC bei Anwendung an eine schwangere Patientin fetale Schäden verursachen, einschließlich B-Zell- und Plasmazell-Lymphozytopenie.

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (52 %), Zytokin-Freisetzungssyndrom (46 %), Neutropenie (43 %), Husten (42 %), Diarrhö (39 %), Anämie (38 %), Ermüdung (Fatigue) (36 %), Pneumonie (32 %) und Infektion der oberen Atemwege (30 %).

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorien (alle Grade)	Jeder Grad (%)	Grad 3 oder 4 (%)
^l	Ödem umfasst Gesichtsödem, Lippenödem, lokalisiertes Ödem, Ödem und peripheres Ödem.			
^m	Ermüdung umfasst Ermüdung (Fatigue), Lethargie und Unwohlsein.			
ⁿ	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, die mit der IVIG-Verabreichung zusammenhängen, sind nicht eingeschlossen.			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Zytokin-Freisetzungssyndrom*

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

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

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

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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

Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Infektionen

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

Neutropenie

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

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