

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Linvoseltamab (Lynozyfic®)

Regeneron GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsbereiche

Stand: 29.09.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Molekulare Struktur von Linvoseltamab (REGN5458)	10
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Linvoseltamab.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Anti-CD38-mAb	monoklonaler Anti-CD38-Antikörper
APC	Antigen-präsentierende Zelle
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCMA	B-Cell Maturation Antigen
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor T-Cell
CD	Cluster of Differentiation
EU	Europäische Union
Fab	Fragment Antigen-binding
Fc	Fragment Crystallizable
Ig	Immunglobulin
IMID	Immunmodulator
MHC	Major-Histokompatibilitätskomplex
MM	Multiples Myelom
MRD	Minimal Residual Disease
PI	Proteasom-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
r/r MM	rezivierte und refraktäres multiples Myelom
TCE	Triple-Class-exponiert
TCR	T-Zell-Rezeptor
TNFR	Tumornekrosefaktor-Rezeptor
TNFRSF17	Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 17

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Linvoseltamab
Handelsname:	Lynozyfic®
ATC-Code:	L01FX37

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packunggröße
19503459	EU/1/25/1917/001	5 mg	1 Durchstechflasche
19503442	EU/1/25/1917/002	200 mg	1 Durchstechflasche

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Hintergrund

Linvoseltamab (Lynzytic®) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom (r/r MM), die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter ein Proteasom-Inhibitor (PI), ein Immunmodulator (IMID), und ein monoklonaler Anti-CD38-Antikörper (Anti-CD38-mAb), und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben [1].

Trotz bedeutender Fortschritte in der Therapie des multiplen Myeloms (MM) in den letzten Jahren, besteht nach wie vor ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf an Therapien, die die erhebliche Mortalität und Morbidität der Erkrankung adressieren können. Insbesondere für stark vorbehandelte Patienten, die bereits mit den drei wichtigsten Therapieklassen (PI, IMID, Anti-CD38-mAb) behandelt wurden, stehen nur noch wenige Behandlungsmöglichkeiten zur Auswahl [2].

Linvoseltamab ist ein humaner bispezifischer Antikörper auf Immunglobulin-G4-(IgG4-)Basis mit einem neuartigen immuntherapeutischen Ansatz zur Behandlung des r/r MM, der die präzise Aktivierung des Immunsystems ermöglicht, indem zytotoxische T-Zellen gezielt auf Myelomzellen ausgerichtet werden. Linvoseltamab richtet sich spezifisch gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA, *B-Cell Maturation Antigen*), das auf der Oberfläche von malignen Zellen der B-Linie des MM exprimiert wird, sowie gegen das *Cluster of Differentiation 3* (CD3), ein T-Zell-Antigen, das mit dem T-Zell-Rezeptor-(TCR-)Komplex assoziiert ist. Die simultane Bindung der beiden Antigene durch Linvoseltamab führt zur Bildung einer immunologischen Synapse zwischen der T-Zelle und der BCMA-exprimierenden Zelle. Dadurch wird die Aktivierung sowie eine polyklonale Vermehrung der T-Zellen induziert, was letztendlich zur Lyse der Zielzellen, einschließlich der malignen Zellen der B-Linie des MM, führt [3].

Das multiple Myelom

Das MM ist eine seltene hämatologische Neoplasie, die zu den häufigsten Tumoren des Knochens und des Knochenmarks gehört und der Gruppe der B-Zell-Lymphome zugeordnet wird [4, 5]. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch die unkontrollierte monoklonale Expansion neoplastischer Plasmazellen – sogenannter Myelomzellen – im Knochenmark. Häufig kommt es zu einer Invasion des angrenzenden Knochens, was zur Zerstörung von

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Skelettstrukturen mit daraus resultierenden Knochenschmerzen und -brüchen führen kann [6]. Auch Organe können von Myelomzellen infiltriert werden, was zu einer Vielzahl verschiedener Symptome führt. Myelomzellen synthetisieren vermehrt dysfunktionale monoklonale Immunoglobuline (sog. M-Proteine oder Paraproteine), die in verschiedenen Organen akkumulieren und deren Funktionalität beeinträchtigen können. Am häufigsten betroffen sind die Niere, gefolgt vom Herzen (diastolische Relaxationsstörung, Herzseptum-/wandverdickung, Proarrhythmie), dem Gastrointestinaltrakt (Diarrhoe, Gewichtsverlust), der Leber (Organomegalie, Insuffizienz), sowie dem autonomen und peripheren Nervensystem (orthostatische Dysregulation, periphere Neuropathie) [4, 5].

Das MM bleibt trotz bedeutender Fortschritte in der Therapie eine unheilbare Erkrankung und betroffene Patienten erleben oft einen rezidivierenden Krankheitsverlauf [7, 8]. Auch nach Erreichen einer Remission kann bei einem Teil der Patienten das Vorhandensein persistierender Myelomzellen nachgewiesen werden. Diese sogenannte minimale Resterkrankung (MRD, *Minimal Residual Disease*) führt bei der Mehrheit der Patienten trotz initial gutem Therapieansprechen schließlich zu Therapieresistenzen und Rezidiven, die eine weitere Therapie erforderlich machen [5, 9]. Allerdings gestaltet sich die weitere Therapie mit zunehmender Krankheitsdauer immer schwieriger, da die Auswahl verfügbarer Therapieoptionen mit jeder Therapielinie abnimmt [2, 4]. Patienten mit r/r MM, die bereits mit den drei etablierten Therapieklassen (PI, IMID, Anti-CD38-mAb) behandelt wurden, weisen eine ungünstige Prognose auf, gekennzeichnet durch niedrige Ansprechraten, begrenzte Dauer des Ansprechens sowie kurzes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben [10, 11]. Für diese dreifach exponierten Patienten besteht deshalb nach wie vor ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf nach neuen Therapien, die ein tiefes und langfristiges Ansprechen ermöglichen und damit das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben der Patienten verlängern.

BCMA und CD3 als Zielstrukturen

BCMA

BCMA, auch bekannt als TNFRSF17 oder CD269, ist ein Typ-III-Transmembranglykoprotein und gehört zur Superfamilie der Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (TNFR) [12]. Die Expression von BCMA in B-Lymphozyten wird erst während der Differenzierung zur Plasmazelle induziert, weshalb BCMA fast ausschließlich in Plasmablasten und terminal differenzierten B-Zellen detektierbar ist, nicht aber in naiven B-Zellen, Gedächtnis-B-Zellen, hämatologischen Stammzellen oder anderen Geweben [13]. BCMA wird in kleinen Mengen auch in plasmazytoiden dendritischen Zellen exprimiert [12]. Die physiologische Funktion von BCMA ist die Unterstützung der humoralen Immunität, indem das Überleben von Plasmablasten und langlebigen Plasmazellen gefördert wird [14, 15].

Im Kontext des MM spielt BCMA eine zentrale Rolle sowohl in der Pathogenese als auch bei der Progression der Krankheit (siehe hierzu auch Modul 3 A). Die Expression von BCMA ist auf der Oberfläche maligner Myelomzellen stark erhöht gegenüber der Expression auf normalen Plasmazellen [15]. Dieses selektive Expressionsmuster macht BCMA zu einem idealen Zielantigen, da gesunde Zellen, die kein BCMA exprimieren, nicht durch die Behandlung geschädigt werden.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zudem wird BCMA in allen Stadien des MM und bei Patienten mit unterschiedlichen zytogenetischen Risiken exprimiert und seine Expression wird nicht durch therapeutische Interventionen wie Stammzelltransplantation oder Chemotherapie beeinflusst [16]. Dementsprechend hat BCMA sich bereits als therapeutisches Ziel in der Myelomtherapie etabliert und wurde in verschiedenen präklinischen und klinischen Studien validiert [16-19]. Insbesondere innovative Therapieansätze, wie chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zellen und hochwirksame bispezifische Antikörper, zielen auf BCMA ab.

CD3

CD3 ist ein essenzieller Bestandteil des T-Zell-Rezeptor-(TCR-)Komplexes auf der Oberfläche aller T-Zellen. Es spielt eine zentrale Rolle bei der Erkennung und Zerstörung von Tumorzellen durch das Immunsystem. Der TCR-CD3-Komplex erkennt spezifische Peptide, die von antigenpräsentierenden Zellen (APC) über den Major-Histokompatibilitätskomplex (MHC) präsentiert werden. Diese Erkennung löst eine Signalkaskade aus, die zur Aktivierung der T-Zelle und zur Expansion antigenspezifischer Gedächtnis-T-Zellen führt [20]. In CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen führt die Aktivierung des TCR-CD3-Komplexes zur Freisetzung der Moleküle Perforin und Granzym B, die die gezielte Zytolyse von antigenpräsentierenden Tumorzellen induzieren [21]. Tumorzellen können jedoch der Immunantwort entgehen, indem sie die MHC-I-Molekül-Expression herunterregulieren, was die Erkennung durch T-Zellen erschwert [22].

Linvoseltamab besitzt zwei Bindestellen für BCMA und für CD3. Durch die gleichzeitige Bindung beider Antigene wird eine immunologische Synapse gebildet, die unabhängig von der MHC-Präsentation eine T-Zell-Antwort auslöst und damit zur gezielten Lyse der Myelomzelle führt. Die Verwendung von CD3 als Zielantigen bietet zudem den Vorteil einer starken und breiten Immunantwort, da CD3 auf allen T-Zellen exprimiert wird.

Linvoseltamab

Linvoseltamab ist ein vollständig humaner bispezifischer Antikörper, der mithilfe der Veloci-Bi-Plattform entwickelt wurde und dessen variable *Fragment Antigen-binding-(Fab-)*-Region aus zwei variablen Domänen besteht, die sich gegen BCMA und CD3 richten (vgl. Abbildung 2-1). Linvoseltamab wurde so konzipiert, dass es eine minimale Immunogenität aufweist und günstige molekulare Stabilitäts- und pharmakokinetische Eigenschaften besitzt [23]. Die konstante *Fragment Crystallizable-(Fc-)*-Region von Linvoseltamab gleicht dem humanen IgG4 und beinhaltet verschiedene genetische Substitutionen, um Antikörper-vermittelten Effektor-Funktionen vorzubeugen. Die BCMA- und CD3-spezifischen Antikörper wurden in gentechnisch veränderten VelocImmun®-Mäusen erzeugt, die ein humanisiertes Immunsystem besitzen, das die Generation optimierter vollständig humaner Antikörper erlaubt [24]. Die einzelnen Antikörper werden anschließend in einem bispezifischen Format zusammengesetzt [3]. Die *Hinge*-Region von Linvoseltamab enthält eine S228P-Substitution, um die Bildung von Halbantikörpern zu minimieren. Des Weiteren wurde die Fc-Region des CD3-Antikörpers, die für gewöhnlich der Komplementaktivierung und der Bindung an Immunzellen, die über einen Fc-Rezeptor verfügen, dient, so modifiziert, dass eine Protein-A-Bindung weitestgehend unterbunden wird, um unspezifische Reaktionen zu vermeiden [3]. Durch das Vorhandensein der Fc-Region besitzt Linvoseltamab eine erhöhte Stabilität und längere Halbwertszeit im

Vergleich zu anderen bispezifischen Antikörperkonstrukten ohne Fc-Region und muss entsprechend seltener appliziert werden [18, 25].

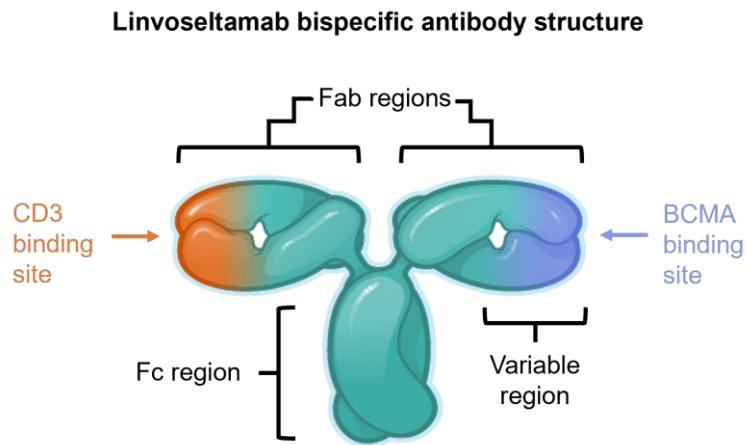


Abbildung 2-1: Molekulare Struktur von Linvoseltamab (REGN5458)

Quelle: Modifiziert nach [26]

Die gleichzeitige Bindung beider Fab-Arme von Linvoseltamab an CD3 auf T-Zellen und BCMA auf Myelomzellen führt zur Bildung einer immunologischen Synapse zwischen der T-Zelle und der Myelomzelle, wodurch es zur T-Zell-Aktivierung und Erzeugung einer polyklonalen zytotoxischen T-Zell-Reaktion kommt (vgl. Abbildung 2-2). Durch die Freisetzung von Perforin und Granzym B wird die gezielte Lyse von Myelomzellen induziert [21].

Der hier beschriebene immunmodulatorische Effekt tritt unabhängig von der MHC-Antigenpräsentation auf, kann ohne Co-Stimulation erfolgen und umgeht somit die übliche Abhängigkeit von antigenpräsentierenden Zellen oder Zytokinen. Dadurch sind Immunfluchtmechanismen, die maligne Myelomzellen entwickeln können und die zu Resistzenzen gegenüber verschiedenen Arzneimitteln führen können, nicht wirksam [18, 27]. Darüber hinaus ist Linvoseltamab so auch für die Behandlung von Myelom-Patienten mit einem dysfunktionalen Immunsystem geeignet [28].

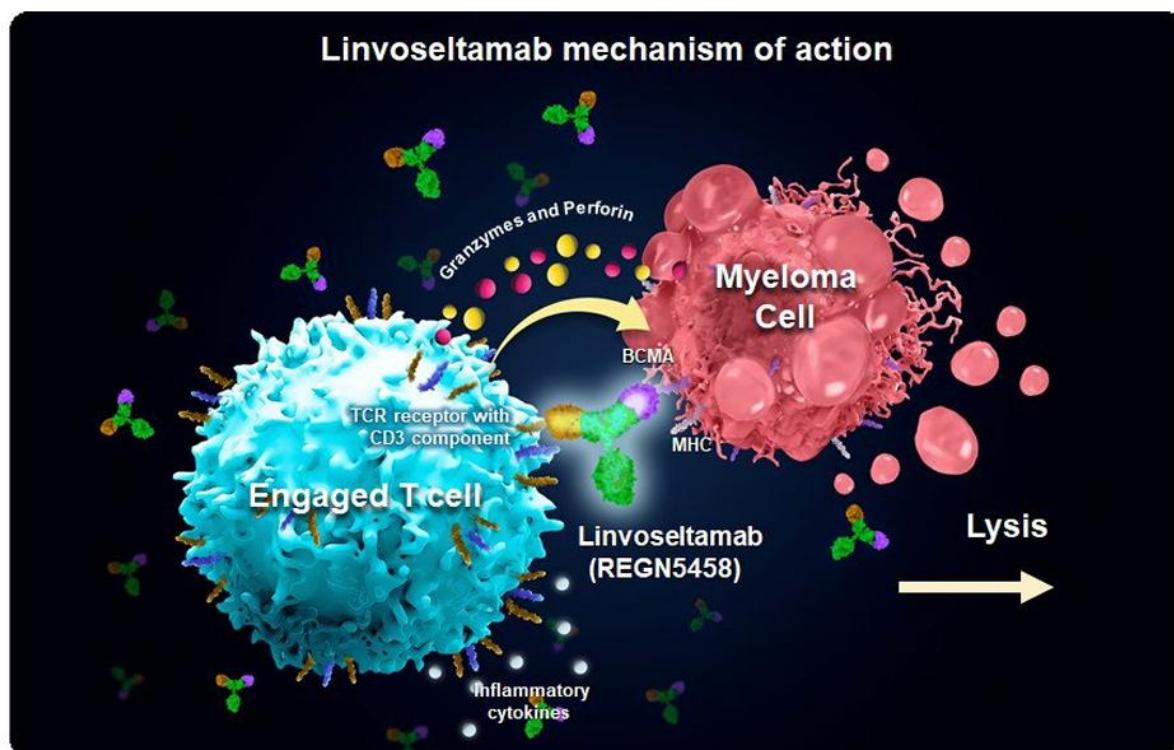


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Livoseltamab

BCMA: B-Cell Maturation Antigen; CD3: Cluster of Differentiation 3; MHC: Major-Histokompatibilitätskomplex; TCR: T-Zell-Rezeptor

Quelle: Eigene Abbildung modifiziert nach [3, 26, 29]

Livoseltamab hat in präklinischen Studien *in vitro* und *in vivo* eine beeindruckende anti-Myelom Wirkung gezeigt, die in ihrem Ausmaß vergleichbar mit der von CAR-T-Zellen ist, jedoch deutlich schneller erfolgt [3]. So entfaltet Livoseltamab seine therapeutische Wirkung im Tumormikromilieu bereits kurze Zeit nach der Applikation, während CAR-T-Zellen mehr Zeit benötigen, um sich zu vermehren und ihre volle Wirksamkeit zu entfalten. In frühen klinischen Studien zeigte Livoseltamab ebenfalls eine bemerkenswerte Wirksamkeit [23]. Bei Patienten, die zuvor auf mehrere Therapielinien nicht mehr angesprochen hatten, führte die Behandlung mit Livoseltamab zu einer signifikanten Reduktion der Myelomzelllast. Ein erheblicher Teil der Patienten erreichte eine komplett Remission, was ein herausragendes Ergebnis für diese Patientengruppe darstellt (siehe Modul 4 A).

Die hohen und dauerhaften Ansprechraten sowie die Tiefe des Ansprechens sind vielversprechend und deuten darauf hin, dass Livoseltamab eine wirksame und wichtige Behandlungsoption für dreifach exponierte Patienten mit r/r MM ist.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
LYNOZYFIC wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen 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.	nein	23.04.2025	A

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Alle Angaben sind der aktuellen Fachinformation von Linvoseltamab (Lynozyfic®) mit Stand Juli 2025 entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel sowie Angaben zum Zulassungsstatus stammen aus der Fachinformation von Linvoseltamab (Lynozyfic®) mit Stand Juli 2025 [1].

Für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Linvoseltamab wurden Informationen aus der Fachinformation, aus zulassungsbegründenden Unterlagen sowie Publikationen, die Regeneron vorlagen oder im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert wurden, herangezogen.

Alle verwendeten Quellen sind an entsprechender Stelle im Text zitiert und nachfolgend in der Referenzliste aufgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Regeneron Ireland DAC (2025): LYNOZYFIC 5 mg/ 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 07/2025 [Zugriff: 21.08.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Pinto V, Bergantim R, Caires HR, Seca H, Guimaraes JE, Vasconcelos MH (2020): Multiple Myeloma: Available Therapies and Causes of Drug Resistance. *Cancers* (Basel); 12(2)
3. DiLillo DJ, Olson K, Mohrs K, Meagher TC, Bray K, Sineshchekova O, et al. (2021): A BCMAxCD3 bispecific T cell-engaging antibody demonstrates robust antitumor efficacy similar to that of anti-BCMA CAR T cells. *Blood Adv*; 5(5):1291–304.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) (2022): Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL. [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2024): Onkopedia-Leitlinien: Multiples Myelom. Stand: Oktober 2024. [Zugriff: 16.10.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@/guideline/html/index.html>.
6. Kyle RA, Rajkumar SV (2009): Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*; 23(1):3–9.
7. Cornell RF, Kassim AA (2016): Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplant*; 51(4):479–91.
8. Ramsenthaler C, Osborne TR, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, et al. (2016): The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. *BMC Cancer*; 16:427.
9. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. (2016): International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*; 17(8):e328–e46.
10. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. (2019): Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*; 33(9):2266–75.
11. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. (2022): LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*; 36(5):1371–6.
12. Tai YT, Anderson KC (2019): B cell maturation antigen (BCMA)-based immunotherapy for multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther*; 19(11):1143–56.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Xu S, Lam KP (2001): B-cell maturation protein, which binds the tumor necrosis factor family members BAFF and APRIL, is dispensable for humoral immune responses. *Mol Cell Biol*; 21(12):4067–74.
14. O'Connor BP, Raman VS, Erickson LD, Cook WJ, Weaver LK, Ahonen C, et al. (2004): BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. *J Exp Med*; 199(1):91–8.
15. Tai YT, Acharya C, An G, Moschetta M, Zhong MY, Feng X, et al. (2016): APRIL and BCMA promote human multiple myeloma growth and immunosuppression in the bone marrow microenvironment. *Blood*; 127(25):3225–36.
16. Dogan A, Siegel D, Tran N, Fu A, Fowler J, Belani R, et al. (2020): B-cell maturation antigen expression across hematologic cancers: a systematic literature review. *Blood Cancer J*; 10(6):73.
17. Lee L, Bounds D, Paterson J, Herledan G, Sully K, Seestaller-Wehr LM, et al. (2016): Evaluation of B cell maturation antigen as a target for antibody drug conjugate mediated cytotoxicity in multiple myeloma. *Br J Haematol*; 174(6):911–22.
18. Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K, Usmani SZ (2020): B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia*; 34(4):985–1005.
19. Kleber M, Ntanasis-Stathopoulos I, Terpos E (2021): BCMA in Multiple Myeloma-A Promising Key to Therapy. *J Clin Med*; 10(18).
20. Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS (2009): T cell activation. *Annu Rev Immunol*; 27:591–619.
21. Lieberman J (2003): The ABCs of granule-mediated cytotoxicity: new weapons in the arsenal. *Nat Rev Immunol*; 3(5):361–70.
22. Khong HT, Restifo NP (2002): Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nat Immunol*; 3(11):999–1005.
23. Bumma N, Richter J, Jagannath S, Lee HC, Hoffman JE, Suvannasankha A, et al. (2024): Linvoseltamab for Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*; 42(22):2702–12.
24. Murphy AJ, Macdonald LE, Stevens S, Karow M, Dore AT, Pobursky K, et al. (2014): Mice with megabase humanization of their immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 111(14):5153–8.
25. Cipkar C, Chen C, Trudel S (2022): Antibodies and bispecifics for multiple myeloma: effective effector therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2022(1):163–72.
26. Cooper D, Madduri D, Lentzsch S, Jagannath S, Chen K-m, Li J, et al. (2019): Safety and Preliminary Clinical Activity of REGN5458, an Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [Zugriff: 01.08.2025]. URL: <https://investor.regeneron.com/static-files/67055c32-348a-4851-b6e6-b03c535af879>.
27. Caraccio C, Krishna S, Phillips DJ, Schurch CM (2020): Bispecific Antibodies for Multiple Myeloma: A Review of Targets, Drugs, Clinical Trials, and Future Directions. *Front Immunol*; 11:501.
28. Cho SF, Yeh TJ, Anderson KC, Tai YT (2022): Bispecific antibodies in multiple myeloma treatment: A journey in progress. *Front Oncol*; 12:1032775.
29. Bumma N, Richter J, Brayer J, Zonder JA, Dhodapkar M, Shah MR, et al. (2022): Updated Safety and Efficacy of REGN5458, a BCMAxCD3 Bispecific Antibody,

Treatment for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Phase 1/2 First-in-Human Study. Blood; 140(Supplement 1):10140–1.