

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Linvoseltamab (Lynozyfic[®])

Regeneron GmbH

Modul 4 A

Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor 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.

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis.....	21
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	27
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	28
4.2 Methodik	44
4.2.1 Fragestellung	44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	49
4.2.3 Informationsbeschaffung	53
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	53
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	53
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	54
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	56
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	57
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	58
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	59
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	59
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	60
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	60
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	62
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	75
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	76
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	77
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	81
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	97
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	97
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	99
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	101
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	102
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	104
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	106
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	107
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	107

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	112
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	114
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	114
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	114
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	114
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	114
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	115
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	115
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	117
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	117
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	117
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	117
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	118
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	118
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	119
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	119
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	120
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	121
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	121
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	121
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	123
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	124
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	125
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	126
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	126
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	159
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	160
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen	161
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	342
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	373
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	373
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	373
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	374
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	390
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	390
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	390
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	391

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	392
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	392
4.6 Referenzliste.....	394
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	401
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	406
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	409
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	410
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	420
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	454

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie LINKER-MM1	29
Tabelle 4-2: Dosierungsschema Linvoseltamab	46
Tabelle 4-3: Prämedikation	46
Tabelle 4-4: Übersicht der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Linvoseltamab	50
Tabelle 4-5: Übersicht der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff Linvoseltamab	51
Tabelle 4-6: Für die Nutzenbewertung von Linvoseltamab herangezogene patientenrelevante Endpunkte	63
Tabelle 4-7: Klinische Einstufung prognostischer Faktoren in <i>Real-World</i> -Daten aus der Studie R5458-ONC-21101	87
Tabelle 4-8: Die am häufigsten eingesetzten RW-SOC-Therapieregime in der RW-SOC- Analyse-Kohorte der Studie R5458-ONC-21101	90
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	110
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-22: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	113
Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	113
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	115
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	115
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	115
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	116
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	116
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	118
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	118
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	119
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	119
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-37: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-41: Analysepopulationen in der Studie LINKER-MM1	149
Tabelle 4-42: Therapie- und Studienabbrüche in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt.....	151

Tabelle 4-43: Therapie- und Studienabbrüche in der Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt.....	152
Tabelle 4-44: Therapie- und Studienabbrüche in der Studie LINKER-MM1, Aktueller Datenschnitt.....	153
Tabelle 4-45: Behandlungsdauer in der Studie LINKER-MM1	156
Tabelle 4-46: Beobachtungsdauer in der Studie LINKER-MM1	157
Tabelle 4-47: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	160
Tabelle 4-49: Operationalisierung für den Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	161
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt.....	163
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt.....	164
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt.....	166
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zusatzanalyse: Vergleich Linvoseltamab vs. RW-SOC	168
Tabelle 4-55: Operationalisierung für den Endpunkt „Morbidität: Tumoransprechen“ – weitere Untersuchungen.....	171
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt.....	174
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Dauer des Ansprechens.....	175
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Zeit bis zum Ansprechen	178
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Zeit bis zur Krankheitsprogression und Zeit bis zu einem tieferen Ansprechen für Patienten mit Wechsel von Q2W auf Q4W	179

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt.....	181
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Dauer des Ansprechens.....	182
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Zeit bis zum Ansprechen	185
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Zeit bis zur Krankheitsprogression und Zeit bis zu einem tieferen Ansprechen für Patienten mit Wechsel von Q2W auf Q4W.....	185
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt.....	188
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: Dauer des Ansprechens.....	189
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: Zeit bis zum Ansprechen	192
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: Zeit bis zur Krankheitsprogression und Zeit bis zu einem tieferen Ansprechen für Patienten mit Wechsel von Q2W auf Q4W.....	192
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zusatzanalyse: Vergleich ORR Linvoseltamab vs. RW-SOC.....	195
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zusatzanalyse: Vergleich TTNT Linvoseltamab vs. RW-SOC.....	196
Tabelle 4-71: Operationalisierung für den Endpunkt PFS – weitere Untersuchungen	199
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt.....	202
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt	203
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt.....	205
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zusatzanalyse: Vergleich Linvoseltamab vs. RW-SOC.....	206

Tabelle 4-77: Operationalisierung für den Endpunkt MRD-Negativität – weitere Untersuchungen.....	210
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MRD-Negativität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt MRD-Negativität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt.....	212
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt MRD-Negativität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt.....	213
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt MRD-Negativität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt.....	214
Tabelle 4-82: Operationalisierung für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS – weitere Untersuchungen.....	217
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Rücklaufquoten EQ-5D-3L pro Erhebungszeitpunkt.....	220
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-3L VAS (MMRM)	223
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes	226
Tabelle 4-87: Operationalisierung für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	229
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Rücklaufquoten EORTC QLQ-C30 pro Erhebungszeitpunkt.....	232
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Veränderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 (MMRM).....	235

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik.....	246
Tabelle 4-92: Operationalisierung für den Endpunkt myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 – weitere Untersuchungen	259
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	261
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Rücklaufquoten EORTC QLQ-MY20 nach Erhebungszeitpunkt	262
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Veränderung der myelomspezifischen Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 (MMRM).....	265
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der myelomspezifischen Symptomatik	269
Tabelle 4-97: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	273
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	275
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Veränderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (MMRM).....	276
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	285
Tabelle 4-101: Operationalisierung für den Endpunkt myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 – weitere Untersuchungen	295
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt myelomspezifische Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	298
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt myelomspezifische Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Veränderung der Skalen-Scores (MMRM).....	298

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt myelomspezifische Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der myelomspezifischen Lebensqualität	302
Tabelle 4-105: Operationalisierung des Endpunkts Sicherheit – weitere Untersuchungen ...	307
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	309
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Gesamtraten UE	310
Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Häufige UE nach SOC und PT	311
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Häufige SUE nach SOC und PT	313
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Häufige schwere UE nach SOC und PT	314
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT	315
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: UE mit Todesfolge nach SOC und PT	316
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: UESI ..	317
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Gesamtraten UE	320
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Häufige UE nach SOC und PT	321
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Häufige SUE nach SOC und PT	323
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Häufige schwere UE nach SOC und PT	324
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT	325

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: UE mit Todesfolge nach SOC und PT	327
Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: UESI.....	328
Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: Gesamtraten UE	330
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: Häufige UE nach SOC und PT	331
Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: Häufige SUE nach SOC und PT	334
Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Häufige schwere UE nach SOC und PT	334
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT	335
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: UE mit Todesfolge nach SOC und PT	337
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: UESI.	338
Tabelle 4-128: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	342
Tabelle 4-129: Ergebnis der Subgruppenanalysen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: ORR gemäß IRC.....	344
Tabelle 4-130: Ergebnis der Subgruppenanalysen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Sicherheit ..	349
Tabelle 4-131: Ergebnis der Subgruppenanalysen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: ORR gemäß IRC	353
Tabelle 4-132: Ergebnis der Subgruppenanalysen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Sicherheit	358
Tabelle 4-133: Ergebnis der Subgruppenanalysen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: ORR gemäß IRC.....	363
Tabelle 4-134: Ergebnis der Subgruppenanalysen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: Sicherheit ..	367

Tabelle 4-135: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	373
Tabelle 4-136: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie LINKER-MM1	375
Tabelle 4-137: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	390
Tabelle 4-138 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	402
Tabelle 4-139 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	402
Tabelle 4-140 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	403
Tabelle 4-141 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	404
Tabelle 4-142 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	404
Tabelle 4-143 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	405
Tabelle 4-144 (Anhang): Suche im Studienregister clinicaltrials.gov – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	406
Tabelle 4-145 (Anhang): Suche im Studienregister EU-CTR – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	407
Tabelle 4-146 (Anhang): Suche im Studienregister WHO ICTRP – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	407
Tabelle 4-147 (Anhang): Suche im Studienregister clinicaltrials.gov – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	407
Tabelle 4-148 (Anhang): Suche im Studienregister EU-CTR – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	408
Tabelle 4-149 (Anhang): Suche im Studienregister WHO ICTRP – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	408
Tabelle 4-150 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen	409
Tabelle 4-151 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	410
Tabelle 4-152 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	415
Tabelle 4-153 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	421
Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LINKER-MM1	422

Tabelle 4-155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	455

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Standardisierte Mittelwertdifferenzen vor und nach IPTW in der Linvoseltamab-Kohorte und der RW-SOC-Analyse-Kohorte	89
Abbildung 4-2: Varianzverhältnisse der Confounder vor und nach IPTW-Gewichtung in der Linvoseltamab-Kohorte und der RW-SOC-Analyse-Kohorte	90
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Abbildung 4-5: Studiendesign der Studie LINKER-MM1 für Patienten in Phase 2.	144
Abbildung 4-6: Dosierungsschema für die Behandlung mit Linvoseltamab in Phase 2 der Studie LINKER-MM1	146
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 und alle 200-mg-Patienten zum primären Datenschnitt	164
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 und alle 200-mg-Patienten zum EMA-Datenschnitt	165
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS für Patienten in Phase 2 und alle 200-mg-Patienten zum aktuellen Datenschnitt*	167
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 sowie Patienten in der ungewichteten und IPTW-gewichteten RW-SOC Analyse-Kohorte der Studie R5458-ONC-21101	169
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens für Patienten mit $\geq$ PR zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023, IRC-Bewertung IRC: Independent Review Committee; PR: Partial Response	176
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens für Patienten mit $\geq$ CR zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023, IRC-Bewertung CR: Complete Response; IRC: Independent Review Committee	177
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens für Patienten mit $\geq$ PR zum EMA-Datenschnitt, IRC-Bewertung	183
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens für Patienten mit $\geq$ CR zum EMA-Datenschnitt, IRC-Bewertung	184
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens für Patienten mit $\geq$ PR zum aktueller Datenschnitt, IRC-Bewertung	190
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens für Patienten mit $\geq$ CR zum aktuellen Datenschnitt, IRC-Bewertung	190
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des TTNT für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 sowie Patienten der ungewichteten und IPTW-gewichteten RW-SOC Analyse-Kohorte der Studie R5458-ONC-21101	197
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des PFS für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 und alle 200-mg-Patienten zum primären Datenschnitt, IRC-Bewertung	202

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des PFS für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 und alle 200-mg-Patienten zum EMA-Datenschnitt, IRC-Bewertung IRC: Independent Review Committee; PFS: Progression-Free Survival	204
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des PFS für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 und alle 200-mg-Patienten zum aktuellen Datenschnitt, IRC-Bewertung	205
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des PFS für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 sowie Patienten der ungewichteten und IPTW-gewichteten RW-SOC Analyse-Kohorte der Studie R5458-ONC-21101	207
Abbildung 4-22: Veränderung des VAS-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt.....	224
Abbildung 4-23: Veränderung des VAS-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt.....	224
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des VAS-Scores für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt.....	227
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des VAS-Scores für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt.....	227
Abbildung 4-26: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Fatigue.....	237
Abbildung 4-27: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Übelkeit/Erbrechen	237
Abbildung 4-28: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Schmerz.....	238
Abbildung 4-29: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Dyspnoe	238
Abbildung 4-30: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Schlaflosigkeit.....	239
Abbildung 4-31: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Appetitverlust.....	239
Abbildung 4-32: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Obstipation	240

Abbildung 4-33: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Diarrhö	240
Abbildung 4-34: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Fatigue	241
Abbildung 4-35: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Übelkeit/Erbrechen.....	241
Abbildung 4-36: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Schmerz.....	242
Abbildung 4-37 Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Dyspnoe.....	242
Abbildung 4-38: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Schlaflosigkeit.....	243
Abbildung 4-39: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Appetitverlust	243
Abbildung 4-40: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Obstipation	244
Abbildung 4-41: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Diarrhö	244
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Fatigue für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	249
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Übelkeit/Erbrechen für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	250
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Schmerz für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	250
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Dyspnoe für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	251
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Schlaflosigkeit für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	251

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Appetitverlust für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	252
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Obstipation für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	252
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Diarrhö für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	253
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Fatigue für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	253
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Übelkeit/Erbrechen für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	254
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Schmerz für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	254
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Dyspnoe für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	255
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Schlaflosigkeit für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	255
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Appetitverlust für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	256
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Obstipation für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	256
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Diarrhö für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	257
Abbildung 4-58: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Krankheitssymptome	266
Abbildung 4-59: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Nebenwirkungen der Behandlung.....	266
Abbildung 4-60: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Krankheitssymptome.....	267

Abbildung 4-61: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Nebenwirkungen der Behandlung	267
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Krankheitssymptome für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	270
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Nebenwirkungen der Behandlung für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	271
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Krankheitssymptome für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	271
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Nebenwirkungen der Behandlung für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	272
Abbildung 4-66: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Körperliche Funktion	278
Abbildung 4-67: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Rollenfunktion	278
Abbildung 4-68: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Emotionale Funktion	279
Abbildung 4-69: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Kognitive Funktion	279
Abbildung 4-70: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Soziale Funktion	280
Abbildung 4-71: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität	280
Abbildung 4-72: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Körperliche Funktion	281
Abbildung 4-73: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Rollenfunktion	281
Abbildung 4-74: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Emotionale Funktion	282

Abbildung 4-75: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Kognitive Funktion	282
Abbildung 4-76: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Soziale Funktion	283
Abbildung 4-77: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität	283
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Körperliche Funktion für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	288
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Rollenfunktion für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	289
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Emotionale Funktion für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	289
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Kognitive Funktion für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	290
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Soziale Funktion für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	290
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt.....	291
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Körperliche Funktion für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	291
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Rollenfunktion für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	292
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Emotionale Funktion für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	292
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Kognitive Funktion für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	293
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Soziale Funktion für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	293

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt.....	294
Abbildung 4-90: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Zukunftsperspektive.....	299
Abbildung 4-91: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Körperwahrnehmung	300
Abbildung 4-92: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Zukunftsperspektive	300
Abbildung 4-93: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Körperwahrnehmung.....	301
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Zukunftsperspektive für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	304
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Körperwahrnehmung für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	304
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Zukunftsperspektive für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	305
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Körperwahrnehmung für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt	305
Abbildung 4-98 (Anhang): <i>Flow-Chart</i> zum Patientenfluss in Studie LINKER-MM1 (Stand: primärer Datenschnitt vom 08.09.2023).....	453

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-drug antibody
ADC	Antibody-Drug Conjugate
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count
Anti-CD38-mAb	monoklonaler Anti-CD38-Antikörper
aSMD	Absolute Standardized Mean Difference
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATT	Average Treatment Effect on the Treated
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCMA	B-Cell Maturation Antigen
BMI	Body Mass Index
BOR	Best Overall Response
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor T-Cell
CCA	Complete Case Analysis
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval
CKD	Chronic Kidney Disease
CMV	Cytomegalievirus
CONSORT	Consolidated Statement of Reporting Trials
CR	Complete Response
CRF	Case Report Form
CRS	Cytokine Release Syndrome
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse

Abkürzung	Bedeutung
	Events
df	Degree of Freedom
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DL	Dosislevel
DLT	Dose-Limiting Toxicity
DOR	Duration of Response
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	elektronisches CRF
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMP	Extramedulläres Plasmozytom
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
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-3L	EuroQoL-5 Dimension-3 Level Scale
ESS	Effective Sample Size
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
F-FDG-PET/CT	F-Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomographie-Computertomographie
FIH	First in Human
FLC	Free Light Chains
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GRN	Guardian Research Network
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
i.v.	intravenös
ICANS	Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome
ICRC	Independent Central Review Committee
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDRC	Independent Data Review Committee
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IMF	International Myeloma Foundation
IMiD	Immunmodulator
IMWG	International Myeloma Working Group
IPDE	Intra-Patient-Dosiseskalation
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
IRR	Infusion Related Reactions
ISS	International Staging System
ITT	Intention to Treat
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LAM	Lactational-Amenorrhea-Methode
LDH	Lactatdehydrogenase
LS	Least squares
LTPS	Logit-Transformation of Propensity Score

Abkürzung	Bedeutung
MAIC	Matching Adjusted Indirect Treatment Comparison
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MICE	Multiple Imputation by Chained Equations
MID	Minimal Important Difference
MM	Multiples Myelom
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MR	Minimum Response
MRD	Minimal Residual Disease
MRI	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTD	Maximum tolerated dose
MUGA	Multi-gated acquisition scan
MW	Mittelwert
NA	Nicht angegeben
NCI	National Cancer Institute
NE	Not evaluable
NGS	Next-Generation-Sequencing
NR	Not reached
NYR	Not yet reached
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PD	Progressive Disease
PFS	Progression-Free Survival
PH	Proportional Hazard
PI	Proteasom-Inhibitor
PK	Pharmakokinetik
P-L	Patienten-Therapielinie

Abkürzung	Bedeutung
POEMS	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Gradient and Skin lesions
PR	Partial Response
PRO	Patient-reported Outcomes
PS	Propensity Score
PSM	Propensity Score Matching
PT	Preferred Term
Q2W	Zweiwöchentlich
Q4W	Vierwöchentlich
QW	Wöchentlich
r/r MM	rezidiertes und refraktäres multiples Myelom
RCT	Randomized Controlled Trial
R-ISS	Revised International Staging System
RMST	Restricted Mean Survival Time
RWD	Real-World-Daten
RW-SOC	Real-World Standard of Care
s.c.	subkutan
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
sCR	Stringent Complete Response
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	systematische Literaturrecherche
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfrage
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SSC	Scientific Steering Committee
SSET	Study Safety Evaluation Team
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

Abkürzung	Bedeutung
SUE	Schwerwiegende UE
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TLS	Tumorlysesyndrom
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Design
TTDD	Time to Definitive Deterioration
TTNT	Time to Next Treatment
TTR	Time to Response
UE	Unerwünschte Ereignisse
UESI	UE von spezifischem Interesse
UK	United Kingdom
ULN	Upper Limit of Normal
US	United States
USA	United States of America
VAS	Visual Analog Scale
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Very Good Partial Response
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Untersuchung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Linvoseltamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im Hinblick auf die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom (r/r MM) nach mindestens 3 Therapielinien, darunter ein Proteasom-Inhibitor (PI), ein Immunmodulator (IMiD) und ein monoklonalen Anti-CD38-Antikörper (Anti-CD38-mAb), die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Hierzu soll die bestverfügbare klinische Evidenz für Linvoseltamab herangezogen werden.

Die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation, Intervention und zVT sowie patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet werden nachfolgend näher erläutert; ebenso die Studientypen, auf denen die vorliegende Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Linvoseltamab beruht.

Datenquellen

Für die Beantwortung der Fragestellung erfolgte eine umfassende Informationsbeschaffung. Für das vorliegende Dossier sollten alle Studien mit Linvoseltamab berücksichtigt werden, die eine Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ermöglichen. Hierzu wurden zwei systematische Recherchen sowohl nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT, *Randomized Controlled Trial*) als auch nach weiteren Untersuchungen (interventionelle klinische Studien jeglicher Art) mit dem zu bewertenden Wirkstoff Linvoseltamab durchgeführt. Hierbei wurde die zulassungsbegründende, einarmige Studie LINKER-MM1 (R5458-ONC-1826) identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Selektionskriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien sind in Tabelle 4-4 (Recherche nach RCT) und Tabelle 4-5 (Recherche nach weiteren Untersuchungen) zusammengefasst. Es wurden jeweils nur Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllen.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Aussagekraft der im Dossier dargestellten Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den Anforderungen und Kriterien der Modulvorlage bewertet und anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F dokumentiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Linvoseltamab aus der zulassungsbegründenden Studie LINKER-MM1 sind in der folgenden Tabelle 4-1 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 4-1: 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]
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	58/105
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n	15
Zeit bis PD (Monate), Median (Min; Max)	6,70 (0,0; 14,1)

Studie LINKER-MM1	Phase 2, Kohorte 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105
Endpunkt	Statistische Kenngröße
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	19
Zeit bis ≥ CR (Monate), Median (Min; Max)	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]
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^f (Monate), Median [95-%-KI] ^g	
Ohne Tod als Ereignis	Der Median wurde nicht erreicht.
Mit Tod als Ereignis	
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	

Studie LINKER-MM1	Phase 2, Kohorte 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105
Endpunkt	Statistische Kenngröße
Fatigue	NR [11,76; NR] 15,93 [11,60; NR]
Schmerz	NR [14,75; NR] 15,93 [14,26; NR]
Dyspnoe	Der Median wurde für keine der Skalen erreicht.
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.
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]

Studie LINKER-MM1	Phase 2, Kohorte 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105
Endpunkt	Statistische Kenngröße
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^c (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 sich um die letzte verfügbare Erhebung des Patienten handelte. Ohne Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignis. ^{g)} Schätzung mittels KM-Methode. 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	

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 im Vergleich zu RW-SOC-Therapien einen relevanten Überlebensvorteil für Patienten mit r/r MM (siehe Tabelle 4-54).

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], $p = < 0,05$) [4]. 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 und ein adjustiertes HR von 1,23 (95%-KI: 0,71; 2,14] gegenüber der 0,8 mg/ml Q2W-Dosierung [5]. Gegenüber Elranatamab lag das adjustierte HR bei 0,67 (95%-KI: 0,42; 1,05]), was einer Reduktion des Sterberisikos um 33 % entspricht [6].

Die Studienpopulation der LINKER-MM1 bildet ein stark vorbehandeltes Patientenkollektiv mit Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren ab. Im Median haben Patienten 5 systemische Vorthérapien 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 Vorthérapien (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 [7]. Das mediane Gesamtüberleben verschlechtert sich nachweislich mit jeder weiteren Therapielinie, sodass die Patienten eine zunehmend schlechtere Prognose haben [8, 9]. 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 Gesamtansprechraten (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 waren und mindestens ein VGPR erreicht hatten, auf ein Q4W-Dosierungsschema gewechselt (vgl. Tabelle 4-45). 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 Ansprechraten sowie einer etwa verdreifachten Chance für ein Therapieansprechen zugunsten von Linvoseltamab (OR [95%-KI] = 3,0 [1,9; 4,1], $p = < 0,001$) (siehe Tabelle 4-69).

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]) (siehe Tabelle 4-70).

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 Brückenkomparator (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], $p = < 0,05$) [4]. 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], $P = < 0,05$) [5]. 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]) [5]. 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], $p = < 0,05$) [4]. 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]) [4]. 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) [5].

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]) [4, 6]. 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) [5].

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]).

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 substanzielle RMST-Differenz belegen die klinische Relevanz und Robustheit des Vorteils zugunsten von Linvoseltamab (siehe Tabelle 4-76).

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], $p = < 0,05$) [4]. 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], $p = 0,05$) [5]. 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]) [6].

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 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 langanhaltende 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 Betroffenen oftmals erheblich [13, 14]. 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.

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 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 (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.1.10).

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. 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 [1]. 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 %) [15, 16], was auch von der EMA festgestellt wurde [1]. 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) [10-12]. 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.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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.

Linvoseltamab 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 im Serum. Zudem profitierten Patienten von der Behandlung mit Linvoseltamab unabhängig von ihrer jeweiligen Therapielinie und dem jeweiligen Refraktäritätsstatus. 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 [1].

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 vortherapierte 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-quantifizierbaren Zusatznutzen**“ zu werten.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Linvoseltamab als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom (r/r MM) nach drei oder mehr systemischen Therapielinien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu untersuchen. Hierzu soll die bestverfügbare klinische Evidenz für Linvoseltamab herangezogen werden.

Die Patientenpopulation, Intervention und zVT sowie patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet werden nachfolgend näher erläutert; ebenso die Studientypen, auf denen die vorliegende Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Linvoseltamab beruht.

Patientenpopulation

Die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation ergibt sich aus der Zulassung von Linvoseltamab. Entsprechend wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Linvoseltamab als Monotherapie untersucht bei *„erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, 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“ [17].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die zulassungskonforme Monotherapie mit Linvoseltamab. Linvoseltamab wird gemäß Fachinformation als intravenöse Infusion appliziert. Bei erstmaliger Anwendung folgt die Dosierung einem aufsteigenden Stufenschema wie in Tabelle 4-2 dargestellt. Um das Risiko für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS, *Cytokine Release Syndrome*) und/oder eine Infusionsreaktion (IRR, *Infusion Related Reactions*) während der Behandlung mit Linvoseltamab zu reduzieren, erfolgt eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminen und Paracetamol (siehe Tabelle 4-3) [17].

Die Patienten erhalten eine erste *Step-up*-Behandlungsdosis mit 5 mg Linvoseltamab an Tag 1 in Woche 1, gefolgt von einer zweiten *Step-up*-Behandlungsdosis mit 25 mg Linvoseltamab an Tag 1 in Woche 2 und anschließend die erste volle Behandlungsdosis mit 200 mg Linvoseltamab an Tag 1 in Woche 3. Im Anschluss erhalten die Patienten insgesamt zehn weitere volle Behandlungsdosen mit 200 mg Linvoseltamab in den Wochen 4 bis 13. Dabei soll der Abstand zwischen den wöchentlichen Gaben mindestens 5 Tage betragen. Ab Woche 14 erfolgt die Applikation der nachfolgenden vollen Behandlungsdosen alle 2 Wochen (Q2W). Für Patienten, die in oder nach Woche 24 ein sehr gutes teilweises Ansprechen (VGPR, *Very Good Partial Response*) oder besser erreicht und beibehalten haben und die mindestens 17 volle Behandlungsdosen Linvoseltamab erhalten haben, wird das Applikationsintervall auf alle 4 Wochen (Q4W) gestreckt. Patienten, die nicht mindestens ein VGPR zeigen, erhalten Linvoseltamab weiterhin alle 2 Wochen [17].

Die Behandlung mit Linvoseltamab sollte bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden [17].

Tabelle 4-2: Dosierungsschema Linvoseltamab

Dosierungsschema	Tag ^a	Linvoseltamab 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 (VGPR) oder ein besseres Ansprechen aufweisen^b			
4-wöchentliches Dosierungsschema	In oder nach Woche 24 und danach alle 4 Wochen	Behandlungsdosen	200 mg
^{a)} Es sollten mindestens 5 Tage zwischen den wöchentlichen Dosen liegen. ^{b)} Patienten, die in Woche 24 kein VGPR oder besser erreicht haben, sollten weiterhin alle 2 Wochen Linvoseltamab erhalten. IMWG: International Myeloma Working Group; VGPR: Very Good Partial Response			

Tabelle 4-3: Prämedikation

Dosis Linvoseltamab	Prämedikation	Verabreichung im Zusammenhang mit Linvoseltamab
Step-up-Dosierung inkl. der ersten 200-mg-Dosis	40 mg Dexamethason i.v.	1–3 Stunden vor der Infusion
	Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25 mg oral oder i.v.)	30–60 Minuten vor der Infusion
	Paracetamol (z. B. 500–1000 mg oral)	30–60 Minuten vor der Infusion
Zweite 200-mg-Dosis	Dexamethason	
	40 mg Dexamethason i.v. bei Patienten, bei denen CRS und/oder IRR bei der vorherigen Infusion aufgetreten ist	1–3 Stunden vor der Infusion
	10 mg Dexamethason i.v. bei Patienten, bei denen kein CRS und/oder IRR bei der vorherigen Infusion aufgetreten ist	1–3 Stunden vor der Infusion
	Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25 mg oral oder i.v.)	30–60 Minuten vor der Infusion
	Paracetamol (z. B. 500–1000 mg oral)	30–60 Minuten vor der Infusion
Nachfolgende Dosen von 200 mg	Wenn bei dem Patienten bei der vorherigen Infusion ein CRS und/oder IRR aufgetreten ist, sind die Vorbehandlungsarzneimittel wie oben für die	

Dosis Linvoseltamab	Prämedikation	Verabreichung im Zusammenhang mit Linvoseltamab
	zweite 200-mg-Dosis beschrieben zu wiederholen. - Sobald die 200-mg-Dosis ohne CRS und/oder IRR vertragen wird: - 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.	
CRS: Cytokine Release Syndrome; i.v.: intravenös; IRR: Infusion Related Reactions		

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bezüglich der zVT fand am 12.04.2024 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der AM-NutzenV statt, das unter der Vorgangsnummer 2024-B-029 geführt wird [18]. Wie in Modul 3 A ausführlich erläutert, wird im vorliegenden Dossier der vom G-BA in der Beratung benannten zVT, getrennt für zwei Teilpopulationen, prinzipiell gefolgt. Jedoch ist aus Sicht von Regeneron jeweils eine Aktualisierung der von der zVT umfassten Therapieoptionen notwendig, um die patientenindividuell bestmögliche Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse umfassend abzubilden.

Die zVT für Linvoseltamab im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse aus Sicht von Regeneron lautet (vgl. Modul 3 A):

Patientenpopulation a)

Erwachsene mit r/r MM, die 3 Vortherapien erhalten haben, darunter ein PI, ein IMiD und ein Anti-CD38-mAb:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Elranatamab
- Teclistamab
- Talquetamab
- Idecabtagen vicleucel¹
- Ciltacabtagen autoleucel
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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

- Elotuzumab in Kombination in Pomalidomid und Dexamethason²
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason²
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason³
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason⁴
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien.

Patientenpopulation b)

Erwachsene mit r/r MM, die min. 4 Vortherapien erhalten haben, darunter ein PI, ein IMiD und ein Anti-CD38-mAb:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl aller auch für Patientenpopulation a) infrage kommenden Therapieoptionen sowie

- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason⁵
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason⁶
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin⁵
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason⁵
- Daratumumab Monotherapie⁷
- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason⁶
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison⁶

² Nur für Personen, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

³ Nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind

⁴ Nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind

⁵ Nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-Therapie nicht geeignet sind und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

⁶ Nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-Therapie nicht geeignet sind

⁷ Nur für min. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind

unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien.

Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Linvoseltamab werden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im vorliegenden Anwendungsgebiet des r/r MM herangezogen. Nähere Informationen zu den patientenrelevanten Endpunkten finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studiendesign

Es erfolgt für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Linvoseltamab keine Festlegung auf ein bestimmtes Studiendesign. Alle Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Linvoseltamab in zulassungskonformer Dosierung anhand von patientenrelevanten Endpunkten im vorliegenden Anwendungsgebiet des r/r MM untersuchen, werden unabhängig vom Studientyp zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen. Neben einer Berücksichtigung der zulassungsbegründenden Studie LINKER-MM1 (R5458-ONC-1826) werden hierzu auch systematische Recherchen nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sowie weiteren (nicht-randomisierten oder einarmigen) interventionellen klinischen Studien mit Linvoseltamab im Anwendungsgebiet durchgeführt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Zur Beantwortung der Fragestellung aus Abschnitt 4.2.1 wurde nach geeigneten Studien im Anwendungsgebiet von Linvoseltamab gesucht. Dabei sollten gemäß der Fragestellung alle Studien berücksichtigt werden, die eine Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens im Vergleich zur zVT ermöglichen. Um relevante Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren, wurden zwei systematische Literaturrecherchen nach RCT und

nach weiteren Untersuchungen (nicht-randomisierte oder einarmige interventionelle klinische Studien) mit dem zu bewertenden Wirkstoff Linvoseltamab durchgeführt. Relevante Studien wurden anhand von vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, die in Tabelle 4-4 (Recherche nach RCT) und Tabelle 4-5 (Recherche nach weiteren Untersuchungen) zusammengefasst sind und im Anschluss begründet werden. Es wurden jeweils nur Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 4-4: Übersicht der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Linvoseltamab

Kategorie	E	Einschlusskriterium	A	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	1	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit r/r MM, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter ein PI, ein IMiD und ein Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	1	Die Patientenpopulation entspricht nicht E1
Intervention	2	Monotherapie mit Linvoseltamab (Lynozyfic®) gemäß den Vorgaben der Fachinformation inkl. Prämedikation	2	Die Intervention entspricht nicht E2
Vergleichstherapie	3	<i>Keine Einschränkung</i>		
Endpunkte	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet	4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet
Studientypen	5	RCT	5	Die Studie ist keine RCT
Behandlungsdauer	6	<i>Keine Einschränkung</i>		
Ergebnisdarstellung	7	Berichterstattungen in englischer oder deutscher Sprache, die ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien liefern (z. B. Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister)	7	Andere Publikationstypen ohne ausreichende Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen (z. B. Konferenzbeiträge, Reviews, Comments, Letters to the Editor) oder in anderen Sprachen als Deutsch und Englisch
Registereintrag	–	–	8	<i>Nur für Suche in bibliografischen Datenbanken:</i> Treffer ist ein Registereintrag, der auch in der separaten Suche in Studienregistern identifiziert wurde
CONSORT: Consolidated Statement of Reporting Trials; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; PI: Proteasom-Inhibitor; r/r MM: rezidiertes oder refraktäres multiples Myelom; RCT: Randomized Controlled Trial				

Tabelle 4-5: Übersicht der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff Linvoseltamab

Kategorie	E	Einschlusskriterium	A	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	1	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit r/r MM, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter ein PI, ein IMiD und ein Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	1	Die Patientenpopulation entspricht nicht E1
Intervention	2	Monotherapie mit Linvoseltamab (Lynozyfic®) gemäß den Vorgaben der Fachinformation	2	Die Intervention entspricht nicht E2
Vergleichstherapie	3	<i>Keine Einschränkung</i>		
Endpunkte	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet	4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet
Studientypen	5	<i>Keine Einschränkung (d. h. alle Typen von interventionellen klinischen Studien)</i>		
Behandlungsdauer	6	<i>Keine Einschränkung</i>		
Ergebnisdarstellung	7	Berichterstattungen in englischer oder deutscher Sprache, die ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an etablierte Kriterien (z. B. TREND) liefern (z. B. Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister)	7	Andere Publikationstypen ohne ausreichende Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen (z. B. Konferenzbeiträge, Reviews, Comments, Letters to the Editor) oder in anderen Sprachen als Deutsch und Englisch
Registereintrag	–	–	8	<i>Nur für Suche in bibliografischen Datenbanken:</i> Treffer ist ein Registereintrag, der auch in der separaten Suche in Studienregistern identifiziert wurde
IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; PI: Proteasom-Inhibitor; r/r MM: rezidiertes oder refraktäres multiples Myelom; RCT: Randomized Controlled Trial; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Design				

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien zur **Patientenpopulation** (E1) und **Intervention** (E2) ergeben sich aus den entsprechenden Angaben in der Fachinformation von Linvoseltamab (Lynozyfic®) [17].

Dem Methodenpapier des IQWiG folgend wurden Studien eingeschlossen, in denen mindestens 80 % der Studienpopulation das hier definierte Einschlusskriterium 1 erfüllen [19]. Darüber hinaus konnten Studien eingeschlossen werden, sofern die betreffenden Patienten in Form einer Teilpopulationsanalyse ausgewertet werden konnten (z. B. bei Vorliegen separater Studienkohorten).

Um eine vollständige Berücksichtigung der bestmöglichen klinischen Evidenz für den zu bewertenden Wirkstoff Linvoseltamab sicherzustellen, wurde keine Einschränkung hinsichtlich der in Studien untersuchten **Vergleichstherapie** (E3) vorgenommen.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Linvoseltamab wurden Studien eingeschlossen, die mindestens einen **Endpunkt** (E4) aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit untersuchten, der im vorliegenden Anwendungsgebiet des r/r MM als patientenrelevant betrachtet wird. Entsprechend den Angaben in § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA definiert sich der Nutzen eines Arzneimittels über einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt, insbesondere der Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität [20].

Das Einschlusskriterium **Studientyp** (E5) stellt sicher, dass für die Suche nach RCT bei der Selektion relevanter Studien ausschließlich RCT sowie bei der Suche nach weiteren Untersuchungen ausschließlich interventionelle klinische Studien eingeschlossen wurden. Für die **Beobachtungsdauer** (E6) wurde keine formale Mindeststudiendauer für den Einschluss von Studien in die vorliegende Bewertung definiert.

Mit dem Einschlusskriterium **Ergebnisdarstellung** (E7) wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, die ausreichende Informationen zur Beurteilung von Studienmethodik und -ergebnissen in Anlehnung an etablierte Kriterien zur Berichterstattung klinischer Studien (z. B. CONSORT für RCT oder TREND für nicht-randomisierte Studien) enthalten. Hierzu zählen u. a. Studienberichte, Volltextpublikationen in Fachzeitschriften, umfassende Ergebnisdarstellungen in Studienregistern oder Meta-Analysen auf Basis von Studienrohdaten. Nicht berücksichtigt wurden hingegen Publikationen, die keine ausreichenden Rückschlüsse auf Studienmethodik und -ergebnisse zulassen, darunter beispielsweise Konferenzbeiträge, Reviewartikel ohne primäre Studiendaten oder Meta-Analysen auf Basis bereits aggregierter Daten. Publikationen, die nicht in deutscher oder englischer Sprache vorlagen, wurden grundsätzlich ausgeschlossen.

Die Literaturdatenbank der Cochrane Library enthält neben Publikationen auch Einträge aus Studienregistern. Für die vorliegende Bewertung wurde jedoch, wie es die Dossiervorlage vorsieht, neben der bibliografischen Literaturrecherche auch eine systematische Suche in Studienregistern durchgeführt. Über diese sollten die entsprechenden Einträge ebenfalls in der Cochrane Library auffindbar sein. Um eine doppelte Selektion zu vermeiden, wurden **Studienregistereinträge** formal ausgeschlossen, die im Rahmen der bibliografischen Recherche in der Cochrane Library identifiziert wurden (A8). Dennoch wurde sichergestellt, dass potenziell relevante Studien durch die jeweilige Studienregistersuche tatsächlich erfasst wurden, um den Ausschluss wichtiger Studien aus rein formalen Gründen zu vermeiden.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die vorliegende Bewertung wurden wie in Abschnitt 4.2.2 beschrieben zwei systematische bibliografische Literaturrecherchen nach RCT und nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff Linvoseltamab durchgeführt.

Beide Recherchen wurden über die Oberfläche Ovid (<http://ovidsp.ovid.com>) in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt. Für jede Datenbank wurde vorab eine individuelle Suchstrategie festgelegt. Die Ergebnisse der bibliografischen Recherchen werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 (Suche nach RCT) bzw. Abschnitt 4.3.2.3.1 (Suche nach weiteren Untersuchungen) beschrieben. Die individuellen Suchstrategien für jede Datenbank und die entsprechenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A dargestellt. Die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen befindet sich in Anhang 4-C.

Die systematischen bibliografischen Recherchen nach RCT und nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff Linvoseltamab wurden am 24.07.2025 durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in

weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifikation relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff Linvoseltamab wurden Suchen in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) durchgeführt.

Die Suchen erfolgten für jedes Studienregister separat und mit an das jeweilige Register angepassten Suchstrategien. Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.1.1 und Abschnitt 4.3.2.3.1 dargestellt. Die Suchstrategien, einschließlich der jeweiligen Trefferzahlen, sind im Detail in Anhang 4-B aufgeführt; eine Auflistung aller ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund findet sich in Anhang 4-D.

Darüber hinaus wurde für Studien, die in den obigen Studienregistersuchen identifiziert wurden, nach Ergebnisberichten im EMA-Clinical-Data-Suchportal und dem Arzneimittel-informationssystem AMIce (ehemals AMIS) gesucht.

Die beschriebenen Suchen in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken wurden am 24.07.2025 durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen⁸. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf den Internetseiten des G-BA wurde eine Handsuche nach potenziell relevanten Dokumenten zu den im Rahmen der vorangegangenen Informationsbeschaffung identifizierten Studien mit Linvoseltamab durchgeführt. Verwendete Suchbegriffe umfassten die Wirkstoffbezeichnung sowie Name, Akronym und Identifikationsnummern der betreffenden Studien. Auf eine detaillierte Dokumentation der Suchstrategie wurde gemäß den Vorgaben der Modulvorlage verzichtet.

Die Suche erfolgte am 24.07.2025.

⁸ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den Treffern in bibliografischen Datenbanken wurde nach Entfernung von Dubletten unter Anwendung der vorab festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5) in zwei Schritten durchgeführt. Im ersten Schritt wurden Treffer ausgeschlossen, die auf Basis eines Titel-/Abstract-Screenings oder anhand des Publikationstyps (z. B. Konferenz-Abstracts oder Reviews ohne Primärdaten) eindeutig als nicht relevant beurteilt werden konnten. Anschließend wurden Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung im ersten Schritt nicht möglich war, im Volltext begutachtet.

Die beschriebene Trefferselektion wurde unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im Konsensverfahren durch die beiden beteiligten Personen geklärt.

Suche in Studienregistern

Die Selektion einzuschließender Studien aus den Treffern in Studienregistern wurde getrennt nach Studienregistern und unter Anwendung der vorab festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5) durchgeführt. Als Grundlage der Selektion dienten die im jeweiligen Studienregister hinterlegten Informationen zur Studie.

Die Trefferselektion wurde unabhängig von zwei Personen durchgeführt, und eventuelle abweichende Beurteilungen wurden im Konsensverfahren durch die beiden beteiligten Personen geklärt.

Suche in Studienergebnisdatenbanken und auf der Internetseite des G-BA

Wie in Abschnitt 4.2.3.3 bzw. 4.2.3.4 beschrieben, erstreckte sich die Suche in Studienergebnisdatenbanken und auf der Internetseite des G-BA ausschließlich auf Studien, die bereits durch die bibliografische Literaturrecherche oder die Suche in Studienregistern identifiziert worden waren. Es wurde daher keine erneute Selektion durchgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Aussagekraft der im Dossier dargestellten Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und Kriterien bewertet und anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F dokumentiert. Den Vorgaben der Modulvorlage entsprechend wurden zunächst Angaben zu den oben unter A genannten Aspekten auf Studienebene bewertet und das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Anschließend wurde unter Berücksichtigung der oben unter B genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der einzelnen Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.

Bei der in die vorliegende Bewertung eingeschlossenen einarmigen Studie wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Dementsprechend wird auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Es werden dennoch Angaben zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene, einschließlich Maßnahmen zur Minimierung des Verzerrungspotenzials, diskutiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-¹⁰ bzw. STROBE-Statements¹¹ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

⁹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

¹⁰ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

¹¹ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die vorliegende Bewertung eingeschlossenen einarmigen interventionellen Studie folgt den Anforderungen des TREND-Statements. Studiendesign und -methodik werden in den Abschnitten 4.3.2.3.2 und 4.3.2.3.3 diskutiert und zusätzlich in Anhang 4-E tabellarisch, entsprechend den Items des TREND-Statements, einschließlich eines Patienten-*Flow-Charts*, dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In die vorliegende Bewertung wurde als bestverfügbare Evidenz für Linvoseltamab die zulassungsbegründende, einarmige Studie LINKER-MM1 eingeschlossen. Zur Beschreibung der Patientenpopulation der Studie LINKER-MM1 werden in Abschnitt 4.3.2.3.2 umfänglich sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Patientencharakteristika dargestellt, die in der Studie erhoben wurden, einschließlich Informationen zu Vortherapien. Hierdurch lässt sich die Studienpopulation im Hinblick auf die Krankheitsschwere, prognostische Faktoren und die Behandlung in vorangegangenen Therapielinien umfassend charakterisieren.

Im vorliegenden Dossier werden folgende Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Baseline) erhoben, um die Patientenpopulation der LINKER-MM1 zu beschreiben.

Demografische und weitere Baseline Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Land
- Größe
- Gewicht
- *Body Mass Index* (BMI)
- *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance*-Status

Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline

- MM-Subtyp
- Krankheitsstadium gemäß *International Staging System* (ISS) bei Studieneintritt
- Krankheitsstadium gemäß *revised* (R)-ISS bei Studieneintritt anhand des *Case Report Form* (CRF)
- Zytogenetisches Risiko
- Extramedulläres/paramedulläres Plasmozytom gemäß unabhängigem Prüfkomitee (IRC, *Independent Review Committee*) oder Prüfarzt
- Anteil der Plasmazellen im Knochenmark
- Gesamtlymphozyten
- CD4-Zellzahl/CD-8-Zellzahl
- M-Protein in Serum und Urin
- Kreatinin-Clearance gemäß CRF, Cockcroft-Gault Kriterien und CKD-Kriterien
- Hämoglobin
- Albumin
- BCMA-Spiegel im Knochenmark und im Serum

- LDH-Level
- Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Dosis Linvoseltamab

Vorthherapiebezogene Charakteristika

- Anzahl vorheriger Therapielinien
- Art der vorherigen Therapielinien (dreifach exponiert; vierfach exponiert; fünffach exponiert)
- Refraktärität gegenüber vorherigen Therapielinien (dreifach refraktär; vierfach refraktär; fünffach refraktär)
- Zeit von der letzten systemischen Therapie bis zur ersten Dosis Linvoseltamab
- Zeit vom letzten Rezidiv/der letzten Progression bis zur ersten Dosis Linvoseltamab
- Vorheriger myelomgerichteter chirurgischer Eingriff
- Vorherige myelomgerichtete Strahlentherapie
- Vorherige hämatopoetische Stammzelltransplantation
- Prämedikation mit Dexamethason

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Der Nutzen bzw. Zusatznutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 und 2 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [20].

Der Nutzen und Zusatznutzen von Linvoseltamab wurden im vorliegenden Dossier anhand der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der zulassungsbegründenden, einarmigen Studie LINKER-MM1 bewertet. Die in der Ergebnisdarstellung (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3) berücksichtigten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit sind in Tabelle 4-6 aufgeführt und wurden hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz und Validität diskutiert. Darüber hinaus wurde die Operationalisierung beschrieben und die durchgeführten Analysen benannt und knapp erläutert. Weitere Details zur Operationalisierung und den einzelnen Analysen finden sich im Rahmen der jeweiligen Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.

Tabelle 4-6: Für die Nutzenbewertung von Linvoseltamab herangezogene patientenrelevante Endpunkte

Endpunktkategorie	Endpunkt
Mortalität	• Gesamtüberleben (OS)
Morbidität	• Tumorsprechen • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativität • Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS • Patientenberichtete Symptomatik gemäß <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module</i> (EORTC QLQ-C30) und EORTC QLQ-MY20
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 • Patientenberichtete krankheitsspezifische Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20
Sicherheit	• Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwerwiegende UE (SUE) • Schwere UE • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UE mit Todesfolge • UE von spezifischem Interesse (UESI)
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; MRD: Minimal Residual Disease; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von spezifischem Interesse; VAS: Visual Analog Scale	

Mortalität

Gesamtüberleben

Validität und Operationalisierung

Das Gesamtüberleben (OS; *Overall Survival*) ist ein valider Endpunkt, der sich objektiv erfassen lässt und trotz des einarmigen Designs der Studie LINKER-MM1 keiner subjektiven Verzerrung unterliegt.

In der Studie LINKER-MM1 wurden im Studienverlauf aufgetretene Todesfälle jeglicher Ursache im Rahmen des objektiven Endpunkts OS valide erfasst. Das OS war definiert als der Zeitraum zwischen Therapiebeginn und dem Tod des Patienten. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch lebten, wurden zum letzten Datum zensiert, an dem sie bekanntermaßen noch lebten. Anhand von Überlebenszeitanalysen kann zusätzlich zur Gesamtrate der aufgetretenen Todesfälle auch die Dauer des OS der Patienten abgebildet werden.

Patientenrelevanz

Nach § 3 Abs. 1 und 2 des 5. Kapitels der Verfo des G BA ist eine „Verlängerung des Überlebens“ ein patientenrelevanter Therapieeffekt, der einen (Zusatz-)Nutzen eines Arzneimittels darstellt [20]. Entsprechend ist das OS ein patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der Verfo.

Auswertungen im Dossier

- Gesamtrate an Todesfällen: Anteil verstorbener Patienten.
- Dauer des OS: Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache:
 - Medianes OS
 - Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit zu festen Zeitpunkten (in 3-Monats-Intervallen)
 - Kaplan-Meier-Kurve zum OS.

Morbidität

Tumoransprechen

Validität und Operationalisierung

Das Ansprechen auf die Therapie mit Linvoseltamab wurde in der Studie LINKER-MM1 für jeden Patienten zentral durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC; *Independent Review Committee*) nach definierten objektiven Parametern auf Basis der im Jahr 2016 aktualisierten Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG) beurteilt [21]. Die Beurteilung des Therapieansprechens im Therapieverlauf anhand der international anerkannten IMWG-Kriterien entspricht auch den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie [22].

Für das beste erreichte Ansprechen (BOR, *Best Overall Response*) waren folgende Ausprägungen möglich: stringentes vollständiges Ansprechen (sCR, *Stringent Complete Response*), vollständiges Ansprechen (CR, *Complete Response*), sehr gutes teilweises Ansprechen (VGPR, *Very Good Partial Response*), teilweises Ansprechen (PR, *Partial Response*), minimales Ansprechen (MR, *Minimum Response*), stabile Erkrankung (SD, *Stable Disease*), progressive Erkrankung (PD, *Progressive Disease*) und nicht evaluierbar (NE, *not evaluable*) (siehe dazu Modul 3, Abschnitt 3.2).

Primärer Endpunkt der Studie LINKER-MM1 war die objektive Gesamtansprechrate (ORR, *Objective Response Rate*), definiert als Erreichen eines teilweisen Ansprechens oder besser (sCr+CR+VGPR+PR) gemäß IMWG-Kriterien, d. h. mit vollständiger Abwesenheit oder deutlicher Verbesserung sowohl radiologischer als auch metabolischer Krankheitszeichen, insbesondere der Reduktion klonaler Plasmazellen im Knochenmark sowie dem Rückgang des nachweisbaren M-Proteins im Blut oder Urin [21]. Die ORR signalisiert somit ein signifikantes Ansprechen auf die Behandlung und gibt direkt den Anteil der Patienten mit Therapieerfolg unter der Behandlung mit Linvoseltamab an. Es wurden zudem die Rate des „sehr guten

teilweisen Ansprechens oder besser“ (sCr+CR+VGPR) und die Rate des „vollständigen Ansprechens oder besser“ (sCR+CR) gemäß IMWG-Kriterien erhoben.

Neben dem Ansprechen auf die Therapie ist auch die Zeit bis zum Ansprechen ein wichtiger zusätzlicher Endpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit von Linvoseltamab. So führt ein rasches Ansprechen zu einer frühen Reduktion der Tumorlast und Verringerung myelombedingter Komplikationen. Die Zeit bis zum Ansprechen (TTR, *Time to Response*) war definiert als die Zeit von der ersten Dosis Studienmedikation bis zu jeglichem Ansprechen. Beide Faktoren – das Ansprechen selbst und die Zeit bis zu dessen Erreichen – spielen eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung, ob die eingeleitete Therapie fortgesetzt werden sollte. Je länger der Zeitraum, in dem das Fortschreiten der Erkrankung verzögert werden kann, desto größer ist der Nutzen für den Patienten. Daher wurde auch die Dauer des Ansprechens (DOR, *Duration of Response*) als Maß für die Beständigkeit des Therapieansprechens erhoben. DOR war definiert als Zeit vom Beginn des jeweiligen Therapieansprechens bis zum Eintreten von PD (gemäß IMWG-Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache.

Patientenrelevanz

Eine „Verbesserung des Gesundheitszustands“ ist gemäß § 3 Abs. 1 und 2 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA patientenrelevant [20]. Zentral für die Beurteilung des Effekts der Linvoseltamab-Behandlung auf den Gesundheitszustand der Patienten war in der Studie LINKER-MM1 die Bewertung des Tumoransprechens.

Ein zentrales Ziel der Myelomtherapie ist gemäß deutscher S3-Leitlinie das Erreichen einer möglichst tiefen Remission und die langfristige Kontrolle der erzielten Remission [22]. Das Therapieansprechen als Maß für den Therapieerfolg und für die Freiheit von Krankheitsanzeichen sowie als Voraussetzung für eine langfristige Freiheit von der mit aktiver Erkrankung verbundenen Krankheitslast ist somit für die Patienten von essenzieller Bedeutung. Die Art und Tiefe des Ansprechens sowie die Dauer des Ansprechens sind wichtige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben der Patienten [23, 24]. So ist insbesondere das Erreichen eines sCR/CR unmittelbar patientenrelevant, da es mit einer signifikant längeren Remissionsphase und damit einem insgesamt besseren Langzeitüberleben der Patienten korreliert [25, 26]. Darüber hinaus bedeutet das Erreichen und langfristige Aufrechterhalten eines sCR/CR für die Patienten eine Reduktion ihrer Tumorlast, die mit einer Linderung der myelombedingten Symptomatik und Verbesserung der Lebensqualität einhergehen kann [27]. Außerdem ist das Ansprechen maßgeblich für die weitere Therapieentscheidung; im vorliegenden Anwendungsgebiet wird ein fehlendes Therapieansprechen als Therapieversagen mit Erfordernis einer Behandlungsumstellung gewertet [22].

Für das stark vorbehandelte Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet von Linvoseltamab ist das Scheitern einer Behandlung ein patientenrelevantes Ereignis von gravierender Bedeutung. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund der sehr begrenzten Verfügbarkeit weiterer wirksamer Therapieoptionen und der äußerst schlechten weiteren Prognose [22, 28].

Zusammengefasst erlauben die in der Studie LINKER-MM1 erhobenen Endpunkte zum Tumoransprechen eine valide Beurteilung sowohl des initialen Therapieansprechens als auch

der Beständigkeit des Ansprechens und somit eine umfassende Bewertung des patienten-relevanten Behandlungserfolgs.

Auswertungen im Dossier

- BOR: Anteil der Patienten mit sCR, CR, VGPR, PR, MR, SD, PD, NE, separat als bestes Ansprechen.
- Raten des BOR
 - ORR: Anteil der Patienten mit sCR, CR, VGPR oder PR als bestes Ansprechen
 - Rate des VGPR oder besser: Anteil der Patienten mit sCR, CR oder VGPR als bestes Ansprechen
 - Rate des CR oder besser: Anteil der Patienten mit sCR oder CR.
- DOR: Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse der Zeit vom Beginn des Ansprechens bis zum Eintritt von PD oder Tod für Patienten mit PR oder besser (Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalysen umfassen neben Anzahl und Anteil der Patienten mit aufgetretenem Ereignis die mediane Dauer bis zum Eintritt eines Ereignisses und den zugehörigen Kaplan-Meier-Plot. Für PFS wird zusätzlich die geschätzte Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit zu festen Zeitpunkten [in 3-Monats-Intervallen] dargestellt).
- TTR: Zeit in Monaten von der ersten Dosis Studienmedikation bis zum PR oder besser für Patienten mit PR oder besser sowie Anteile von Patienten mit PR oder besser in definierten Zeitabschnitten (< 2 Monate, ≥ 2 bis < 4 Monate, ≥ 4 bis < 6 Monate, ≥ 6 Monate).

Für die aufgeführten Auswertungen wird jeweils primär die IRC-Beurteilung des Ansprechens herangezogen. Als Sensitivitätsanalysen werden die Auswertungen zusätzlich auf Basis der in den Studien ebenfalls erhobenen prüfärztlichen Beurteilung des Ansprechens (*Investigator Assessment*; ebenfalls gemäß IMWG-Kriterien) wiederholt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Validität und Operationalisierung

Das progressionsfreie Überleben (PFS; *Progression-Free Survival*) ist ein von Zulassungsbehörden und klinischen Fachgesellschaften allgemein als valide und relevant angesehener Endpunkt in onkologischen Studien [22, 29, 30]. Das PFS ermöglicht belastbare Aussagen über die Wirksamkeit einer Therapie auch bei kürzerer Studiendauer. Spezifisch für das MM wird das PFS auch von der deutschen S3-Leitlinie als wichtiger Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels in klinischen Studien sowie auch im klinischen Alltag gesehen, da das PFS eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung hat [22].

Das PFS wurde in der Studie LINKER-MM1 als weiterer (sekundärer) Endpunkt zur Untersuchung der Wirksamkeit von Linvoseltamab im Hinblick auf eine patientenrelevante

Verbesserung des Gesundheitszustands erhoben. Das PFS war definiert als die Zeit von Therapiebeginn bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Feststellung einer Krankheitsprogression, d. h. PD, beruhte wiederum auf der IRC-Beurteilung des Therapieansprechens gemäß den objektiven und validen IMWG-Kriterien (vgl. Endpunkt Tumoransprechen).

Patientenrelevanz

Wie bereits für den Endpunkt Tumoransprechen beschrieben, ist ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung des r/r MM die Stabilisierung der Erkrankung und das Aufrechterhalten einer möglichst tiefen Remission, um den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patienten zu erhalten [22]. Insbesondere vor dem Hintergrund eines mehrfach vorbehandelten Patientenkollektivs mit sehr begrenzten weiteren Behandlungsoptionen, wie es beim r/r MM vorliegt, ist die durch das PFS abgebildete Dauer der Zeit ohne Auftreten einer Krankheitsprogression unter der aktuellen Therapie für die betroffenen Patienten unmittelbar relevant. Dies gilt insbesondere, da beim r/r MM ein längeres PFS oft mit einer verbesserten Lebensqualität verbunden ist, während das Fortschreiten der Erkrankung und die zunehmende Zahl an Therapielinien einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Lebensqualität haben [27, 31, 32]. Daher ist die frühzeitige Erkennung einer Progression entscheidend für eine patientenzentrierte Therapie [22]. Im Einklang damit werden im klinischen Alltag Patienten, die erfolgreich auf eine anti-Myelom-Therapie angesprochen haben, kontinuierlich überwacht, um ein Rezidiv frühzeitig zu erkennen und die Behandlung vor dem Auftreten klinischer Komplikationen einzuleiten [22]. Zudem birgt ein Rezidiv oder die Progression der Erkrankung bzw. die Angst davor eine hohe psychosoziale Belastung für die Patienten [33]. Folglich ist das PFS ein Endpunkt mit hoher Relevanz für die mentale Gesundheit von Patienten mit r/r MM.

Dementsprechend werden im vorliegenden Dossier Auswertungen des PFS zur Bewertung der direkt patientenrelevanten Zeit ohne Krankheitsprogression dargestellt.

Auswertungen im Dossier

- Dauer des PFS: Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse der Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Eintritt von PD oder Tod (Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalysen umfassen neben Anzahl und Anteil der Patienten mit aufgetretenem Ereignis die mediane Dauer bis zum Eintritt eines Ereignisses und den zugehörigen Kaplan-Meier-Plot. Für PFS wird zusätzlich die geschätzte Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit zu festen Zeitpunkten [in 3-Monats-Intervallen] dargestellt).

Für die primäre Auswertung des PFS wird die IRC-Beurteilung des Ansprechens herangezogen. Als Sensitivitätsanalyse wird die Auswertung zusätzlich auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung des Ansprechens wiederholt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

MRD-Negativität

Validität und Operationalisierung

Der Endpunkt der MRD-Negativität beschreibt die Abwesenheit einer minimalen Resterkrankung (MRD, *Minimal Residual Disease*). MRD-Negativität deutet darauf hin, dass

die Myelomzellen durch die Behandlung vollständig eliminiert wurden, was auf ein besonders gutes Therapieansprechen hinweist. Entsprechend wird MRD-Negativität bei den Zulassungsbehörden als prognostisch bedeutsamer Surrogatendpunkt für das OS und das PFS bei Patienten mit MM diskutiert [34, 35]. Laut den Empfehlungen der IMWG kann der MRD-Status entweder durch Durchflusszytometrie oder mittels *Next-Generation-Sequencing* (NGS) bestimmt werden [21]. Neben diesen molekularen Methoden sollte zur Erkennung residualer Plasmazellherde auch eine bildgebende Diagnostik, wie die PET/CT, als Teil der MRD-Bestimmung eingesetzt werden [21]. Die deutsche S3-Leitlinie orientiert sich an den international anerkannten IMWG-Kriterien und empfiehlt die Bestimmung des MRD-Status durch molekulare Verfahren an Knochenmarkaspiraten sowie die Ergänzung durch bildgebende Verfahren im Rahmen klinischer Studien [22].

In der Studie LINKER-MM1 wurde die MRD-Negativitätsrate als der Anteil von Patienten definiert, die sowohl ein sCR/CR als auch eine MRD-Negativität gemäß den IMWG-Kriterien erreicht hatten. MRD-Negativität wird definiert als das Fehlen nachweisbarer Tumorzellen bei einer Nachweisgrenze von 10^{-5} (d. h. eine Tumorzelle unter 100.000 normalen Zellen). Der MRD-Status wurde zum Zeitpunkt des dokumentierten sCR/CR mittels clonoSEQ-Assay oder Euroflow-Assay bestimmt.

Patientenrelevanz

MRD beschreibt das Vorhandensein persistierender klonaler Plasmazellen, was bei der Mehrheit der Patienten häufig mit einer eingeschränkten Dauer der Remission assoziiert ist. Diese persistierenden Tumorzellen sind ein wesentlicher Prädiktor für eine frühzeitige Krankheitsprogression, die Entwicklung von Therapieresistenzen und ein rezidivierendes Krankheitsbild, das eine erneute Behandlung erforderlich macht. Diese erneuten Therapiezyklen stellen eine erhebliche Belastung für das Immunsystem und die Lebensqualität der Patienten dar [32]. Für das Kollektiv mehrfach vorbehandelter Patienten mit r/r MM ist das Erreichen einer MRD-Negativität daher von zentraler Bedeutung, da die kumulative Toxizität und die zunehmende Anzahl an vorangegangenen Therapielinien signifikant das Überleben und die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen [27, 31, 32]. Im Einklang damit betont die deutsche S3-Leitlinie den hohen prognostischen Wert des MRD-Status für das Rezidivrisiko und die Langzeitprognose [22].

Im Vergleich zu Patienten mit MRD-Positivität ist das Erreichen einer MRD-Negativität stark korreliert mit einem signifikant verlängerten PFS und einer Verlängerung des OS, wie aus klinischen Studien und Meta-Analysen hervorgeht [36]. Diese Daten zeigen zudem, dass eine MRD-Negativität eng mit einer Verbesserung klinischer Endpunkte wie dem Therapieansprechen, der Reduktion von Residualkrankheit und einer Optimierung der Lebensqualität verknüpft ist [37]. Es kann angenommen werden, dass das Erreichen einer MRD-Negativität zukünftig verstärkt Einfluss auf das therapeutische Vorgehen, die Dauer, Intensität und Länge der Therapie haben wird [22].

Auswertungen im Dossier

- MRD-Status für Patienten mit $\geq$ CR unter der Therapie mit Linvoseltamab, ermittelt mittels clonoSEQ-Assay und/oder Euroflow-Assay: Anteile der Patienten mit negativem MRD-Status und positivem MRD-Status.

Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS*Validität und Operationalisierung*

Die EQ-5D-3L VAS ist ein etabliertes, patientenberichtetes Instrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes, das auch im vorliegenden Anwendungsgebiet des r/r MM bereits mehrfach in Nutzenbewertungsverfahren als valider und patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt wurde [38-40].

Das EQ-5D-3L-Instrument basiert auf einem beschreibenden System, das fünf Dimensionen umfasst: Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden sowie Angst/Depression. Jede dieser Dimensionen hat drei Stufen: keine gesundheitlichen Probleme, mäßige gesundheitliche Probleme und extreme gesundheitliche Probleme. Eine Dimension ohne Probleme wird als Stufe 1 bezeichnet, während eine Dimension mit extremen Problemen als Stufe 3 gilt. Zudem enthält der EQ-5D-3L einen VAS-Score (visuelle Analogskala). Dieser Wert repräsentiert die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands der Befragten auf einer vertikalen Skala mit zwei Endpunkten: 0 steht für den „schlechtesten vorstellbaren“ Gesundheitszustand und 100 für den „besten vorstellbaren“ Gesundheitszustand.

In der Studie LINKER-MM1 waren Auswertungen im Verlauf der Behandlung mit klinisch relevant verbessertem/stabilem/verschlechtertem Gesundheitszustand gemäß VAS-Wert im Vergleich zu Baseline präspezifiziert. Hierzu wurde eine klinische Relevanzschwelle (MID; *Minimal Important Difference*) von ± 12 Punkten ausschließlich für die EQ-5D-3L VAS-Werte prädefiniert (basierend auf in der Literatur vorgeschlagenen Werten [41]). Auf Basis dieser MID waren zusätzlich Analysen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands vorgesehen.

Patientenrelevanz

Das MM geht für die Betroffenen mit einem insgesamt stark verschlechterten Gesundheitszustand einher. Insbesondere für die stark vorthapierten Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung im Anwendungsbiet von Linvoseltamab ist eine Bewertung des Therapieeffekts auf die Veränderung des von den von den Patienten selbst berichteten allgemeinen Gesundheitszustands von großer Bedeutung und unmittelbar patientenrelevant. Eine durch die Behandlung erreichte Verbesserung des Gesundheitszustands ist gemäß § 3 Abs. 1 und 2 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA grundsätzlich patientenrelevant [20]. Somit stellt die Erhebung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D-3L VAS einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da sie die für die Patienten spürbaren Auswirkungen der Erkrankung sowie der Therapie direkt abbilden.

Auswertungen im Dossier

- Veränderung des Gesundheitszustands im Studienverlauf:
 - Mittlere Veränderung des VAS-Scores von Baseline anhand einer Analyse *Mixed Model for Repeated Measures*-(MMRM-)Analyse; inkl. grafischer Verlaufsbeobachtung.
 - Mittlere Veränderung des VAS-Scores von Baseline im MMRM zu jedem Erhebungszeitpunkt (ergänzend in Anhang 4-G dargestellt).
 - Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit gegenüber dem Baselinewert verbessertem/stabilem/verschlechtertem VAS-Score (ergänzend in Anhang 4-G dargestellt).
- Ereigniszeitanalyse zur dauerhaften Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands: Zeit bis zur dauerhaft klinisch relevanten Verschlechterung des EQ-5D-3L VAS-Scores.

Patientenberichtete Symptomatik und myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20*Validität und Operationalisierung*

Der *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module* (EORTC QLQ-C30) ist ein etablierter und validierter Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patienten mit onkologischen Erkrankungen und wird regelhaft in klinischen Studien verwendet, um die Symptomatik und Lebensqualität von Patienten mit r/r MM zu bewerten [42, 43]. Das myelomspezifische Zusatzmodul EORTC QLQ-MY20 wurde als Ergänzung zum EORTC QLQ-C30-Fragebogen konzipiert und validiert [44]. Es handelt sich um ein umfassendes, in mehrere Sprachen übersetztes und in vielen Ländern verwendetes Instrument zur Bewertung der Symptomatik und Lebensqualität von Patienten mit MM [45].

Sowohl der EORTC QLQ-C30-Fragebogen als auch der EORTC QLQ-MY20-Fragebogen wurden vom G-BA und IQWiG bereits mehrfach in Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet des r/r MM als patientenrelevant anerkannt [46-48].

Der generische EORTC QLQ-C30-Fragebogen umfasst 15 Skalen mit insgesamt 30 Items, unterteilt in 3 Symptomskalen mit mehreren Items (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz), 6 Symptomskalen mit nur einem Item (Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Obstipation, Insomnie und finanzielle Schwierigkeiten), 5 Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und kognitive Funktion) und eine Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität [49].

Das myelomspezifische Zusatzmodul EORTC QLQ-MY20 umfasst 4 Skalen mit insgesamt 19 Items, unterteilt in die Symptomskalen Krankheitssymptome (DS; 6 Items) und Nebenwirkungen der Behandlung (SE; 10 Items) sowie die Funktionsskalen Zukunftsperspektive (FP; 3 Items) und Körperwahrnehmung (BI; ein Item) [44].

In der Studie LINKER-MM1 wurde die Symptomatik anhand der Symptomskalen der EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-MY20-Fragebögen erhoben. Für jedes Item erfolgte die Bewertung durch den Patienten selbst auf einer 4-Punkte-Likert-Skala. Für jede Skala wird zunächst ein Wert auf Basis des Mittelwerts der zugehörigen Items gebildet, und dieser anschließend zu einem Skalen-Score (Wertebereich 0–100) transformiert, wobei höhere Werte in den Symptomskalen einem schlechteren Gesundheitszustand des Patienten entsprechen [49].

Es waren Auswertungen der Veränderung (klinisch relevant verbessert/stabil/verschlechtert) der EORTC QLQ-C30-Scores und EORTC QLQ-MY20-Scores im Verlauf der Behandlung präspezifiziert.

Hierzu war für den EORTC QLQ-C30 eine MID von ± 10 Punkten prädefiniert (auf Basis von in der internationalen Literatur veröffentlichten Werten [50] sowie auf Basis von MIDs, die für Patienten mit MM berichtet wurden und eine Veränderung von 6–17 Punkten als relevant einstufen [51]). Der Schwellenwert von ± 10 Punkten steht im Einklang mit den Anforderungen des G-BA und wurde bereits in vorherigen Verfahren zum MM akzeptiert [46–48]. Auf Basis dieser MID waren zusätzlich Analysen der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik in den EORTC QLQ-C30-Skalen allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität, körperliche Funktion, Fatigue und Schmerz vorgesehen. Für den EORTC QLQ-MY20-Fragebogen war für jede Skala eine individuelle MID prädefiniert (auf Basis von in der internationalen Literatur veröffentlichten Werten, erhoben für Myelom-Patienten [52]). Auf Basis dieser MIDs waren zusätzlich Analysen der Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik in den EORTC QLQ-MY20-Skalen Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung vorgesehen.

Patientenrelevanz

Das MM geht für die Betroffenen mit einer belastenden und zum Teil schweren Symptomatik einher. Insbesondere für die stark vorthapierten Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium im Anwendungsgebiet von Linvoseltamab ist die durch die Patienten selbst bewertete Veränderung krankheitsassoziierter Symptome von großer Bedeutung und unmittelbar patientenrelevant. Eine durch die Behandlung erreichte Verbesserung des Gesundheitszustands ist gemäß § 3 Abs. 1 und 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA grundsätzlich patientenrelevant [20]. Somit stellt die Erhebung krankheitsbedingter Symptome anhand der EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-MY20-Fragebögen einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da sie die für die Patienten spürbaren Auswirkungen der Erkrankung sowie der Therapie direkt abbilden.

Auswertungen im Dossier

- Veränderung der Symptomatik und myelomspezifischen Symptomatik im Studienverlauf:
 - Mittlere Veränderung EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-MY20-Gesamtscores in den Symptomskalen von Baseline anhand einer MMRM-Analyse; inkl. grafischer Verlaufsbeobachtung.

- Mittlere Veränderung der EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-MY20-Scores in den Symptomskalen von Baseline im MMRM zu jedem Erhebungszeitpunkt (ergänzend in Anhang 4-G dargestellt).
- Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit gegenüber dem Baselinewert verbesserten/stabilen/verschlechterten EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-MY20-Scores in den Symptomskalen (ergänzend in Anhang 4-G dargestellt).
- Ereigniszeitanalyse zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik und myelomspezifischen Symptomatik: Zeit bis zur dauerhaft klinisch relevanten Verschlechterung der EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-MY20-Scores in den Symptomskalen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Patientenberichtete Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20

Validität und Operationalisierung

Die Beschreibung des Aufbaus und der Validität der Fragebögen erfolgte bereits unter dem Endpunkt patientenberichtete Symptomatik. Ebenso wurden dort die für die Nutzenbewertung relevanten Operationalisierungen zusammengefasst.

In der Studie LINKER-MM1 wurden die gesundheitsbezogene und krankheitsspezifische Lebensqualität anhand der Funktionsskalen der EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-MY20-Fragebögen erhoben. Für jedes Item erfolgte die Bewertung durch den Patienten selbst auf einer 4-Punkte-Likert-Skala. Für jede Skala wird zunächst ein Wert auf Basis des Mittelwerts der zugehörigen Items gebildet, und dieser anschließend zu einem Skalen-Score (Wertebereich 0–100) transformiert, wobei höhere Werte in den Funktionsskalen einer besseren Lebensqualität des Patienten entsprechen [49].

Patientenrelevanz

Das MM geht für die Betroffenen mit bedeutsamen Beeinträchtigungen der Lebensqualität einher. Insbesondere für die stark vorthapierten Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung im Anwendungsgebiet von Linvoseltamab ist eine Bewertung des Therapieeffekts auf die Veränderung der von den Patienten selbst berichteten Lebensqualität von großer Bedeutung und unmittelbar patientenrelevant. Ein positiver Behandlungseffekt auf die Lebensqualität ist gemäß § 3 Abs. 1 und 2 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA grundsätzlich patientenrelevant [20]. Somit stellt die Erhebung der gesundheitsbezogenen und krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-MY20-Fragebögen einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da sie die für die Patienten spürbaren Auswirkungen der Erkrankung sowie der Therapie direkt abbilden.

Auswertungen im Dossier:

- Veränderung der Lebensqualität und myelomspezifischen Lebensqualität im Studienverlauf:

- Mittlere Veränderung der EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-MY20-Gesamtscores in den Funktionsskalen von Baseline anhand einer MMRM-Analyse; inkl. grafischer Verlaufsbeobachtung.
- Mittlere Veränderung der EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-MY20-Scores in den Funktionsskalen von Baseline im MMRM zu jedem Erhebungszeitpunkt (ergänzend in Anhang 4-G dargestellt).
- Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit gegenüber dem Baselinewert verbesserten/stabilen/verschlechterten EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-MY20-Scores in den Funktionsskalen (ergänzend in Anhang 4-G dargestellt).
- Ereigniszeitanalyse zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität und myelomspezifischen Lebensqualität: Zeit bis zur dauerhaft klinisch relevanten Verschlechterung der EORTC QLQ-C30-Scores und EORTC QLQ-MY20-Scores in den Funktionsskalen.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Validität und Operationalisierung

Es wurden alle unerwünschten Nebenwirkungen ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und bis zu 90 Tage nach der letzten Gabe Studienmedikation oder dem Beginn einer neuen Myelom-Therapie (je nachdem, welcher Zeitraum kürzer war) erfasst, unabhängig davon, ob sie im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen oder nicht. Vor Beginn der Studienmedikation wurden lediglich schwerwiegende UE (SUE) sowie nicht schwerwiegende UE, die im Zusammenhang mit einer protokollbedingten Intervention (z. B. unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einem invasiven Verfahren wie einer Biopsie) im UE-CRF protokolliert. SUE und andere besorgniserregende Nebenwirkungen, die gemäß dem Prüfarzt im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen könnten, wurden auch über einen Zeitraum von 90 Tagen bzw. dem Beginn einer neuen Myelom-Therapie hinaus erfasst.

Die Kodierung der UE in der Studie erfolgte anhand des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 26.0, Version 26,1 und Version 27). Die Kategorisierung nach Schweregrad folgte den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE; Version 5.0) des *National Cancer Institute* (NCI), mit Ausnahme von Ereignissen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS; *Cytokine Release Syndrome*), die gemäß den Kriterien von Lee *et al.* kategorisiert wurden [53].

Im vorliegenden Dossier werden Auswertungen von UE, SUE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie von Therapieabbrüchen aufgrund von UE dargestellt. Die Darstellung erfolgt sowohl in Form von Gesamtraten als auch, für häufige Ereignisse, aufgeteilt nach Systemorganklasse (SOC, *System Organ Class*) und bevorzugtem Begriff (PT, *Preferred Term*) gemäß MedDRA.

Darüber hinaus werden gesonderte Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen von spezifischem Interesse (UESI) betrachtet. Als UESI wurden in der LINKER-MM1 die folgenden Ereignisse betrachtet:

- CRS und Infusionsbedingte Reaktionen (IRR, *Infusion Related Reactions*): CRS und IRR, deren klinische Manifestationen häufig nicht von einem CRS unterscheidbar sind, wurden als UESI berücksichtigt, da der Wirkmechanismus von T-Zell-rekrutierenden Therapien wie Linvoseltamab eine unphysiologische T-Zell-Aktivierung mit Freisetzung von Zytokinen einschließt [53].
- Neurotoxizität, einschließlich des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS; *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*): Im Zusammenhang mit verschiedenen T-Zell-aktivierenden Therapien wurde Neurotoxizität beobachtet, darunter ICANS, welches möglicherweise auch mit der Freisetzung von Zytokinen in Verbindung steht und in der Vergangenheit nicht als eigenständiges Syndrom, sondern als Teil von CRS betrachtet wurde [53, 54].
- Infektionen: Infektionen treten bei Patienten mit r/r MM häufig auf [55]. Zu dem krankheitsbedingten Infektionsrisiko bei den Betroffenen kommen die Auswirkungen früherer B-Zell-depletierender und anderer zytotoxischer Vortherapien mit teilweise langanhaltender immunsuppressiver Wirkung, von denen viele ein erhebliches Infektionsrisiko bergen. Zudem kann aufgrund des Wirkmechanismus von Linvoseltamab die Behandlung zu einer ausgeprägten Hypogammaglobulinämie führen, wodurch sich das Infektionsrisiko weiter erhöht.
- Tumorlysesyndrom (TLS): Ein Tumorlysesyndrom, verursacht durch die Freisetzung einer großen Menge intrazellulärer Metabolite aus lysierten malignen Zellen, kann infolge der Einleitung einer zytotoxischen Therapie auftreten und wurde daher auch für Linvoseltamab als UESI berücksichtigt.

Patientenrelevanz

Nebenwirkungen spiegeln die Verträglichkeit und Sicherheit einer Therapie wider und sind nach § 3 Abs. 1 und 2 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ein patientenrelevanter Therapieaspekt [20]. Die Bewertung der Sicherheit von Linvoseltamab hinsichtlich Nebenwirkungen und Verträglichkeit wird im vorliegenden Dossier auf Basis der unerwünschten Ereignisse (UE) vorgenommen, die in der Studie LINKER-MM1 in zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation auftraten.

Auswertungen im Dossier

- Jegliche UE
- SUE
- Schwere UE
- Zum Therapieabbruch führende UE
- UE mit Todesfolge
- UESI

- Analysen nach SOC und PT für häufige UE, häufige SUE, häufige schwere UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE mit Todesfolge

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung¹² erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹³ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{14, 12} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse

¹² Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

¹³ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹⁴ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

In der systematischen Recherche nach RCT mit Linvoseltamab wurden keine Studien im Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2). In der systematischen Recherche nach weiteren Untersuchungen wurde die zulassungsbegründende Studie LINKER-MM1 identifiziert und eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1).

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Untersuchung der Wirksamkeit von Linvoseltamab in der zulassungsbegründenden Studie LINKER-MM1 beruht zentral auf der Beurteilung des Tumoransprechens auf Basis der IMWG-Kriterien (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2). Hierbei erfolgte die Beurteilung jeweils primär auf Basis des IRC; zusätzlich waren gemäß Studienprotokoll bzw. statistischem Analyseplan (SAP) jeweils Auswertungen auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung des Ansprechens als sekundäre oder supportive Analysen vorgesehen. Für den primären Endpunkt der Phase 2 (ORR) war eine zusätzliche Beurteilung des Ansprechens durch das IRC als Sensitivitätsanalyse vorgesehen., die lediglich auf Labordaten ohne Bildgebung basierte. Diese Sensitivitätsanalyse sowie die Auswertungen auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung werden im vorliegenden Dossier als Sensitivitätsanalysen in Anhang 4-G dargestellt.

Auf die Darstellung weiterer, explorativer Sensitivitätsanalysen wird vor dem Hintergrund des einarmigen Studiendesigns mit rein deskriptiver Statistik ohne formale Hypothesentestung verzichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In der eingeschlossenen Studie LINKER-MM1 war gemäß SAP für den primären Endpunkt der Phase 2 (ORR) eine Reihe von deskriptiven Subgruppenanalysen nach verschiedenen

demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika präspezifiziert (siehe unten). Neben den präspezifizierten Subgruppenanalysen wurden für den Studienbericht und im Rahmen des Zulassungsprozesses weitere Subgruppenanalysen für zusätzliche Charakteristika mit möglicher medizinischer Relevanz durchgeführt. Teilweise auch für den Endpunkt Sicherheit. Um auf Basis der bestverfügbaren Evidenz eine differenzierte Beurteilung der Wirksamkeit von Linvoseltamab in der vorliegenden heterogenen, stark vorbehandelten Patientenpopulation zu ermöglichen, wurden diese verfügbaren Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier dargestellt.

Auf die Durchführung darüberhinausgehender *post-hoc*-Analysen wurde vor dem Hintergrund des einarmigen Studiendesigns mit rein deskriptiver Statistik ohne formale Hypothesentestung verzichtet.

Für folgende präspezifizierte Merkmale werden Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier dargestellt:

- Altersgruppe 1: < 65 vs. ≥ 65 vs. 65–< 75 vs. ≥ 75 Jahre
- Altersgruppe 2: < 65 vs. ≥ 65–< 75 vs. ≥ 75–< 85 vs. ≥ 85 Jahre
- Geschlecht: männlich vs. weiblich
- Abstammung 1: weiß vs. nicht-weiß
- Abstammung 2: schwarz/afroamerikanisch vs. nicht-schwarz/afroamerikanisch
- ECOG-Status zu Baseline: 0 vs. 1 vs. 2
- Zytogenetisches Risiko: hoch vs. standard vs. fehlend
- R-ISS-Stadium gemäß CRF: I vs. II vs. III vs. fehlend
- ISS-Stadium: I vs. II vs. III vs. fehlend
- Extramedulläres Plasmozytom zu Baseline: mit vs. ohne
- Exposition gegenüber vorherigen Therapien: dreifach exponiert vs. vierfach exponiert vs. fünffach exponiert
- Refraktär gegenüber der letzten Therapielinie: ja vs. nein
- Refraktär gegenüber vorherigen Therapielinien: dreifach refraktär vs. vierfach refraktär vs. fünffach refraktär vs. < dreifach refraktär oder fehlend
- Plasmozytose des Knochenmarks Kategorie 1: Patienten ohne Plasmazellen im Knochenmark vs. > 0–< 50 % vs. ≥ 50 % vs. fehlend

- Plasmozytose des Knochenmarks Kategorie 2: Patienten ohne Plasmazellen im Knochenmark vs. $> 0 - < 30\%$ vs. $\geq 30\% - < 60\%$ vs. $\geq 60\%$ vs. fehlend
- BCMA-Spiegel in der Knochenmarksbiopsie (zytoplasmatischer H-Score): $< 162,5$ (Median) vs. $\geq 162,5$ (Median) vs. fehlend
- BCMA-Spiegel in der Knochenmarksbiopsie (membraner H-Score): $< 49,5$ (Median) vs. $\geq 49,5$ (Median) vs. fehlend
- BCMA im Serum (sBCMA) zu Baseline: < 400 ng/mL vs. ≥ 400 ng/mL vs. fehlend
- M-Protein im Serum zu Baseline: $< 1,3700$ g/dL (Median) vs. $\geq 1,3700$ g/dL (Median) vs. fehlend
- M-Protein im Urin zu Baseline: $< 21,700$ mg/Tag (Median) vs. $\geq 21,700$ mg/Tag (Median) vs. fehlend
- Involvierte Leichtketten zu Baseline: $< 540,000$ mg/L (Median) vs. $\geq 540,000$ mg/L (Median) vs. fehlend
- Vorherige autologe Stammzelltransplantation: ja vs. nein
- Zeit seit der MM-Diagnose: $< 69,7$ Monate (Median) vs. $\geq 69,7$ Monate (Median)

Für folgende Merkmale werden zusätzliche Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier dargestellt:

- MM-Subtyp: Immunglobulin A vs. Immunglobulin G vs. sonstiges Schwereketten Myelom vs. Leichtketten Myelom
- LDH-Level: hoch (über ULN) vs. niedrig (unter ULN) vs. fehlend
- Plasmozytom (extramedullär und medullär) zu Baseline: mit vs. ohne
- Paramedulläres Plasmozytom zu Baseline: mit vs. ohne
- Immunglobulin A zu Baseline für Patienten mit IgA: $< 1525,0$ mg/dL (Median) vs. $\geq 1525,0$ mg/dL (Median) vs. fehlend
- Immunglobulin A zu Baseline: < 400 mg/dL vs. ≥ 400 mg/dL vs. fehlend
- Involvierte Kappa-Ketten zu Baseline: $< 491,370$ mg/L (Median) vs. $\geq 491,370$ mg/L (Median) vs. fehlend
- Involvierte Lambda-Ketten zu Baseline: $< 598,625$ mg/L (Median) vs. $\geq 598,625$ mg/L (Median) vs. fehlend

- Gesamt Kappa/Lambda-Verhältnis zu Baseline: $< 103,01$ (Median) vs. $\geq 103,01$ (Median) vs. fehlend
- Kreatinin-Clearance gemäß CKD-Kriterien zu Baseline: $< 73,148$ mL/min (Median) vs. $\geq 73,148$ mL/min (Median)
- Frühere Behandlung mit Belantamab: ja vs. nein
- Zytogenetische Aberration (t(4;14)-Translokation): ja vs. nein
- Zytogenetische Aberration (t(14;16)-Translokation): ja vs. nein
- Zytogenetische Aberration (17p-Deletion): ja vs. nein
- Anzahl vorheriger Therapielinien Kategorie 1: < 4 vs. ≥ 4
- Anzahl vorheriger Therapielinien Kategorie 2: < 5 (Median) vs. ≥ 5 (Median)

Für folgende Merkmale werden zusätzliche Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier für den Endpunkt Sicherheit dargestellt:

- Alter: < 65 vs. 65–74 vs. < 75 vs. ≥ 75 vs. 75–84 vs. ≥ 85 Jahre
- Geschlecht: männlich vs. weiblich
- Ethnie: nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch vs. hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht berichtet
- Abstammung: weiß vs. schwarz/afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere vs. nicht berichtet
- Land: Belgien vs. Deutschland vs. Spanien vs. Südkorea vs. USA

Weitere Details zur Methodik sowie die Ergebnisse der oben genannten Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.2 dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁵. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁶ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁷ und Rücker (2012)¹⁸ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁹.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{20, 21, 22}.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

¹⁵ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹⁶ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁷ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁸ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Die Zulassung von Linvoseltamab beruht auf den Ergebnissen der einarmigen Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 [1]. Um die Ergebnisse der Studie LINKER-MM1 im Kontext der Nutzenbewertung einzuordnen, wurden in Abschnitt 4.3.2.3.3 ergänzend Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich gegenüber konventionellen *Real-World*-Standardtherapien (RW-SOC, *Real-World Standard of Care*) im Anwendungsgebiet von Linvoseltamab als Zusatzanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, Tumorausprechen und progressionsfreies Überleben dargestellt.

Darüber hinaus wurden von Regeneron indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator gegenüber den bispezifischen Antikörpern Teclistamab, Talquetamab und Elranatamab gerechnet. Die Ergebnisse dieser *Matching Adjusted Indirect Treatment Comparison* (MAIC), ermöglichen die Einordnung der Wirksamkeit von Linvoseltamab gegenüber diesen erst kürzlich im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapieoptionen.

Im Folgenden werden die indirekten Vergleiche in Kürze dargestellt. Auf eine ausführliche Darstellung im Dossier wurde bewusst verzichtet, da die zugrunde liegende Methodik

¹⁹ Schöttker B, Lüthmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

²⁰ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

²¹ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

²² Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Limitationen aufweist und daher nicht als Grundlage für die Ableitung eines Zusatznutzens von Linvoseltamab herangezogen werden konnte.

Indirekter Vergleich von Linvoseltamab gegenüber RW-SOC-Therapien

Der indirekte Vergleich von Linvoseltamab gegenüber RW-SOC-Therapien ist ein nicht-randomisierter Vergleich auf Basis patientenindividueller Daten. Als Datenquellen wurden patientenindividuelle Daten aus Phase 2, Kohorte 2 der einarmigen Studie LINKER-MM1 sowie versorgungsnahe *Real-World*-Daten (RWD) herangezogen, die im Rahmen der nicht-interventionellen, einarmigen Studie R5458-ONC-21101 erhoben wurden. Die Studie R5458-ONC-21101 war eine globale, nicht-interventionelle, retrospektive Kohortenstudie. Der Studienzeitraum erstreckte sich vom 16. November 2015 bis zum 30. Juni 2022.

Die primäre Datenquelle der RWD waren internationale Studienzentren der IMWG in Zusammenarbeit mit der *International Myeloma Foundation* (IMF), als sekundäre Datenquellen wurden elektronische Gesundheitsakten der US-amerikanischen Datenbanken COTA und *Guardian Research Network* (GRN) genutzt. Im vorliegenden Dossier beschränkt sich die Darstellung der Zusatzanalysen auf den indirekten Vergleich gegenüber den RWD der IMF-IMWG-Studienzentren, da diese Ergebnisse aus Sicht von Regeneron am besten auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Die IMF-IMWG-Zentren erfassen eine Vielzahl relevanter Daten, darunter demografische und klinische Patienteninformationen, ärztliche Unterlagen sowie Laborbefunde. Für die Studie R5458-ONC-21101 wurden Daten von Patienten aus den USA, Europa und Asien über eine retrospektive Auswertung der Krankenakten erhoben. Diese basierte auf einem elektronischen Erhebungsbogen (eCRF), der von den teilnehmenden IMF-IMWG-Zentren ausgefüllt wurde. Dieser Ansatz erlaubt es vollständige Datensätze in ausreichender Qualität für die vergleichenden Analysen zu extrahieren. Die finale Version des eCRF wurde am 26. Mai 2023 verabschiedet, die Erfassung des ersten Patienten erfolgte am 22. Juni 2023, und die Datenbank wurde am 12. September 2024 geschlossen.

Aus den IMF-IMWG-Daten wurde eine Benchmark-Kohorte gebildet, die Patienten mit r/r MM einschloss, die zwischen dem 16. November 2015 und dem 31. Dezember 2021 eine geeignete SOC-Therapielinie begonnen hatten und die bereits mindestens 3 Therapielinien abgeschlossen hatten. Die eingesetzten Therapien bilden den damaligen Therapiestand im Anwendungsgebiet des r/r MM ab und die am häufigsten eingesetzten RW-SOC-Therapieregime im Rahmen der Studie sind in Tabelle 4-8 zusammengefasst. Patienten mussten bereits mit den 3 etablierten Wirkstoffklassen PI, IMiD und Anti-CD38-mAb behandelt worden sein oder ihre Erkrankung musste dreifach refraktär gegenüber diesen Substanzklassen sein. Jeder Patient der Benchmark-Kohorte konnte mehrere für die Studie qualifizierende Therapielinien beitragen, d. h. die Anzahl der qualifizierenden Therapielinien in der Benchmark-Kohorte war höher als die Anzahl der eingeschlossenen Patienten. Gleichzeitig mussten Patienten gemäß dem statistischen Analyseplan der Studie R5458-ONC-21101 für den Einschluss in die Studienkohorte die Ein- und Ausschlusskriterien der Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 erfüllen [56]. Für einige Kriterien lagen in den RW-Daten keine Angaben vor, sodass

hier vergleichbare Informationen herangezogen wurden. Aus der Benchmark-Kohorte wurde eine Analyse-Kohorte gebildet, indem eine geeignete Therapielinie pro Patient mittels gewichteter Zufallsstichprobe ausgewählt wurde. Die Analyse-Kohorte wurde als externe Kontrollkohorte für die vergleichenden Analysen gegenüber der Studie LINKER-MM1 herangezogen.

Etablierung der Benchmark-Kohorte

Die Benchmark-Kohorte wurde hinsichtlich der Merkmale (i) Anzahl vorheriger Therapielinien und (ii) Dreifach-Refraktäritätsstatus (d. h. Anteil der Patienten mit dreifach refraktärer Erkrankung im Vergleich zu dreifach exponierten Patienten mit mindestens 3 vorherigen Therapielinien) an die Studienpopulation in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 angeglichen. Um eine entsprechende Strukturgleichheit zwischen den Analysepopulationen zu erreichen, wurde eine stabilisierte inverse Wahrscheinlichkeitsgewichtung (IPTW, *Inverse-Probability of Treatment Weighting*) verwendet, wobei Gewichte > 4 trunkiert wurden, um extreme Werte zu begrenzen und Verzerrungen zu vermeiden. Die Gewichte wurden so abgeleitet, dass sie auf den durchschnittlichen Behandlungseffekt in der behandelten Population (ATT, *Average Treatment Effect on the Treated*) abzielten.

Es wurden *Propensity-Scores* (PS) aus einem *Propensity-Score*-Modell (PS-Modell) abgeleitet, das unter Verwendung einer Binomialverteilung und einer Logit-Verknüpfungsfunktion angepasst wurde. Dieses Modell wurde auf einen kombinierten Datensatz angepasst, der sowohl die Patienten aus der Studie LINKER-MM1 als auch alle geeigneten Therapielinien der Benchmark-Kohorte umfasste. Als abhängige Variable diente eine Indikatorfunktion, die angibt, ob ein Patient bzw. eine geeignete Therapielinie der Studie LINKER-MM1 oder der Benchmark-Kohorte zuzuordnen war. Als Kovariaten wurden eine kategoriale (zusammengefasste) Anzahl vorheriger Behandlungslinien sowie der Dreifach-Refraktäritätsstatus berücksichtigt. Nach Ableitung der Gewichte wurde geprüft, ob eine ausreichende Balanciertheit zwischen den Analysepopulationen erzielt werden konnte.

Der Anteil von Patienten mit dreifach refraktärer Erkrankung (im Vergleich zum Anteil von dreifach exponierten Patienten) war in der Linvoseltamab-Kohorte geringfügig niedriger als in der ungewichteten Benchmark-Kohorte (81,0 % vs. 84,8 %; aSMD = 0,102). Im Durchschnitt war die mittlere Anzahl vorangegangener Therapielinien in beiden Kohorten vergleichbar: 5,0 (SD: 2,0) in der Linvoseltamab-Kohorte gegenüber 4,8 (SD: 2,6) in der ungewichteten Benchmark-Kohorte (aSMD = 0,096) [57].

Nach IPTW-Gewichtung zeigten sich hinsichtlich beider Merkmale – Dreifach-Refraktäritätsstatus (als dichotome Variable: Dreifach-Refraktäritätsstatus vs. dreifach exponiert) und Anzahl vorheriger Therapielinien (als kontinuierliche Variable) – vergleichbare Verteilungen in der Linvoseltamab-Kohorte und der gewichteten Benchmark-Kohorte. Für beide Variablen lag die absolute standardisierte Mittelwertdifferenz (aSMD) unter dem Schwellenwert von 0,10, was auf eine gute Balance zwischen den Kohorten hinweist [57].

Die Verteilung der Baselinecharakteristika war vor und nach der IPTW-Gewichtung insgesamt vergleichbar. In der gewichteten Benchmark-Kohorte betrug das mittlere Alter 67,1 Jahre (SD:

9,1 Jahre). Die Mehrheit der Patienten war männlich (52,5 %) und weiß (79,0 %). Bezüglich des Allgemeinzustands (ECOG-Performance-Status) wiesen 34,1 % einen Wert von 0 und 63,1 % einen Wert von 1 auf; bei 2,8 % lag innerhalb von 60 Tagen vor dem Indexdatum keine entsprechende Angabe vor. Zytogenetische Risikodaten fehlten zum Indexzeitpunkt bei nahezu der Hälfte der Patienten (49,8 %). Wenn diese Daten vorlagen, wurde deutlich häufiger ein Standardrisiko (45,0 %) als ein Hochrisiko (5,1 %) dokumentiert. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Beginn der aktuellen Behandlung betrug nach der Gewichtung 6,6 Jahre (SD: 4,0 Jahre) [57].

Etablierung der Analyse-Kohorte

Die Analyse-Kohorte wurde gemäß dem im SAP präspezifizierten Verfahren für die IMF-IMWG-RW-Daten gebildet. Dafür wurde aus der Benchmark-Kohorte für jeden Patienten genau eine geeignete Therapielinie mittels gewichteter Zufallsstichprobe (basierend auf den mittels IPTW abgeleiteten Gewichten der Benchmark-Kohorte) ausgewählt wurde. Wie in Abschnitt 10.3.2.8 des SAP beschrieben, wurde dieser Ansatz gewählt, weil er zu einer ausreichend großen effektiven Stichprobengröße führte – definiert als ≥ 100 . Damit war sichergestellt, dass genügend statistische Aussagekraft für die geplante Analyse gegeben war. Anschließend wurden Unterschiede in den Baselinecharakteristika und anderen prognostischen Faktoren zwischen der Linvoseltamab-Kohorte und der RW-SOC-Analyse-Kohorte mittels stabilisierter IPTW-ATT – unter Berücksichtigung relevanter Confounder – angeglichen. Dabei wurden Gewichte, die größer als 4 waren, trunziert, um extreme Verzerrungen zu vermeiden. Details zur Berechnung der Gewichte können dem SAP zur Studie R5458-ONC-21101 entnommen werden [56].

Die Analyse-Kohorte wurde als externe Kontrollkohorte für die vergleichenden Analysen gegenüber Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 herangezogen. Um Strukturgleichheit zwischen den erhobenen Baselinecharakteristika der RW-SOC-Analyse-Kohorte und der Phase 2, Kohorte 2 zu gewährleisten, wurde eine stabilisierte *Inverse-Probability of Treatment Weighting* (IPTW) unter Berücksichtigung wichtiger prognostischer Faktoren (Confounder), die im Vorfeld im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche (SLR) identifiziert wurden, genutzt. Ein unabhängiges Datenprüfungskomitee (IDRC, *Independent Data Review Committee*) bewertete die Analyse-Kohorte hinsichtlich der Relevanz, Qualität und Vergleichbarkeit der Daten mit der Studienpopulation der Studie LINKER-MM1. Vergleichende Analysen wurden ausschließlich dann durchgeführt, wenn eine Genehmigung durch das IDRC vorlag.

Identifikation, Erhebung und Ranking relevanter Confounder

Die Auswahl der Confounder für die IPTW erfolgte in zwei Schritten: Zunächst wurde eine SLR durchgeführt, um eine Liste mit Kandidaten für wichtige Confounder zu erstellen, die mit der ORR, dem OS, dem PFS, einer kompletten oder partiellen Remission oder der DOR bei Patienten mit r/r MM assoziiert sind [58]. Gesucht wurde in Ovid MEDLINE und Embase nach klinischen Studien und Beobachtungsstudien, die zwischen dem 1. Januar 2016 und dem 14. April 2022 veröffentlicht wurden. Diese Liste wurde anschließend von einem Expertengremium anhand ihrer klinischen Bedeutung überprüft und bewertet [59].

Die Schritte zur Einstufung der in der SLR identifizierten Confounder sind im Folgenden aufgeführt:

1. Confounder mit Relevanz für das r/r MM wurden im Rahmen einer SLR identifiziert. Confounder, die in der SLR identifiziert wurden und in mindestens 2 Studien berichtet wurden, sowie zusätzliche Confounder, die von den klinischen Experten als wichtig erachtet wurden, bildeten die Liste der Prognosefaktoren in der Rangliste des Expertengremiums. Confounder, die auf der Grundlage klinischer Expertenmeinungen als irrelevant oder redundant angesehen wurden, wurden aus der Liste ausgeschlossen.
2. Die erste Runde gruppiert Rankings wurde unabhängig voneinander von jedem der Kliniker des Expertengremiums im Rahmen einer Umfrage ermittelt.
3. Die Rankings wurden durch Mittelwertbildung aus den ersten Rankings der Experten zusammengefasst.
4. Die zusammengefassten Rankings und Rangunterschiede wurden den klinischen Experten zur Diskussion vorgelegt.
5. Die endgültigen gruppierten Rankings wurden durch Konsens aller verfügbaren Panelteilnehmer (die 60 % des gesamten Panels repräsentierten) festgelegt, die den endgültigen Rankings zustimmten oder stark zustimmten.

Die oben beschriebenen Schritte wurden ohne Zugriff auf Ergebnisdaten in der RWD-Datenbank und unabhängig von der Verfügbarkeit von erhobenen Daten zu Confoundern durchgeführt. Die Anzahl der für die IPTW verwendeten Confounder wurde anhand einer Freiheitsgradregel (df, *Degree of Freedom*) festgelegt, die mindestens 10 „effektive“ Patienten pro df-bereinigter Variable (d. h. der durch Einbeziehung der Variable aufgegebene Freiheitsgrad) bei gleichzeitiger Beibehaltung einer effektiven Stichprobengröße (ESS, *Effective Sample Size*) von insgesamt ≥ 100 erforderte. Einzelheiten dazu, wie diese Faktoren in die Analyse einbezogen wurden, sind an anderer Stelle beschrieben (siehe Abschnitt 10.3.2.8 im SAP [56]).

Die Verfügbarkeit von Confoundern mit weniger als 30 % fehlenden Werten wurde in beiden Datensätzen (RWD und LINKER-MM1) geprüft. Confounder mit einem Anteil fehlender Werte von über 30 % wurden aufgrund unzureichender Datenverfügbarkeit von der Analyse ausgeschlossen.

Fehlende Daten für relevante Confounder, mit weniger als 30 % fehlenden Werten, wurden mittels *Multiple Imputation by Chained Equations* (MICE)-Methodik ersetzt [60]. Als Variablen für die Imputation wurden alle gerankten Confounder herangezogen, die sowohl in der Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 als auch in der Analyse-Kohorte verfügbar waren, sowie Informationen zum Gesamtüberleben, d. h. Überlebenszeit und Ereignisstatus.

Die mittels SLR identifizierten und vom *Prognostic Factor Ranking Panel* nach ihrer klinischen Relevanz eingestuft Confounder sind in Tabelle 4-7 aufgelistet.

Tabelle 4-7: Klinische Einstufung prognostischer Faktoren in *Real-World*-Daten aus der Studie R5458-ONC-21101

Gruppe	Confounder
Gruppe A (Nr. 1–6 der wichtigsten Confounder)	Zytogenetisches Risiko
	Alter
	Status der Refraktärität
	Krankheitsstadium (ISS, R-ISS)
	Performance Status (ECOG, Karnofsky Status)
	Extramedulläres Plasmozytom
Gruppe B (Nr. 7–12 der wichtigsten Confounder)	Kreatinin-Clearance
	Thrombozytenzahl/Thrombozytopenie
	Komorbiditäten – unspezifisch
	Zeit bis zum Rezidiv ab Beginn der Erstlinientherapie
	LDH-Level
	Anzahl vorheriger Therapielinien
Gruppe C (Nr. 13–18 der wichtigsten Confounder)	Proliferationsrate der Plasmazellen
	Zeit bis zum Rezidiv nach primärer Stammzelltransplantation
	Bestes Ansprechen auf die vorherige Therapie
	Serumalbumin
	Zirkulierende Plasmazellen
	Vorherige Stammzelltransplantation
Gruppe D (Nr. 19–24 der wichtigsten Confounder)	β2-Mikroglobulin-Spiegel
	Zeit von der Diagnose bis zur Therapie
	Anteil der Plasmazellen im Knochenmark
	Kalzium im Serum
	Hämoglobin
	MM Subtyp
Gruppe E (der 25. wichtigste Confounder)	Geschlecht
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ISS: International Staging System; LDH: Lactatdehydrogenase; R-ISS: Revised International Staging System	

Die Verfügbarkeit der identifizierten Confounder mit weniger als 30 % fehlenden Werten wurde sowohl für die Linvoseltamab-Kohorte als auch für die RW-SOC-Analyse-Kohorte geprüft. Von insgesamt 25 Confoundern wurden 21 in der Linvoseltamab-Kohorte und 22 in der RW-SOC-Analyse-Kohorte erfasst. Insgesamt wiesen 15 Confounder weniger als 30 % fehlende Werte auf. Dazu gehörten: Alter zum Indexdatum, Dreifach-Refraktäritätsstatus, ECOG, extramedulläres Plasmozytom, Kreatinin-Clearance, Thrombozytenzahl, Laktatdehydrogenase (LDH), Anzahl vorangegangener Therapielinien, Albumin, vorangegangene

hämatopoetische Stammzelltransplantation, Zeit seit Erstdiagnose, Kalzium, Hämoglobin, MM-Subtyp und Geschlecht. Zunächst wurden alle 15 dieser Confounder in das IPTW-Modell einbezogen. Dabei wurden vorab definierte Schwellenwerte für die effektive Stichprobengröße ($ESS \geq 100$) sowie das Verhältnis ESS/df (mindestens 10 effektive Beobachtungen pro Freiheitsgrad) geprüft. Wenn diese Schwellenwerte nicht erreicht wurden, wurden die am niedrigsten eingestuften Confounder schrittweise ausgeschlossen. Für den MM-Subtyp und das Geschlecht wurde letztlich nicht adjustiert, da die Einbeziehung dieser Confounder zu einer Unterschreitung der df -Regel führte und sie zudem zu den als am wenigsten relevant bewerteten Confoundern gehörten. Anschließend wurde der Einfluss von Kalzium und Hämoglobin auf ESS und ESS/df separat untersucht. Obwohl bei beiden Variablen die vordefinierten Schwellen nicht erfüllt wurden, zeigte die Einzelbewertung, dass Hämoglobin im Modell verbleiben konnte, da es die Anforderungen an ESS und ESS/df erfüllte – anders als Kalzium, obwohl dieses höher eingestuft war. Somit umfasste die finale IPTW-Analyse 12 der 15 ursprünglich berücksichtigten Confounder; Kalzium, MM-Subtyp und Geschlecht wurden ausgeschlossen.

Verwendetes PS-Modell mit Adjustierung für potenzielle Confounder

Die zur Gewichtung mittels IPTW notwendigen *Propensity Scores* (PS) wurden anhand eines multivariablen logistischen Regressionsmodells geschätzt, das an einen Datensatz bestehend aus Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 und allen qualifizierenden Therapielinien in der Benchmark-Kohorte angepasst wurde. Das Modell umfasste einen Indikator für die Intervention (d. h. Linvoseltamab in einer Dosierung von 200 mg oder RW-Therapien) als abhängige Variable und eine Reihe von gerankten Confoundern als Kovariaten. Alle kontinuierlichen Variablen wurden als lineare Effekte in das Modell aufgenommen, während kategoriale Variablen unter Verwendung der in der Studie LINKER-MM1 am häufigsten vertretenen Kategorie als Referenzgruppe einbezogen wurden. Das angepasste Modell wurde verwendet, um die *Logit-Transformation* des PS (LTPS) – d. h. den linearen Prädiktor – für jeden Patienten in der Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 und jede Therapielinie in der Benchmark-Kohorte unter Berücksichtigung der im Modell enthaltenen Confounder zu schätzen.

Bewertung der Balanciertheit zwischen den Analysepopulationen nach IPTW

Die Performance der PS-Gewichtung wurde durch die Bewertung der Unterschiede in relevanten Confoundern zwischen der Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 und der RW-SOC-Analyse-Kohorte vor und nach IPTW bewertet. Zur Beurteilung der Balanciertheit der Confounder wurden absolute standardisierte Mittelwertdifferenzen (aSMDs, *Absolute Standardized Mean Differences*) angegeben. Werte der aSMDs nahe 0 deuten auf eine gute Balanciertheit hin. Die Werte der aSMDs erlauben Rückschlüsse auf das Ausmaß möglicher Unterschiede und können wie folgt eingeordnet werden: $aSMD \leq 0,1$ = kleiner Unterschied (gut balanciert), $aSMD > 0,1$ bis $\leq 0,2$ = moderater Unterschied (mäßig balanciert), $aSMD > 0,2$ = deutlicher Unterschied (unausgeglichen) [61]. Zusätzlich wurden die Varianzverhältnisse der Confounder (*Variance Ratios*) sowie die SMDs vor und nach der IPTW grafisch bewertet.

Die ESS wurde berechnet, um den Einfluss der Gewichtung auf die verfügbare Informationsmenge in den patientenindividuellen Daten abzubilden. Die ESS ergibt sich nach

folgender Formel: $ESS = (\sum w_i)^2 / (\sum w_i^2)$, wobei w_i die PS-Gewichte der einzelnen Patienten ($i = 1, \dots, N$) darstellen. Eine im Vergleich zur ursprünglichen Stichprobengröße N deutlich niedrigere ESS weist darauf hin, dass es große Unterschiede in den Gewichten der Patienten gibt – ein Hinweis auf erhebliche Ungleichgewichte zwischen den Patientengruppen vor der Gewichtung.

Vor der Gewichtung waren die Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 und die RW-SOC-Analyse-Kohorte der Studie R5458-ONC-21101 hinsichtlich Alter, Dreifach-Refraktäritätsstatus, ECOG-Status, Serumalbumin, Status nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation, Zeit seit Diagnose des MM, MM-Subtyp und Geschlecht vergleichbar. Unterschiede zeigten sich hingegen bei der Thrombozytenzahl, der Anzahl vorheriger Therapielinien, dem Kalziumspiegel, der Kreatinin-Clearance und dem Hämoglobinwert – mit absoluten standardisierten Mittelwertdifferenzen von jeweils über 0,2.

Nach der Gewichtung waren die Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 und die RW-SOC-Analyse-Kohorte der Studie R5458-ONC-21101 hinsichtlich der meisten berücksichtigten hochrangigen prognostischen Variablen gut balanciert ($aSMD < 0,10$). Moderate Unterschiede ($0,10 \leq aSMD \leq 0,20$) bestanden weiterhin für den MM-Subtyp und das Geschlecht. Ein $aSMD$ -Wert von über 0,2 zwischen beiden Kohorten zeigte sich nur für den Confounder Kalziumspiegel zu Baseline (vgl. Abbildung 4-1)

Die Varianzverhältnisse der Confounder, die sowohl vor als auch nach der Gewichtung berechnet wurden, lagen überwiegend im empfohlenen Bereich von 0,5 bis 1,5 (vgl. Abbildung 4-2).

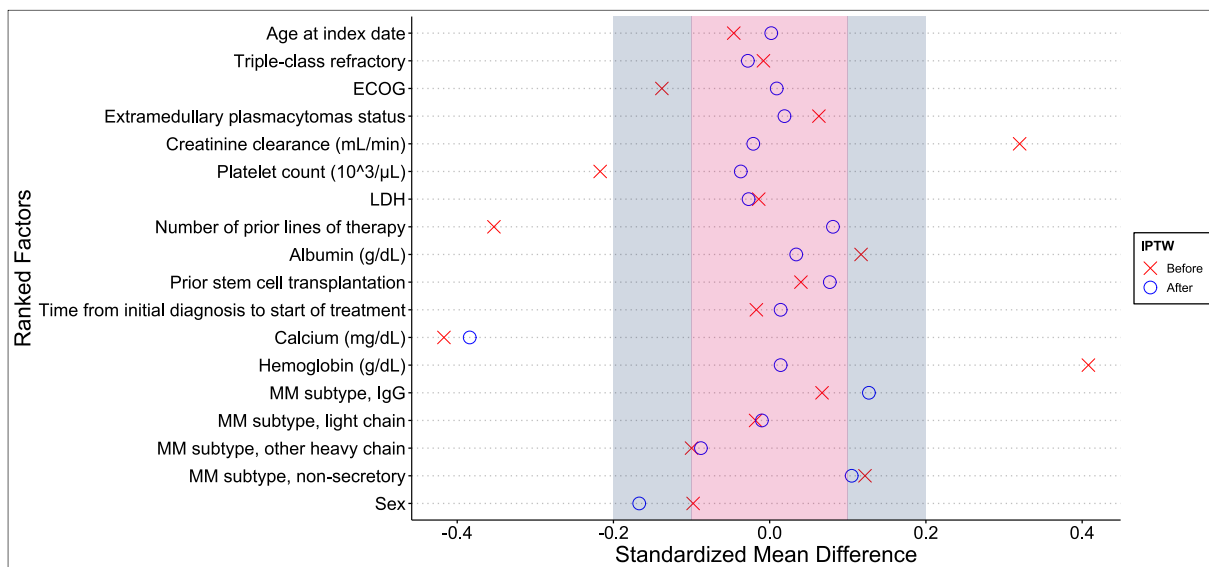


Abbildung 4-1: Standardisierte Mittelwertdifferenzen vor und nach IPTW in der Linvoseltamab-Kohorte und der RW-SOC-Analyse-Kohorte

IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; RW-SOC: Real-World Standard of Care

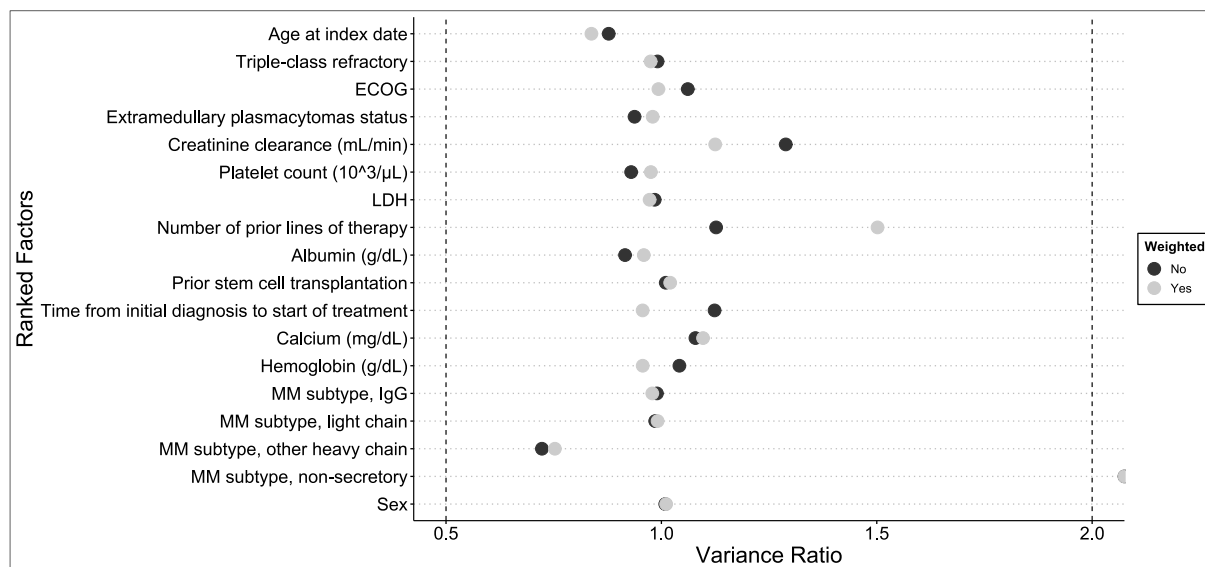


Abbildung 4-2: Varianzverhältnisse der Confounder vor und nach IPTW-Gewichtung in der Linvoseltamab-Kohorte und der RW-SOC-Analyse-Kohorte

IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; RW-SOC: Real-World Standard of Care

Verteilung der Behandlungsschemata in der RW-SOC-Analyse-Kohorte

Tabelle 4-8: Die am häufigsten eingesetzten RW-SOC-Therapieregime in der RW-SOC-Analyse-Kohorte der Studie R5458-ONC-21101

Therapieregime	Ungewichtete Analyse-Kohorte N=203	Gewichtete Analyse-Kohorte N=198,1 ^a
Anteil der Therapieregime, n (%)		
Anti-BCMA ADC ^b	21 (10,3)	33,8 (17,0)
CAR-T ^c	23 (11,3)	19,3 (9,7)
Carfilzomib + Pomalidomid + Dexamethason	16 (7,9)	10,4 (5,3)
Cyclophosphamid + Dexamethason + Pomalidomid	10 (4,9)	7,5 (3,8)
Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason und Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason	11 (5,4)	7,6 (3,8)

^a) Effektive Stichprobengröße: N=128.
^b) Anti-BCMA ADC umfasst Belantamab mafodotin, MEDI2228 und Anti-BCMA ADC, deren Wirkstoff nicht in der Datenbank vermerkt war.
^c) CAR-T umfasst Idecabtagen vicleucel und CAR-T-Zelltherapien, deren Wirkstoff nicht in der Datenbank vermerkt war.
ADC: Antibody-Drug Conjugate; BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen);
P-L: Patienten-Therapielinie; RW-SOC: Real-World Standard of Care

Tabelle 4-8 zeigt die Verteilung der am häufigsten eingesetzten Therapieregime in der RW-SOC-Analyse-Kohorte vor und nach IPTW-Gewichtung. In der gewichteten Analyse-Kohorte

wurden am häufigsten folgende Regime berichtet: Anti-BCMA-Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (17,0 %), CAR-T-Zelltherapien (9,7 %), Carfilzomib, Pomalidomid und Dexamethason (5,3 %), Cyclophosphamid, Pomalidomid und Dexamethason (3,8 %) sowie Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason und Isatuximab, Pomalidomid, Dexamethason (ebenefalls 3,8 %) [57].

Bewertung der Durchführbarkeit einer vergleichenden Analyse

Die Bewertung der Durchführbarkeit robuster vergleichender Analysen erfolgte durch ein unabhängiges Datenprüfungskomitee (IDRC, *Independent Data Review Committee*). Dabei wurden mindestens die folgenden Faktoren berücksichtigt:

- Grad der Überlappung der Confounder und der PS, der durch IPTW erzielt wurde.
- Grad der durch IPTW erzielten Balanciertheit, gemessen anhand der aSMDs nach Gewichtung.
- Anzahl der klinisch relevanten Faktoren, die in die Gewichtung einbezogen wurden.
- Verteilung der geschätzten Patientengewichte und Grad der extremen Gewichte.
- Die effektive Stichprobengröße nach IPTW.
- Reife der Studiendaten (d. h. Erreichen des medianen PFS nach der Kaplan-Methode).

Das IDRC konnte weitere Faktoren benennen, die dann ebenfalls in die Bewertung einfließen.

Statistische Analysen

Die Art, der Umfang sowie die Durchführung der statistischen Analysen unter Verwendung des generierten Datensatzes wurden im SAP präspezifiziert [56].

Die statistischen Analysen wurden in zwei Kategorien unterteilt: (1) deskriptive Analysen für Patienten in der Benchmark-Kohorte und (2) deskriptive Analysen und vergleichende Analysen der Endpunkte für Patienten aus Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 und Patienten in der RW-SOC-Analyse-Kohorte.

Für die vorliegende Fragestellung sind ausschließlich die Ergebnisse der vergleichenden Analyse relevant, weshalb an dieser Stelle auf eine Beschreibung der statistischen Methoden in der Benchmark-Kohorte verzichtet wird.

Deskriptive Analysen in der Analyse-Kohorte

Für kontinuierliche Baselinecharakteristika wurde jeweils der gewichtete Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1 und Q3) sowie die Spannweiten (Minimum und Maximum) dargestellt. Für kategoriale Baselinecharakteristika wurden vor der IPTW-Gewichtung ungewichtete absolute und relative Häufigkeiten sowie nach der Gewichtung gewichtete Fallzahlen und Anteile angegeben. Alle Endpunkte (ORR, OS, PFS, TTNT und

DOR) wurden sowohl vor als auch nach der Gewichtung deskriptiv berichtet. Die medianen Nachbeobachtungszeiten für Ereigniszeitanalysen (PFS, TTNT, OS und DOR) in der ungewichteten Analyse-Kohorte wurden mithilfe der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode berechnet – analog zur Methodik in der Studie LINKER-MM1.

Vergleichende Analysen zwischen Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 und der RW-SOC-Analyse-Kohorte

Die vergleichende Wirksamkeit wurde geschätzt, indem die Ergebnisse in den Endpunkten ORR, PFS, OS, TTNT zwischen Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-M1 und der RW-SOC-Analyse-Kohorte verglichen wurden. Diese Vergleiche wurden sowohl vor als auch nach Anwendung der IPTW-Gewichtung durchgeführt, um Unterschiede in den Baselinecharakteristika zu berücksichtigen. Die gewichteten Schätzer wurden mithilfe eines Regressionsmodells mit binärem Behandlungsindikator berechnet. Zur Absicherung der Ergebnisse wurden 95%-KI mittels Bias-korrigierter und beschleunigter Bootstrap-Verfahren (500 Stichproben) bestimmt. Um mit fehlenden Werten umzugehen, wurde MICE in Kombination mit Bootstrapping verwendet. Die statistische Signifikanz wurde anhand des z-Tests bewertet. Die Operationalisierung der Endpunkte war in beiden Studien vergleichbar.

ORR

Für die Auswertung des Endpunkts ORR wurde der Anteil von Studienteilnehmern mit Ansprechen je Studienarm dargestellt. Für die RW-SOC-Analyse-Kohorte (Vergleichsarm) jeweils vor und nach der IPTW-Gewichtung. Gewichtete Vergleiche erfolgten mithilfe eines gewichteten binomialen generalisierten linearen Modells mit Logit-Link. Für den Vergleich der Behandlungsarme (Linoseltamab vs. RW-SOC) und die Quantifizierung des Therapieeffektes wurde das Odds Ratio (OR) inklusive 95%-KI (berechnet mittels Bias-korrigiertem und beschleunigtem Bootstrap-Verfahren) und zugehörigem p-Wert dargestellt.

Ereigniszeitanalysen

Ereigniszeitanalysen für die Endpunkte OS, PFS, TTNT wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Im Dossier wurden sowohl ungewichtete als auch IPTW-gewichtete Schätzungen der medianen Zeit bis zum Ereignis (inkl. 95%-KI) für beide Studienarme berichtet. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots wurden ebenfalls dargestellt. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes wurde das Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem p-Wert mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell vor und nach der IPTW berechnet. Die zugehörigen 95%-KI wurden mit der Bias-korrigierten und beschleunigten Bootstrap-Methode auf Grundlage von 500 Iterationen berechnet.

Die Annahme proportionaler Hazards (PH) im Cox-Modell – also, dass das HR über die Zeit konstant bleibt – wurde visuell anhand der Kaplan-Meier-Kurven sowie mithilfe des Grambsch-und-Therneau-Tests überprüft [62]. Ein p-Wert < 0,05 wurde dabei als Hinweis auf eine mögliche Verletzung der PH-Annahme gewertet. Es wurde erfasst, in wie vielen Bootstrap-Iterationen die Annahme gemäß dem Grambsch-und-Therneau-Test abgelehnt wurde.

Um potenzieller Verletzungen der PH-Annahme entgegenzukommen, wurde ergänzend eine Analyse der „*Restricted Mean Survival Time*“ (RMST) durchgeführt. Dabei wurden alle Ereigniszeitanalysen auf einen definierten Nachbeobachtungszeitpunkt „t“ zensiert. Der definierte Zeitpunkt „t“ war die maximale Nachbeobachtungszeit pro Endpunkt in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1. Unterschiede zwischen den Kohorten wurden im klinisch relevanten Zeitraum bis „t“ bewertet. Die RMST-Analyse gibt die mittlere ereignisfreie Zeit bis „t“ wieder und wurde als RMST-Differenz und RMST-Ratio zwischen den Behandlungsarmen ausgewiesen. Ein Vorteil dieses Ansatzes ist, dass er unabhängig von der Verteilung der Überlebenszeiten gültig ist. Die zugehörigen 95-%-KI wurden mit der Bias-korrigierten und beschleunigten Bootstrap-Methode auf Grundlage von 500 Iterationen berechnet.

Sensitivitätsanalysen

Im SAP der Studie R5458-ONC-21101 waren mehrere Sensitivitätsanalysen präspezifiziert, um die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalysen zu überprüfen, da verschiedene gewichtete Populationen möglich waren. Die Analysen wurden sowohl für die Benchmark-Kohorte als auch für die Analyse-Kohorte durchgeführt, sofern möglich. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigten die Robustheit und Konsistenz der vergleichenden Analysen hinsichtlich der Aussagekraft in Bezug auf Übertragbarkeit und Herkunft der Daten, der Wahl der Adjustierungsmethode sowie dem Umgang mit fehlenden Werten [57]. Auf eine Darstellung der Sensitivitätsanalysen im Dossier wurde verzichtet, da die Ergebnisse der vergleichenden Analysen von Linvoseltamab vs. RW-SOC als Zusatzanalysen herangezogen wurden.

Subgruppenanalysen

Es waren mehrere Subgruppenanalysen präspezifiziert [57]. Vor dem Hintergrund der ergänzenden Darstellung der vergleichenden Analysen von Linvoseltamab gegenüber RW-SOC-Therapien wurde auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

Software

Die Datenbereinigung, -verwaltung sowie die Erstellung der Analysedateien und statistischen Auswertungen erfolgten mit der Software *R Core Team* (2013).

Für alle weiteren Details zur Methodik des hier dargestellten indirekten Vergleichs wird auf das Studienprotokoll und den SAP der Studie R5458-ONC-21101 verwiesen [56, 63].

Indirekte Vergleiche gegenüber anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen bispezifischen Antikörpern

Darüber hinaus wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Linvoseltamab im Vergleich zu den bispezifischen Antikörpern Teclistamab, Talquetamab und Elranatamab untersucht, die als innovative Therapien seit Kurzem ebenfalls zur Behandlung des r/r MM zugelassen sind. Aus Sicht von Regeneron sind Teclistamab, Talquetamab und Elranatamab Teil der zVT im Anwendungsgebiet von Linvoseltamab (vgl. Modul 3 A, Abschnitt 3.1). Bei den indirekten Vergleichen handelt es sich dabei um *Matching Adjusted Indirect Treatment Comparison* (MAIC), die auf aggregierten Daten der jeweiligen Zulassungsstudien der genannten

Wirkstoffe im Vergleich zu den Ergebnissen der Studie LINKER-MM1 beruhen. Diese MAIC ohne Brückenkomparator berücksichtigten potenzielle Confounder durch Gewichtung auf Basis individueller Patientenmerkmale, um einen indirekten Vergleich zwischen Linvoseltamab und den anderen bispezifischen Antikörpern zu ermöglichen. Die Auswahl der Confounder folgt dabei der Methodik des indirekten Vergleichs von Linvoseltamab gegenüber RW-SOC aus der Studie R5458-ONC-21101 und entspricht den oben gemachten Angaben (siehe: „Identifikation, Erhebung und Ranking relevanter Confounder“). Die Ergebnisse der MAIC werden in Abschnitt 4.4.2 ergänzend diskutiert.

MAIC: Linvoseltamab versus Teclistamab

Als Datenquellen wurden patientenindividuelle Daten aus der einarmigen Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 zum EMA-Datenschnitt vom 06.01.2024 sowie aggregierte Daten aus der einarmigen Studie MajesTEC-1 (NCT03145181/NCT04557098) für Teclistamab (Datenschnitt: 16.03.2022) herangezogen [4]. In die Analyse eingeschlossen wurden alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 (d. h. 117 Patienten) sowie 165 Patienten aus MajesTEC-1, die mit 1,5 mg/kg Teclistamab behandelt wurden. Das mediane Follow-Up für die Patienten aus der LINKER-MM1 betrug 14,3 Monate, das für die Patienten aus der Studie MajesTEC-1 lag bei 14,1 Monaten. Die Auswahl dieser Zeitpunkte diente der bestmöglichen Angleichung der Nachbeobachtungszeit.

Die Studien waren hinsichtlich des Designs sowie zentraler Einschlusskriterien weitgehend vergleichbar (≥ 3 Vortherapien inkl. PI, IMiD, Anti-CD38-mAb; ECOG 0–1; keine ZNS-Beteiligung). Unterschiede ergaben sich u. a. bei der Berücksichtigung vorheriger BCMA-Therapien (in MajesTEC-1 ausgeschlossen, in LINKER-MM1 teilweise erlaubt) sowie bei der Lebenserwartung (≥ 6 Monate in LINKER-MM1, keine Vorgabe in MajesTEC-1). Patienten mit BCMA-Vortherapie in der Studie LINKER-MM1 wurden für den MAIC ausgeschlossen. Die Vergleichbarkeit der Patientenpopulation wurde anhand präspezifizierter prognostischer Faktoren nach Kumar et al. [58] geprüft und durch sBCMA ergänzt. Für die Hauptanalyse erfolgte eine Gewichtung der LINKER-MM1-Patienten, sodass deren Baseline-Charakteristika den publizierten Daten aus MajesTEC-1 entsprachen. Zunächst wurden die sechs wichtigsten Confounder (Alter, Zytogenetik, Dreifach Refraktäritätsstatus, ISS-Stadium, ECOG, extramedulläre Erkrankung) berücksichtigt; in einer weiteren Analyse wurden zusätzlich alle 14 in beiden Studien verfügbaren Confounder einbezogen.

Vergleichende Analysen wurden für die Endpunkte ORR, $\geq$ VGPR, $\geq$ CR, MRD-Negativität, DOR, PFS, OS sowie TTNT (explorativ) durchgeführt. Die Operationalisierung der Endpunkte war in beiden Studien größtenteils vergleichbar, mit kleineren Abweichungen (z. B. breitere Definition von DOR in der Studie LINKER-MM1). Die Bewertungen zum Ansprechen erfolgten jeweils nach IMWG-Kriterien und wurden in beiden Studien durch ein IRC geprüft.

Patientendaten aus der Studie LINKER-MM1 wurden gewichtet, um die Baseline-Charakteristika von MajesTEC-1 nachzubilden. Für Ereigniszeitanalysen wurden publizierte Kaplan-Meier-Kurven aus MajesTEC-1 rekonstruiert. Behandlungseffekte in dichotomen

Endpunkten wurden mittels OR und Ereigniszeitanalysen mittels HR jeweils mit 95%-Konfidenzintervall ausgewertet.

Sensitivitätsanalysen zu fehlenden Daten (z. B. Zytogenetik) bestätigten die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalysen.

MAIC Linvoseltamab versus Talquetamab

Als Datenquellen wurden patientenindividuelle Daten aus der einarmigen Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 zum EMA-Datenschnitt vom 06.01.2024 sowie publizierte Daten aus der Studie MonumenTAL-1 zum Datenschnitt vom Januar 2023 herangezogen. In die Analyse eingeschlossen wurden alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 (d. h. 117 Patienten) sowie 143 Patienten aus der MonumenTAL-1, die wöchentlich mit Talquetamab behandelt wurden (medianes Follow-Up 18,8 Monate) und 145 Patienten, die alle 2 Wochen mit Talquetamab behandelt wurden (medianes Follow-Up 12,7 Monate) [5].

Die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen wurde anhand vorab definierter prognostischer Faktoren (Confounder) geprüft, die auf einer systematischen Literaturübersicht basierten [58]. Patienten aus LINKER-MM1 wurden so gewichtet, dass ihre Baselinecharakteristika mit denen der MonumenTAL-1-Kohorten übereinstimmten. Für die Hauptanalyse erfolgte die Adjustierung an die als am wichtigsten klassifizierten Variablen; in einer weiteren Analyse wurden zusätzlich alle verfügbaren identifizierten Confounder berücksichtigt.

Vergleichende Analysen wurden für die Endpunkte ORR, $\geq$ VGPR, $\geq$ CR, MRD-Negativität (10^{-5}), DOR, PFS, OS und TTNT durchgeführt. Behandlungseffekte in dichotomen Endpunkten wurden mittels OR und Ereigniszeitanalysen mittels HR jeweils mit 95%-Konfidenzintervall ausgewertet.

MAIC Linvoseltamab versus Elranatamab

Als Datenquellen wurden patientenindividuelle Daten aus der einarmigen Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024 sowie publizierte Daten aus der einarmigen Studie MagnetisMM-3 (NCT04649359) zum Datenschnitt September 2024 herangezogen. In die Analyse eingeschlossen wurden alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 (d. h. 117 Patienten) sowie 123 Patienten der Kohorte A aus der Studie MagnetisMM-3. Das mediane Follow-Up für die Patienten aus der LINKER-MM1 betrug 21,3 Monate, das für die Patienten aus der Studie MagnetisMM-3 lag bei 33,9 Monaten [6].

Um die Einschlusskriterien der Studie MagnetisMM-3 zu berücksichtigen, wurden 10 Patienten aus LINKER-MM1 ausgeschlossen, die zuvor eine BCMA-ADC-Therapie erhalten hatten. Die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen wurde anhand präspezifizierter prognostischer Faktoren (Confounder) hergestellt, die durch ein internationales Expertengremium als besonders relevant eingestuft wurden: zytogenetisches Risiko, Alter, Refraktärität, R-ISS-Stadium, ECOG-Performance-Status sowie Vorliegen von extramedullärer oder paramedullärer Erkrankung [58]. Die Patienten aus der LINKER-MM1 wurden im Rahmen des MAIC ohne Brückenkomparator anhand dieser Confounder gewichtet, um die Charakteristika der

MagnetisMM-3-Population nachzubilden und Strukturgleichheit zwischen den Analysepopulationen zu gewährleisten.

Vergleichende Analysen wurden für die Endpunkte ORR, $\geq$ VGPR, $\geq$ CR, DOR, PFS und OS durchgeführt. Für die Endpunkte DOR und PFS wurden die Analysen der LINKER-MM1 neu berechnet, um die Zensierungsregeln von MagnetisMM-3 zu übernehmen. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, darunter MAICs mit allen verfügbaren vordefinierten Faktoren, Analysen mit allen 117 LINKER-MM1-Patienten sowie ein Abgleich mit einer MagnetisMM-3-Subgruppe mit ECOG 0/1.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LINKER-MM3 (R5458-ONC-2245)	nein	ja	laufend	09/2023 bis voraussichtlich 04/2033	a) Linvoseltamab b) Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 24.07.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LINKER-MM3 (R5458-ONC-2245)	Es handelt sich um eine laufende, derzeit rekrutierende Studie; Es liegen noch keine Studienergebnisse vor und es werden im Zeitraum der vorliegenden Nutzenbewertung keine Ergebnisse erwartet.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

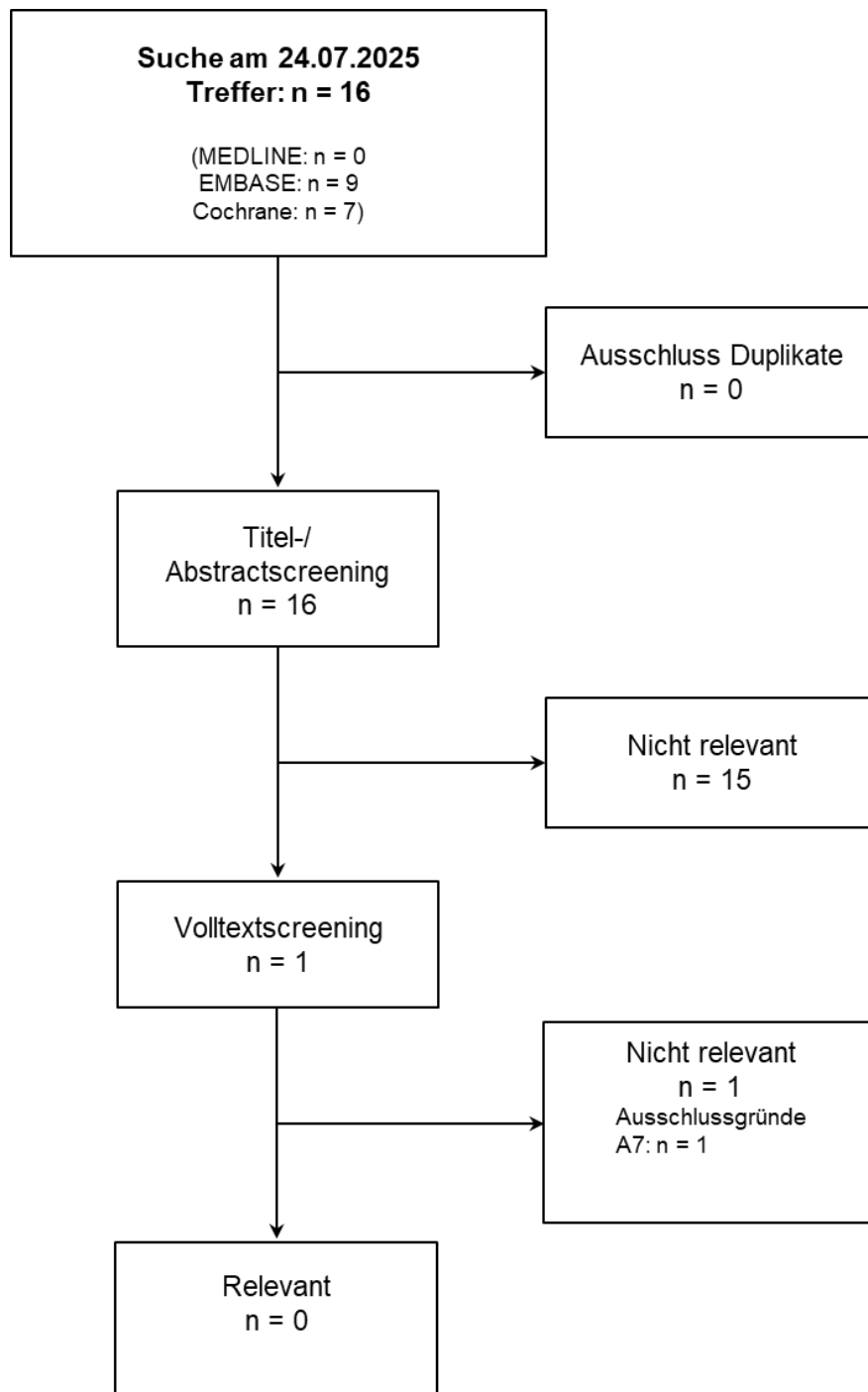


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Linvoseltamab wurde am 24.07.2025 durchgeführt. Wie in Abschnitt 4.2.3.2 dargestellt, wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane keine relevante RCT mit Linvoseltamab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die systematische Recherche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken wurde am 24.07.2025 durchgeführt. Es wurde keine relevante direkt vergleichende Studie mit Linvoseltamab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. Die Ausschlussgründe für alle Suchtreffer sind im Anhang 4-D dokumentiert.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Eine Recherche auf der Internetseite des G-BA war nur zur Identifikation potenzieller weiterer relevanter Dokumente zu Studien vorgesehen, die bereits im Rahmen der vorherigen Informationsbeschaffung (Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche, Suche in Studienregister/Studienergebnisdatenbanken) identifiziert worden waren. Obwohl dies hier nicht zutraf, wurde eine ergänzende Handsuche auf der Internetseite des G-BA am 24.07.2025 durchgeführt. Hierbei wurden keine relevanten RCT oder Dokumente identifiziert.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive

Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-22: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-23 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend (vgl. Abschnitt 4.2.5.6).

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Für das vorliegende Dossier wurde eine kombinierte systematische Recherche sowohl nach nicht randomisierten vergleichenden Studien als auch nach nicht-vergleichenden interventionellen Studien mit Linvoseltamab durchgeführt. Die Recherche ist in Abschnitt 4.3.2.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Es wurden hierbei keine relevanten vergleichenden Studien mit Linvoseltamab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. Angaben zu den identifizierten relevanten nicht-vergleichenden Studien finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LINKER-MM1 (R5458-ONC-1826)	ja	ja	laufend	01/2019 bis voraussichtlich 06/2032 Primärer Datenschnitt: 08.09.2023 EMA-Datenschnitt: 06.01.2024 Aktueller Datenschnitt: 23.07.2024	Linvoseltamab als Monotherapie
R7945-ONC-22110	nein	ja	laufend	12/2024 bis voraussichtlich 09/2035	a) Linvoseltamab b) REGN7945 + Linvoseltamab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
R5458-ONC-2012	nein	ja	laufend	08/2022 bis voraussichtlich 01/2033	Insgesamt 9 Kohorten in denen Linvo- seltamab in Kombination mit anderen myelom- gerichteten Wirk- stoffen untersucht wird: 1) Daratumumab 2) Carfilzomib 3) Lenalidomid 4) Bortezomib 5) Pomalidomid 6) Isatuximab 7) Fianlimab 8) Cemiplimab 9) Nirogacestat
EMA: European Medicines Agency					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-33 entsprechen dem Stand vom 24.07.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-33 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
R7945-ONC-22110	Laufende Studie ohne Ergebnisse. Die Intervention entspricht nur teilweise der Fachinformation von Linvoseltamab.
R5458-ONC-2012	Keine den Fachinformationen von Linvoseltamab entsprechende Intervention: Linvoseltamab ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r MM nach Vortherapie mit einem PI, einem IMiD und einem Anti-CD38-mAb zugelassen [17]. In der Studie R5458-ONC-2012 wird Linvoseltamab in Kombination mit anderen myelomgerichteten Wirkstoffen untersucht. Die Studie ist daher nicht geeignet zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung im Dossier.
Anti-CD38-mAb: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; IMiD: Immunmodulator; PI: Proteasom-Inhibitor; r/r MM: rezidiertes und refraktäres multiples Myelom	

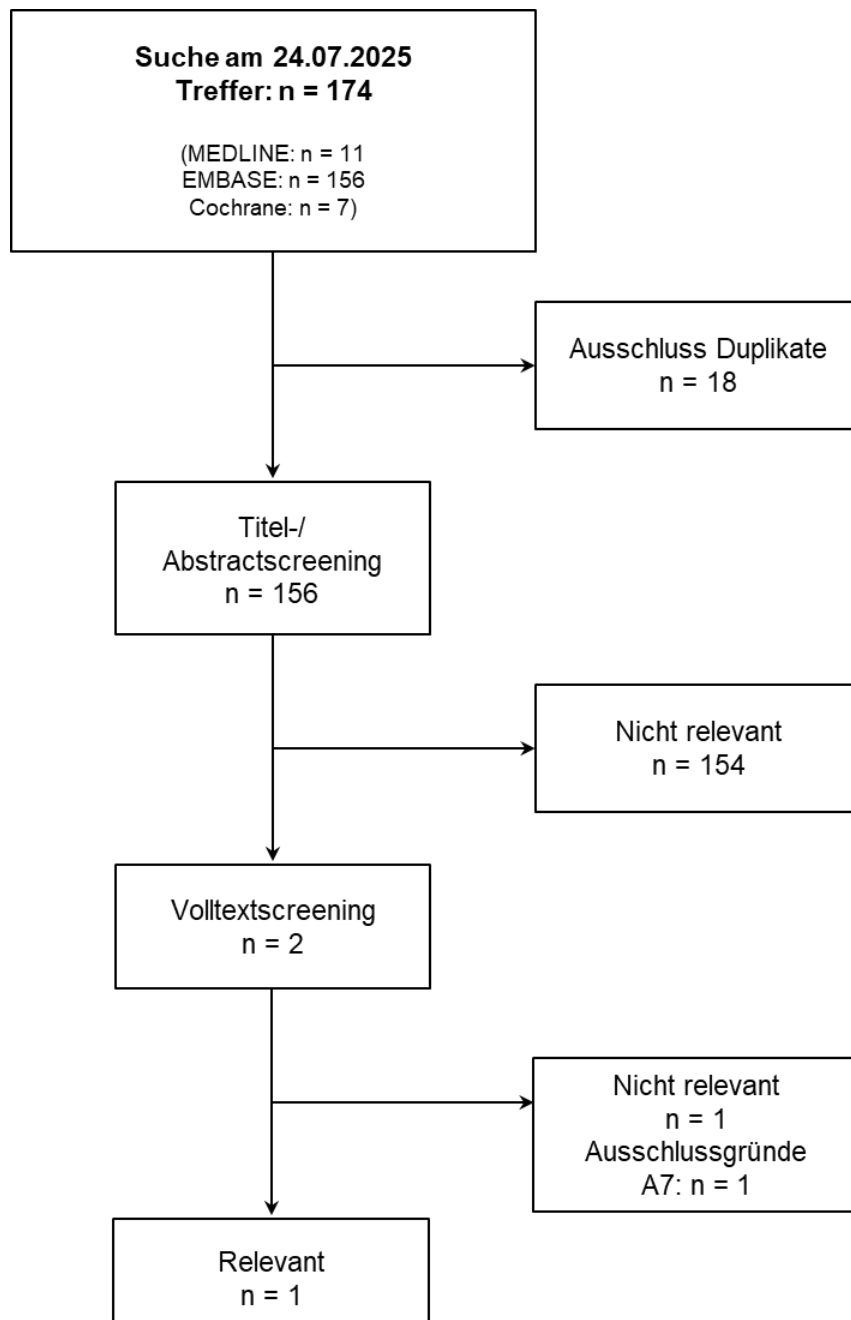
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff Linvoseltamab wurde am 24.07.2025 durchgeführt. In den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane ergaben sich insgesamt 174 Treffer (siehe Abbildung 4-4). Hiervon wurden 18 Treffer als Dubletten identifiziert. 154 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Zwei verbleibende Publikationen wurden im Volltext gesichtet und eine Publikation wurde nach Sichtung im Volltext eingeschlossen.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters / der Studienergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharma- zeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LINKER- MM1	Clinicaltrials.gov: NCT03761108 [64] EU-CTR: 2018-003188-78 [65] ICTRP ^b : NCT03761108 [66] JPRN-jRCT2031230087 [67], JPRN-jRCT2031230025 [68],	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Im Rahmen der Registersuche wurden im WHO-ICTRP zusätzlich zwei Einträge zu den japanischen Kohorten der LINKER-MM1 identifiziert. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken nach weiteren Untersuchungen mit Linvoseltamab erfolgte am 24.07.2025. Die Suche ergab relevante Treffer zu einer Studie. Die zusätzliche Suche in den Studienergebnisdatenbanken EMA *Clinical Data* und AMIce wurde am 28.07.2025 durchgeführt. Hierbei wurden keine weiteren, über die in Tabelle 4-35 angegebenen Quellen hinausgehenden, relevanten Dokumente identifiziert.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studien-ergebnisdaten-banken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend. Es wurden keine Studien oder Dokumente identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA wurde am 24.07.2025 durchgeführt. Bei der Suche wurden keine weiteren relevanten Studien oder Dokumente identifiziert.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-37: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht-vergleichende Studien						
LINKER-MM1 (R5458-ONC-1826)	ja	ja	nein	ja ^e [69]	ja [64-68]	ja [70]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. e: Neben dem Studienbericht zum primären Datenschnitt liegen Regeneron als Sponsor weitere aktualisierte Auswertungen zu zwei zusätzlichen Datenschnitten vor, die im Rahmen des Zulassungsprozesses und für vergleichende Auswertungen im Rahmen der Studie R5458-ONC-21101 durchgeführt wurden. Die entsprechenden Datentabellen und -abbildungen sind zusammen mit dem Studienbericht in Modul 5 des vorliegenden Dossiers abgelegt.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Linvoseltamab auf Grundlage der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 bewertet. Im Folgenden wurden das Studiendesign, die Intervention sowie die Charakteristika der Studienpopulation zu Studienbeginn beschrieben. Alle Angaben wurden dem Studienbericht [69] und seinen Anhängen [71], dem Studienprotokoll [72] sowie dem statistischen Analyseplan [73] zur Studie LINKER-MM1 entnommen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen ^a ^b (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LINKER-MM1	Einarmige, offene, multizentrische, multinationale Phase-1/2-Studie	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.	Linvoseltamab als Monotherapie <u>Phase 1:</u> Insgesamt N=73 Patienten verteilt auf neun Kohorten mit unterschiedlichen Dosis-Leveln (DL 1–DL 9). <u>Phase 2:</u> Insgesamt N=104 Patienten in Kohorte 1 (50 mg) und N=105 Patienten in Kohorte 2 (200 mg)	Behandlung: bis zur Krankheitsprogression (oder anderem protokollspezifiziertem Grund für Behandlungsabbruch)^c. <i>Follow-Up:</i> bis zur Krankheitsprogression; darüber hinaus wurden Informationen zum Überleben erhoben^c. Datenschnitte: • <u>Primärer Datenschnitt</u> Ergebnisse der Phase 1 und Primäre Analyse der Phase 2: 08.09.2023 • <u>EMA-Datenschnitt</u> Zulassungsrelevanter Datenschnitt: 06.01.2024 • <u>Aktueller Datenschnitt</u> 23.07.2024	<u>Ort:</u> 42 Studienzentren in den USA, Belgien, Deutschland, Japan, Südkorea, Spanien und UK <u>Zeitraum:</u> Laufend seit Januar 2019	Primärer Endpunkt: <u>Phase 1:</u> • Inzidenz dosislimitierender Toxizitäten • Sicherheit und Verträglichkeit <u>Phase 2:</u> • Tumoransprechen - ORR Sekundäre Endpunkte <u>Phase 1:</u> • Tumoransprechen (inkl. ORR, DOR) • OS • PFS • MRD-Negativität <u>Phase 2:</u> • Tumoransprechen (inkl. OR, DOR) • OS • PFS • MRD-Negativität

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen ^a ^b (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		• Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit
^a) Die Studie LINKER-MM1 umfasst in Phase 1 einen zweiten Studienteil, in dessen Rahmen die subkutane Applikation von Linvoseltamab untersucht wird. Die Angaben zu Phase 1 in dieser Tabelle beziehen sich auf die hier relevanten Patienten, die Linvoseltamab als intravenöse Infusion erhalten haben. ^b) Die Phase 2 der Studie LINKER-MM1 umfasst eine dritte Kohorte, in der Patienten eine anti-IL-6R-Vortherapie zusätzlich zur Behandlung mit Linvoseltamab erhalten. Für diese Kohorte liegen bislang keine Angaben zur Anzahl randomisierter Patienten vor. ^c) Für Patienten in Phase 1 galt dies ab Protokoll-Amendment 5. Weitere Informationen zur Studiendauer finden sich weiter unten im Text. Anti-CD38-mAb: monoklonaler anti-CD38 Antikörper; DL: Dosislevel; DOR: Duration Of Response; EMA: European Medicines Agency; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IL-6R: Interleukin-6 Rezeptor; MRD: Minimal Residual Disease; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; PI: Proteasom-Inhibitor; r/r MM: rezidiertes und refraktäres multiples Myelom; RCT: Randomized Controlled Trial; UK: United Kingdom; USA: United States of America						

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention ^{a,b}	Prä-und Begleitmedikation
Studie zu Linvoseltamab		
Studie LINKER-MM1	Monotherapie mit Linvoseltamab als intravenöse Infusion	Prämedikation^d: Folgende Prämedikation war für alle Patienten in Phase 1 und Phase 2 von der <i>Step-up</i> -Dosierung bis zur ersten vollen Behandlungsdosis erforderlich:
Phase 1	<u>Dosiseskalations-/Dosisfindungsphase:</u> Verschiedene, schrittweise gesteigerte Dosierungen von 1 mg bis 800 mg. Insgesamt 9 Dosislevel (DL 1–DL 9) Ab dem sechsten Patienten in DL 6 wurde die 5/25 <i>Step-up</i> -Dosierung eingeführt: • Woche 1: 5 mg • Woche 2: 25 mg • Woche 3: volle Behandlungsdosis mit 96 mg (DL 6)/ 200 mg (DL 7^c)/ 400 mg (DL 8)/ 800 mg (DL 9) Linvoseltamab als gesplittete Infusion an 2 aufeinanderfolgenden Tagen • Ab Woche 4: 96/200/400/800 mg Linvoseltamab als einzelne Infusion; QW für insgesamt 16 Anwendungen, anschließend 96/200/400/800 mg Q2W	• Dexamethason (40 mg i.v.) 1-3 Stunden vor der Linvoseltamab Infusion^c • Antihistamin (z. B. Diphenhydramin 25 mg i.v., oral oder äquivalent) 30-60 Minuten vor der Linvoseltamab-Infusion • Acetaminophen (Paracetamol 650 mg–1000 mg oral) 30-60 Minuten vor der Linvoseltamab-Infusion
Phase 2	Monotherapie mit Linvoseltamab als intravenöse Infusion <u>Kohorte 1:</u> • <i>Step-up</i>-Dosierung: Woche 1: 5 mg, Woche 2: 25 mg, Woche 3: erste volle Behandlungsdosis mit 50 mg (nicht fachinformationskonform) • Behandlung: 50 mg QW für 10 Wochen, 50 mg in Woche 14 und anschließend Q2W (nicht fachinformationskonform) <u>Kohorte 2:</u> • <i>Step-up</i>-Dosierung: Woche 1: 5 mg, Woche 2: 25 mg, Woche 3: erste volle Behandlungsdosis mit 200 mg • Behandlung: 200 mg QW für 10 Wochen, 200 mg in Woche 14 und anschließend Q2W ○ Patienten, die mit der vollen Behandlungsdosis von 200 mg nach 24 Wochen mindestens ein VGPR erreichten, wurden ab Woche 24 auf 200 mg Q4W umgestellt.	Begleitmedikation: Entsprechend der Zulassung von Linvoseltamab als Monotherapie war keine gleichzeitige weitere gegen die maligne Erkrankung gerichtete Therapie erlaubt. Sonstige Begleitbehandlungen waren nach ärztlicher Maßgabe erlaubt, sofern hierdurch keine Beeinträchtigung der Bewertung des Behandlungseffekts zu erwarten war.
^{a)} Die Phase 1 der Studie LINKER-MM1 umfasst einen zweiten Studienteil, in dessen Rahmen eine subkutane Darreichungsform von Linvoseltamab untersucht wird. Die Angaben zu Phase 1 in dieser Tabelle beziehen sich		

auf die hier relevanten Patienten, die Linvoseltamab als intravenöse Infusion erhalten haben.

b) Die Phase 2 der Studie LINKER-MM1 umfasst eine dritte Kohorte, in der Patienten eine anti-IL-6R-Vortherapie erhalten. Für diese Kohorte liegen bisher keine Ergebnisse vor und die Kohorte 3 ist nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung.

c) Phase 1 Patienten in DL 7 wurden mit einer fachinformationskonformen Dosierung (5/25/200 mg) behandelt. Das Dosierungsschema weicht jedoch von den Angaben in der Fachinformation von Linvoseltamab ab. Alle anderen Dosislevel in Phase 1 entsprechen nicht den Angaben in der Fachinformation von Linvoseltamab.

d) Die Prämedikation wurde in der Studie fortgeführt, bis ein Patient die volle Behandlungsdosis vertrug ohne ein CRS und/oder IRR zu erfahren.

e) Trat nach der Verabreichung einer vollen Behandlungsdosis beim Patienten kein CRS und/oder IRR auf, wurde die Dexamethason-Dosis für diesen Patienten auf 10 mg i.v. herabgesetzt und anschließend abgesetzt, wenn mit der geringeren Dosis ebenfalls kein CRS und/oder IRR auftrat. Wenn es erforderlich war weiterhin Kortikosteroide zu verabreichen, wurde Dexamethason durch ein anderes mittel- oder langwirksames Kortikosteroid (z. B. Methylprednisolon) ersetzt.

CRS: Cytokine Release Syndrome; DL: Dosislevel; i.v.: intravenös; IL-6R: Interleukin-6 Rezeptor; IRR: Infusion Related Reactions; Q2W: Zweiwöchentlich; Q4W: Vierwöchentlich; QW: Wöchentlich; VGPR: Very Good Partial Response

Beschreibung der Studie LINKER-MM1

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LINKER-MM1	Relevante Kohorten	
	Phase 2 Livoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Livoseltamab: 200 mg N=117
Demografische Charakteristika zu Baseline		
Alter (Jahre)		
n	105	117
Mittelwert (SD)	67,6 (10,39)	67,3 (10,19)
Median (Min; Max)	71,0 (37; 91)	70,0 (37; 91)
Altersgruppen (Jahre), n (%)		
< 65	37 (35,2)	44 (37,6)
≥ 65	68 (64,8)	73 (62,4)
≥ 65–< 75	39 (37,1)	42 (35,9)
< 75	76 (72,4)	86 (73,5)
≥ 75	29 (27,6)	31 (26,5)
≥ 75–< 85	28 (26,7)	30 (25,6)
≥ 85	1 (1,0)	1 (0,9)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	61 (58,1)	64 (54,7)
Weiblich	44 (41,9)	53 (45,3)

Studie LINKER-MM1	Relevante Kohorten	
	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Abstammung, n (%)		
Weiß	74 (70,5)	83 (70,9)
Asiatisch	10 (9,5)	10 (8,5)
Nicht-asiatisch	95 (90,5)	107 (91,5)
Schwarz oder afroamerikanisch	17 (16,2)	20 (17,1)
Nicht-schwarz oder - afroamerikanisch	88 (83,8)	97 (82,9)
Andere	1 (1,0)	1 (0,9)
Unbekannt	0	0
Nicht berichtet	3 (2,9)	3 (2,6)
Ethnie, n (%)		
Nicht-hispanisch oder - lateinamerikanisch	96 (91,4)	107 (91,5)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	3 (2,9)	4 (3,4)
Nicht berichtet	6 (5,7)	6 (5,1)
Land, n (%)		
Belgien	6 (5,7)	6 (5,1)
Deutschland	2 (1,9)	2 (1,7)
Spanien	3 (2,9)	3 (2,6)
Südkorea	9 (8,6)	9 (7,7)
USA	85 (81,0)	97 (82,9)
Größe (cm)		
n	100	111
Mittelwert (SD)	168,30 (9,861)	168,00 (9,948)
Median (Min; Max)	168,50 (146,0; 189,0)	167,60 (146,0; 190,5)
Gewicht (kg)		
n	105	117
Mittelwert (SD)	79,56 (20,689)	78,42 (20,321)
Median (Min; Max)	76,70 (45,0; 171,4)	76,10 (45,0; 171,4)
BMI (kg/m²)		
n	100	111
Mittelwert (SD)	28,09 (6,066)	27,74 (5,992)
Median (Min; Max)	28,06 (16,3; 50,9)	27,91 (16,3; 50,9)

Studie LINKER-MM1	Relevante Kohorten	
	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
ECOG-Status, n (%)		
0	29 (27,6)	33 (28,2)
1	76 (72,4)	84 (71,8)
2	0	0
Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline		
MM-Subtyp, n (%)		
Immunglobulin A	22 (21,0)	25 (21,4)
Immunglobulin G	57 (54,3)	65 (55,6)
Sonstiges Schwereketten Myelom	3 (2,9)	3 (2,6)
Nicht-Schwereketten Myelom	0	0
Leichtketten Myelom	23 (21,9)	24 (20,5)
Nicht-Leichtketten Myelom	0	0
Nicht-sekretorisches Myelom	0	0
Fehlend	0	0
ISS-Stadium, n (%)		
I	45 (42,9)	49 (41,9)
II	37 (35,2)	41 (35,0)
III	17 (16,2)	21 (17,9)
Fehlend	6 (5,7)	6 (5,1)
R-ISS-Stadium gemäß CRF, n (%)		
I	25 (23,8)	28 (23,9)
II	59 (56,2)	65 (55,6)
III	14 (13,3)	17 (14,5)
Fehlend	7 (6,7)	7 (6,0)
Zytogenetisches Risiko, n (%)		
Hoch	40 (38,1)	46 (39,3)
t(4;14)-Translokation	9 (8,6)	11 (9,4)
t(14;16)-Translokation	5 (4,8)	6 (5,1)
del(17p)-Deletion	31 (29,5)	35 (29,9)
Standard	65 (61,9)	71 (60,7)
Fehlend	0	0

Studie LINKER-MM1	Relevante Kohorten	
	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Extramedulläres Plasmozytom laut Prüfarzt, n (%)		
Mit	17 (16,2)	17 (14,5)
Ohne	88 (83,8)	100 (85,5)
Fehlend	0	0
Paramedulläres Plasmozytom laut Prüfarzt, n (%)		
Mit	17 (16,2)	17 (14,5)
Ohne	88 (83,8)	100 (85,5)
Fehlend	0	0
Plasmozytom (extramedullär und paramedullär) laut Prüfarzt, n (%)		
Mit	30 (28,6)	30 (25,6)
Ohne	75 (71,4)	87 (74,4)
Fehlend	0	0
Extramedulläres Plasmozytom laut IRC, n (%)		
Mit	18 (17,1)	19 (16,2)
Ohne	87 (82,9)	98 (83,8)
Fehlend	0	0
Paramedulläres Plasmozytom laut IRC, n (%)		
Mit	22 (21,0)	24 (20,5)
Ohne	83 (79,0)	93 (79,5)
Fehlend	0	0
Plasmozytom (extramedullär und paramedullär) laut IRC, n (%)		
Mit	34 (32,4)	36 (30,8)
Ohne	71 (67,6)	81 (69,2)
Fehlend	0	0
Anteil der Plasmazellen im Knochenmark (CD138 mittels Immunhistochemie)^a		
n	81	91
Mittelwert (SD)	32,90 (28,564)	34,23 (30,106)
Median (Min; Max)	25,00 (1,0; 100,0)	25,00 (1,0; 100,0)
Patienten ohne Plasmazellen im Knochenmark, n (%)	2 (1,9)	2 (1,7)
Patienten mit Plasmazellen im Knochenmark, n (%)		
> 0, < 30 %	43 (41,0)	48 (41,0)
≥ 30 %, < 60 %	20 (19,0)	21 (17,9)
≥ 60 %	18 (17,1)	22 (18,8)
> 0, < 50 %	58 (55,2)	64 (54,7)

Studie LINKER-MM1	Relevante Kohorten	
	Phase 2 Linoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linoseltamab: 200 mg N=117
≥ 50 %	23 (21,9)	27 (23,1)
Fehlend	22 (21,0)	24 (20,5)
Gesamtlymphozyten (10⁹/L)		
n	104	116
Mittelwert (SD)	1,099 (0,7622)	1,130 (0,7894)
Median (Min; Max)	0,960 (0,12; 4,82)	1,000 (0,12; 4,82)
< 0,900 (Median), n (%)	51 (48,6)	55 (47,0)
≥ 0,900 (Median), n (%)	53 (50,5)	61 (52,1)
Fehlend, n (%)	1 (1,0)	1 (0,9)
CD4-Zellzahl (Zellen/μL)		
n	76	86
Mittelwert (SD)	321,351 (280,4814)	327,264 (274,3682)
Median (Min; Max)	230,500 (0,18; 1385,00)	257,500 (0,18; 1385,00)
< 200 Zellen/μL, n (%)	29 (27,6)	32 (27,4)
≥ 200 Zellen/μL, n (%)	47 (44,8)	54 (46,2)
Fehlend, n (%)	29 (27,6)	31 (26,5)
CD8-Zellzahl (Zellen/μL)		
n	74	84
Mittelwert (SD)	344,734 (349,8647)	373,650 (378,8977)
Median (Min; Max)	200,500 (19,30; 1988,00)	229,500 (19,30; 1988,00)
< 203,000 (Median), n (%)	37 (35,2)	38 (32,5)
≥ 203,000 (Median), n (%)	37 (35,2)	46 (39,3)
Fehlend, n (%)	31 (29,5)	33 (28,2)
CD4/CD8-Quotient		
n	71	81
Mittelwert (SD)	1,619 (1,6983)	1,548 (1,6314)
Median (Min; Max)	1,250 (0,19; 11,52)	1,199 (0,19; 11,52)
< 1,030 (Median), n (%)	30 (28,6)	37 (31,6)
≥ 1,030 (Median), n (%)	41 (39,0)	44 (37,6)
Fehlend, n (%)	34 (32,4)	36 (30,8)
M-Protein im Serum (g/dL)^b		
n	57	65
Mittelwert (SD)	1,4249 (1,19624)	1,4739 (1,23744)
Median (Min; Max)	1,1400 (0,001; 5,160)	1,1900 (0,001; 5,160)

Studie LINKER-MM1	Relevante Kohorten	
	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
< 1,3700 (Median), n (%)	33 (57,9)	37 (56,9)
≥ 1,3700 (Median), n (%)	24 (42,1)	28 (43,1)
Fehlend, n (%)	0	0
M-Protein im Urin (mg/Tag)^b		
n	49	57
Mittelwert (SD)	256,862 (524,3705)	252,508 (492,4659)
Median (Min; Max)	18,160 (0,00; 2668,38)	18,900 (0,00; 2668,38)
< 21,700 (Median), n (%)	27 (47,4)	30 (46,2)
≥ 21,700 (Median), n (%)	22 (38,6)	27 (41,5)
Fehlend, n (%)	8 (14,0)	8 (12,3)
Kreatinin-Clearance gemäß CRF (mL/min)		
n	104	116
Mittelwert (SD)	77,954 (30,0887)	76,955 (29,6959)
Median (Min; Max)	79,000 (31,00; 208,72)	79,000 (31,00; 208,72)
< 75,500 (Median), n (%)	51 (48,6)	57 (48,7)
≥ 75,500 (Median), n (%)	53 (50,5)	59 (50,4)
Fehlend, n (%)	1 (1,0)	1 (0,9)
Kreatinin-Clearance gemäß Cockcroft-Gault Kriterien (mL/min)		
n	105	117
Mittelwert (SD)	75,499 (29,5584)	74,969 (29,4289)
Median (Min; Max)	71,701 (25,67; 175,67)	71,701 (25,46; 175,67)
< 73,707 (Median), n (%)	55 (52,4)	61 (52,1)
≥ 73,707 (Median), n (%)	50 (47,6)	56 (47,9)
Fehlend, n (%)	0	0
Kreatinin-Clearance gemäß CKD-Kriterien (mL/min)		
n	105	117
Mittelwert (SD)	71,974 (22,5982)	72,124 (22,3920)
Median (Min; Max)	70,744 (12,39; 121,22)	73,110 (12,39; 121,22)
< 73,148 (Median), n (%)	55 (52,4)	59 (50,4)
≥ 73,148 (Median), n (%)	50 (47,6)	58 (49,6)
Fehlend, n (%)	0	0
Hämoglobin (g/L)		
n	105	117
Mittelwert (SD)	105,4 (16,80)	105,4 (17,11)

Studie LINKER-MM1	Relevante Kohorten	
	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Median (Min; Max)	105,0 (76; 159)	105,0 (76; 159)
< 10 g/dL, n (%)	42 (40,0)	48 (41,0)
≥ 10 g/dL, n (%)	63 (60,0)	69 (59,0)
Fehlend, n (%)	0	0
Albumin (g/L)		
n	105	117
Mittelwert (SD)	37,25619 (5,862690)	37,08462 (5,873415)
Median (Min; Max)	38,00000 (15,0000; 48,0000)	38,00000 (15,0000; 48,0000)
< 3,5 g/dL, n (%)	28 (26,7)	34 (29,1)
≥ 3,5 g/dL, n (%)	77 (73,3)	83 (70,9)
Fehlend, n (%)	0	0
BCMA-Spiegel in der Knochenmarksbiopsie gemäß H-Score – Zytoplasma		
n	51	55
Mittelwert (SD)	121,1 (54,34)	126,7 (57,29)
Median (Min; Max)	115,0 (0; 200)	120,0 (0; 250)
< 162,5 (Median), n (%)	37 (35,2)	38 (32,5)
≥ 162,5 (Median), n (%)	14 (13,3)	17 (14,5)
Fehlend, n (%)	54 (51,4)	62 (53,0)
BCMA-Spiegel in der Knochenmarksbiopsie gemäß H-Score – Membran		
n	51	55
Mittelwert (SD)	55,9 (59,39)	57,7 (61,21)
Median (Min; Max)	25,0 (0; 190)	29,0 (0; 207)
< 49,5 (Median), n (%)	28 (26,7)	30 (25,6)
≥ 49,5 (Median), n (%)	23 (21,9)	25 (21,4)
Fehlend, n (%)	54 (51,4)	62 (53,0)
BCMA im Serum (ng/mL)		
n	99	111
Mittelwert (SD)	647,41 (764,492)	658,54 (762,923)
Median (Min; Max)	363,00 (18,7; 4430,0)	368,00 (18,7; 4430,0)
< 400 ng/mL, n (%)	54 (51,4)	59 (50,4)
≥ 400 ng/mL, n (%)	45 (42,9)	52 (44,4)
Fehlend, n (%)	6 (5,7)	6 (5,1)

Studie LINKER-MM1	Relevante Kohorten	
	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
LDH-Level (IU/L)		
n	104	116
Mittelwert (SD)	231,6 (130,35)	229,0 (128,77)
Median (Min; Max)	198,5 (116; 953)	196,0 (115; 953)
Hoch (über ULN)	33 (31,4)	36 (30,8)
Niedrig (unter ULN)	71 (67,6)	80 (68,4)
Fehlend	1 (1,0)	1 (0,9)
Zeit von der Erstdiagnose des symptomatischen MM bis zur ersten Dosis Linvoseltamab (Monate)		
n	105	117
Mittelwert (SD)	75,9 (46,55)	76,0 (46,72)
Median (Min; Max)	68,4 (0; 219)	68,4 (0; 219)
< 69,7 (Median), n (%)	55 (52,4)	61 (52,1)
≥ 69,7 (Median), n (%)	50 (47,6)	56 (47,9)
Fehlend, n (%)	0	0
Vortherapie bezogene Charakteristika		
Anzahl der Patienten mit vorheriger systemischer anti- MM-Therapie, n (%)	105 (100)	117 (100)
Therapie-Setting, n (%)		
r/r	79 (75,2)	91 (77,8)
Erhaltungstherapie	64 (61,0)	74 (63,2)
Erstlinientherapie	92 (87,6)	104 (88,9)
Konditionierungstherapie für die Stammzelltransplantation	53 (50,5)	60 (51,3)
Andere	41 (39,0)	41 (35,0)
Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)		
0	0	0
1	0	0
2	3 (2,9)	4 (3,4)
3	22 (21,0)	24 (20,5)
4	23 (21,9)	24 (20,5)
5	20 (19,0)	23 (19,7)
6	14 (13,3)	17 (14,5)
7	16 (15,2)	16 (13,7)
8	3 (2,9)	3 (2,6)

Studie LINKER-MM1	Relevante Kohorten	
	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
9	1 (1,0)	1 (0,9)
10	1 (1,0)	2 (1,7)
11	0	0
12	0	0
13	2 (1,9)	2 (1,7)
14	0	0
15	0	0
16	0	1 (0,9)
Anzahl vorheriger Therapielinien		
n	105	117
Mittelwert (SD)	5,0 (1,99)	5,1 (2,23)
Median (Min; Max)	5,0 (2; 13)	5,0 (2; 16)
Vorherige systemische Therapie, n (%)		
PI		
Bortezomib	96 (91,4)	107 (91,5)
Carfilzomib	87 (82,9)	97 (82,9)
Ixazomib	35 (33,3)	39 (33,3)
Mindestens ein PI	105 (100)	117 (100)
IMiD		
Lenalidomid	103 (98,1)	115 (98,3)
Pomalidomid	88 (83,8)	98 (83,8)
Thalidomid	17 (16,2)	18 (15,4)
Mindestens ein IMiD	105 (100)	117 (100)
Anti-CD38-mAb		
Daratumumab	102 (97,1)	114 (97,4)
Isatuximab	9 (8,6)	9 (7,7)
Mindestens ein Anti-CD38-mAb	105 (100)	117 (100)
Exposition gegenüber vorherigen Therapien, n (%)^c		
Dreifach exponiert	105 (100)	117 (100)
Vierfach exponiert	101 (96,2)	112 (95,7)
Fünffach exponiert	81 (77,1)	90 (76,9)
Refraktär gegenüber vorherigen Therapien, n (%)		
PI		
Bortezomib	50 (47,6)	57 (48,7)

Studie LINKER-MM1	Relevante Kohorten	
	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Carfilzomib	70 (66,7)	79 (67,5)
Ixazomib	30 (28,6)	33 (28,2)
Mindestens ein PI	98 (93,3)	110 (94,0)
IMiD		
Lenalidomid	78 (74,3)	87 (74,4)
Pomalidomid	73 (69,5)	82 (70,1)
Thalidomid	7 (6,7)	8 (6,8)
Mindestens ein IMiD	97 (92,4)	108 (92,3)
Anti-CD38-mAb		
Daratumumab	87 (82,9)	99 (84,6)
Isatuximab	9 (8,6)	9 (7,7)
Mindestens ein Anti-CD38-mAb	90 (85,7)	102 (87,2)
Refraktär gegenüber vorherigen Therapielinien, n (%)^d		
Dreifach refraktär	85 (81,0)	96 (82,1)
Vierfach refraktär	69 (65,7)	77 (65,8)
Fünffach refraktär	28 (26,7)	33 (28,2)
Refraktär gegenüber der letzten Therapielinie, n (%)		
Ja	88 (83,8)	100 (85,5)
Nein	17 (16,2)	17 (14,5)
Zeit vom Enddatum der letzten vorangegangenen systemischen anti-MM Therapie bis zur ersten Dosis Linvoseltamab (Monate)		
n	105	117
Mittelwert (SD)	2,07 (2,999)	2,03 (2,871)
Median (Min; Max)	1,31 (0,0; 16,1)	1,31 (0,0; 16,1)
Zeit vom letzten Rezidiv/ von der letzten Progression bis zur ersten Dosis Linvoseltamab (Monate)		
n	104	116
Mittelwert (SD)	3,71 (9,516)	3,47 (9,042)
Median (Min; Max)	1,38 (-2,6; 81,6)	1,38 (-2,6; 81,6)
Anzahl der Patienten mit vorherigem myelomgerichtetem chirurgischem Eingriff, n (%)^e		
	11 (10,5)	14 (12,0)
Anzahl der Patienten mit vorheriger myelomgerichteter Strahlentherapie, n (%)^e		
	28 (26,7)	31 (26,5)

Studie LINKER-MM1	Relevante Kohorten	
	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Anzahl der Patienten mit vorheriger hämatopoetischer Stammzelltransplantation, n (%) ^e	68 (64,8)	76 (65,0)
Prämedikation mit Dexamethason		
n	98	110
Mittelwert (SD)	8,37 (13,535)	8,67 (13,176)
Median (Min; Max)	3,79 (0,1; 67,4)	4,14 (0,1; 67,4)
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023, FAS-Population ^{a)} Nur Patienten mit einem positiven Plasmazellanteil zu Baseline sind in der numerischen Zusammenfassung enthalten. ^{b)} Nur für Patienten mit IgG-Subtyp. ^{c)} Patienten gelten als dreifach exponiert, wenn sie bereits eine Therapie mit einem PI, einem IMiD und einem Anti-CD38-mAb erhalten haben. Vierfach exponierte Patienten sind dreifach exponiert und haben zusätzlich eine weitere Therapie mit einem PI oder einem IMiD erhalten. Als fünffach exponiert gelten Patienten, die bereits mit zwei PI, zwei IMiD und einem Anti-CD38-mAb behandelt wurden. ^{d)} Patienten gelten als dreifach refraktär, wenn ihre Erkrankung refraktär gegenüber früheren Therapien mit einem PI, einem IMiD und einem Anti-CD38-mAb war. Vierfach refraktäre Patienten sind dreifach refraktär und ihre Erkrankung ist zusätzlich refraktär gegenüber einer weiteren Therapie mit einem PI oder einem IMiD. Als fünffach refraktär gelten Patienten, deren Erkrankung refraktär gegenüber vorherigen Therapien mit zwei PI, zwei IMiD und einem Anti-CD38-mAb war. ^{e)} Weitere Informationen zu myelomgerichteten chirurgischen Eingriffen und Strahlentherapien sowie hämatopoetischer Stammzelltransplantation können den Anhängen zum Studienbericht der Studie LINKER-MM1 entnommen werden [71]. Informationen zu Begleitmedikationen, die Patienten während der Teilnahme an der Studie LINKER-MM1 erhalten haben, können den Anhängen zum Studienbericht der Studie LINKER-MM1 entnommen werden [71]. Anti-CD38-mAb: monoklonaler anti-CD38 Antikörper; BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); BMI: Body Mass Index; CKD: Chronic Kidney Disease; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Ig: Immunglobulin; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IRC: Independent Review Committee; ISS: International Staging System; IU: International Unit; LDH: Lactatdehydrogenase; MM: Multiples Myelom; PI: Proteasom-Inhibitor; r/r: rezidiert/refraktär; R-ISS: Revised International Staging System; ULN: Upper Limit of Normal;		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie LINKER-MM1 und für die vorliegende Fragestellung relevante Studienkohorten

LINKER-MM1 ist eine offene Phase 1/2-Studie, die erstmals die Sicherheit, Verträglichkeit, Antitumoraktivität und Pharmakokinetik von Linvoseltamab bei Patienten mit r/r MM untersucht. Das Studiendesign der LINKER-MM1 gliedert sich in zwei Phasen.

Phase 1 diente primär der Dosisfindung. Während einer Dosisescalationsphase erhielten die Patienten in Kohorten mit 3–7 Patienten verschiedene, schrittweise gesteigerte Dosierungen von Linvoseltamab, mit dem primären Ziel der Dosisfindung und Untersuchung dosis-limitierender Toxizitäten. Da die Dosierung in der Dosisescalationsphase überwiegend nicht im Einklang mit den Vorgaben der Fachinformation steht [17], sind die Ergebnisse der Dosisescalationsphase nicht für die vorliegende Fragestellung relevant. Lediglich in der Kohorte DL 7 erhielten Patienten der Phase 1 eine fachinformationskonforme Zieldosierung von 200 mg, allerdings nach einem von den Vorgaben der Fachinformation abweichenden Dosierungsschema. Die Ergebnisse für diese Kohorte werden in einer kombinierten Betrachtung mit den Ergebnissen der Phase 2, Kohorte 2 ergänzend dargestellt (alle 200-mg-Patienten). In einem zweiten Teil der Phase 1 wurde eine subkutane Formulierung von Linvoseltamab untersucht. Diese Ergebnisse sind ebenfalls nicht relevant für die vorliegende Fragestellung.

In Phase 2 der LINKER-MM1 wurden die in der Dosisescalationsphase identifizierten empfohlenen Dosierungen in 3 separaten Kohorten weiter untersucht. In Kohorte 1 wurden Patienten mit einer Zieldosierung von 50 mg Linvoseltamab behandelt. In Kohorte 2 und Kohorte 3 wurden Patienten mit einer Zieldosierung von 200 mg Linvoseltamab behandelt. Patienten in Kohorte 3 erhielten vor der Behandlung mit Linvoseltamab einmalig eine anti-IL-6R-Vortherapie als CRS-Prophylaxe. Kohorte 3 umfasste einen definierten Anteil von Patienten mit r/r MM nach Versagen einer vorherigen, gegen BCMA gerichteten CAR-T-Zelltherapie. Ergebnisse aus Kohorte 3 waren zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht verfügbar und wurden deshalb nicht dargestellt.

Gemäß der aktuellen Fachinformation wird Linvoseltamab in einer Zieldosierung von 200 mg als intervenöse Infusion angewendet. Dementsprechend ist Phase 2, Kohorte 2 die relevante Kohorte für die vorliegende Fragestellung und wurde im Folgenden im Hinblick auf die jeweilige Patientenpopulation, das Studiendesign, die Intervention sowie auf weitere Details der Studiendurchführung und -auswertung näher charakterisiert. Zudem wurden – wie bereits beschrieben – ergänzende Angaben zur kombinierten Betrachtung der in Phase 1 und Phase 2 mit der Zieldosierung von 200 mg behandelten Patienten gemacht

Patientenpopulation

Zentrale Ein- und Ausschlusskriterien

Die zentralen Einschlusskriterien für die hier relevanten Kohorten der Studie LINKER-MM1 sind im Folgenden zusammengefasst.

In die Studie LINKER-MM1 wurden erwachsene Patienten ab einem Alter von 18 Jahren mit einer bestätigten Diagnose eines aktiven r/r MM gemäß den diagnostischen Kriterien der IMWG [74] eingeschlossen.

In Phase 1 mussten Patienten alle verfügbaren Therapien ausgeschöpft haben, die einen klinisch relevanten Nutzen versprochen. Dies galt für Patienten mit Krankheitsrezidiv, behandlungsrefraktärer Erkrankung oder Therapieunverträglichkeit. Die Patienten mussten eine Krankheitsprogression nach mindestens 3 Therapielinien oder eine Unverträglichkeit gegenüber den Therapien, einschließlich PI, IMiD und Anti-CD38-mAb, gezeigt haben. Alternativ konnten Patienten mit Progression nach einem Anti-CD38-mAb und einer zweifach refraktären Erkrankung gegenüber einem PI und IMiD oder Unverträglichkeit gegenüber diesen Therapien aufgenommen werden. Der Anti-CD38-mAb konnte entweder allein oder in Kombination mit einem PI verabreicht worden sein. Eine refraktäre Erkrankung war definiert als Fehlen eines Ansprechens oder Auftreten eines Rezidivs innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Behandlung.

In Phase 2 musste für Patienten mit r/r MM zunächst eine dreifach refraktäre Erkrankung vorliegen (laut Protokolländerung 5), was bedeutet, dass die Erkrankung gegenüber mindestens einem Anti-CD38-mAb, einem PI und einem IMiD refraktär war. Zusätzlich mussten Patienten fünffach exponiert sein, also mindestens mit zwei PIs (Bortezomib und Carfilzomib), zwei IMiDs (Lenalidomid und Pomalidomid) sowie einem Anti-CD38-mAb behandelt worden sein. Ab Protokolländerung 6 US-1 wurde dieses Kriterium jedoch angepasst, um eine bessere Übereinstimmung mit der aktualisierten Hypothese der gesamten Studie und der Phase 1-Population zu erzielen: Die Patienten mussten eine Krankheitsprogression nach oder während mindestens 3 vorangegangenen Therapien zeigen, einschließlich eines PI, eines IMiD und eines Anti-CD38-mAb. Alternativ konnten auch Patienten aufgenommen werden, deren Erkrankung dreifach refraktär war – unabhängig von der Anzahl vorheriger Therapien. Eine refraktäre Erkrankung war definiert als Krankheitsprogression während der Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Behandlung oder ein Therapieansprechen < 25 %.

Darüber hinaus mussten geeignete Patienten eine Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten aufweisen. Es konnten nur Patienten mit einem ECOG-Status von ≤ 1 sowie adäquater Knochenmarks- und Organfunktion in die Studie eingeschlossen werden.

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patienten mit Beteiligung des Zentralnervensystems, ebenso wie Patienten mit vorheriger Anti-BCMA gerichteter Immuntherapie (d. h. Anti-BCMA bispezifische Antikörper und bispezifische T-Zell-Engager; BCMA-Antikörper-Wirkstoff-Konjugate waren nicht ausgeschlossen, und BCMA-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie war nicht ausgeschlossen für Phase 2, Kohorte 3) und Patienten mit kürzlicher

Behandlung mit anderen myelomgerichteten oder investigativen Therapien. Ebenfalls ausgeschlossen waren Patienten mit vorheriger allogener Stammzelltransplantation und autologer Stammzelltransplantation, wenn diese in einem Zeitraum von 12 Wochen vor Studienbeginn erfolgt war. Weitere Ausschlusskriterien betreffen in erster Linie Aspekte, die die Patientensicherheit gefährden oder die Beurteilung des Therapieeffekts behindern könnten. (z. B. bekannte Allergien auf ähnliche Präparate, bekannte bedeutsame aktive Infektionen, gleichzeitig bestehende andere bedeutsame Erkrankungen, Schwangerschaft, etc.).

Studiendesign und Intervention

Die Studie LINKER-MM1 wurde an 42 Studienzentren in den USA, Belgien, Deutschland, Japan, Südkorea, Spanien und UK durchgeführt. Für Patienten in Kohorte 2 der Phase 2 umfasste die Studie eine *Screening*-Phase von bis zu 28 Tagen sowie eine Behandlungsphase mit variabler Dauer. Anschließend wurden Patienten im Rahmen einer *Follow-Up*-Phase nachbeobachtet. Patienten, die aus der *Follow-Up*-Phase ausschieden, jedoch ihre Einwilligung nicht zurückgezogen hatten, wurden weiterhin in Bezug auf den Überlebensstatus nachbeobachtet (siehe Abbildung 4-5).

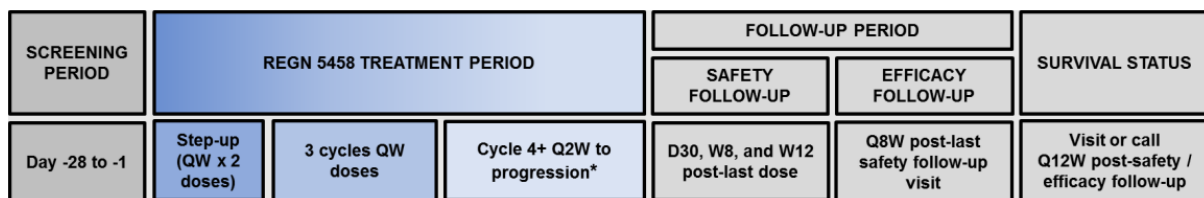


Abbildung 4-5: Studiendesign der Studie LINKER-MM1 für Patienten in Phase 2. Quelle [72].

D: day; Q12W: Alle 12 Wochen; Q2W: Zweiwöchentlich; QW: Wöchentlich; REGN 5458: Linvoseltamab; W: week

Screening-Phase

Während der bis zu 28 Tage langen Screening-Phase wurde die Eignung der Patienten für die Studienteilnahme geprüft und die Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline vorgenommen (die Ergebnisse sind in Tabelle 4-40 zusammengefasst).

Behandlungsphase

Die Behandlungsphase begann mit einer *Step-up*-Dosierung über 14 Tage. Geeignete Patienten erhielten eine initiale Dosis mit 5 mg Linvoseltamab in Woche 1, eine intermediäre Dosis mit 25 mg Linvoseltamab in Woche 2 und eine volle Dosis mit 200 mg Linvoseltamab ab Woche 3. Anschließend erhielten die Patienten die volle Zieldosis (200 mg) wöchentlich für insgesamt 3 Zyklen (jeweils 28 Tage). Ab Zyklus 4 wurde das Infusionsintervall auf alle 2 Wochen getreckt (siehe Abbildung 4-6). Patienten, die die volle Zieldosierung von 200 mg für mindestens 24 Wochen erhalten hatten und ein VGPR oder besser erreichten erhielten Linvoseltamab fortan alle 4 Wochen (möglich ab Zyklus 6). Zur Minimierung des Risikos von CRS- und IRR-Ereignissen, die mit dem T-Zell-rekrutierenden Wirkmechanismus von Linvoselta-

mab assoziiert sein können, war zudem, insbesondere vor den ersten Infusionen von Linvoseltamab, eine Prämedikation mit Dexamethason, einem Antihistamin wie Diphenhydramin und Acetaminophen (Paracetamol) vorgeschrieben (siehe hierzu auch Tabelle 4-39 sowie die Angaben in der Fachinformation von Linvoseltamab [17]). Aufgrund der B-Zell-depletierenden Wirkung von Linvoseltamab war eine weitere prophylaktische Medikation zur Senkung des Infektionsrisikos für bestimmte Patientengruppen gemäß dem jeweiligen Risiko empfohlen.

Entsprechend der Anwendung und Zulassung von Linvoseltamab wurde jede Dosis als einzelne intravenöse Infusion verabreicht. Linvoseltamab ist als Monotherapie zugelassen, dementsprechend war in der Studie LINKER-MM1 keine gleichzeitige weitere gegen die maligne Erkrankung gerichtete Therapie erlaubt. Sonstige Begleitbehandlungen waren nach ärztlicher Maßgabe erlaubt, sofern hierdurch keine Beeinträchtigung der Bewertung des Behandlungseffekts zu erwarten war. Patienten setzten die Behandlung mit Linvoseltamab bis zu dem Zeitpunkt fort, zu dem eine Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder ein anderer protokollspezifizierter Grund für den Behandlungsabbruch auftrat (z. B. Gefährdung der Patientensicherheit [schwere allergische Reaktion, schwere unkontrollierte opportunistische Infektion etc.], nicht-tolerierbare UE, Schwangerschaft, Rücknahme der Einwilligungserklärung, etc.).

Das Dosierungsschema für Patienten in DL 7 (200 mg) in Phase 1 wich von dem in Phase 2 ab: So betrug die Dauer der wöchentlichen Gabe Linvoseltamab für Patienten in DL 7 insgesamt 16 statt 14 Wochen und die erste volle Dosis Linvoseltamab wurde geteilt an 2 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Zudem hatten Patienten in DL 7 nicht die Möglichkeit, auf ein gestrecktes Infusionsintervall alle 4 Wochen zu wechseln.

Während der Behandlungsphase wurden Patienten, die die Therapie mit Linvoseltamab absetzen, aber nicht aus der Studie ausschieden, gebeten, für eine *End-of-treatment*-Visite (30 Tage nach der letzten Dosis Linvoseltamab) in die Klinik zurückzukehren und traten anschließend in die *Follow-Up*-Phase über. Patienten, die ihre Einwilligung zur weiteren Studienteilnahme widerrufen hatten, wurden nach dem Widerruf der Einwilligung in keinem Zusammenhang mehr nachbeobachtet.

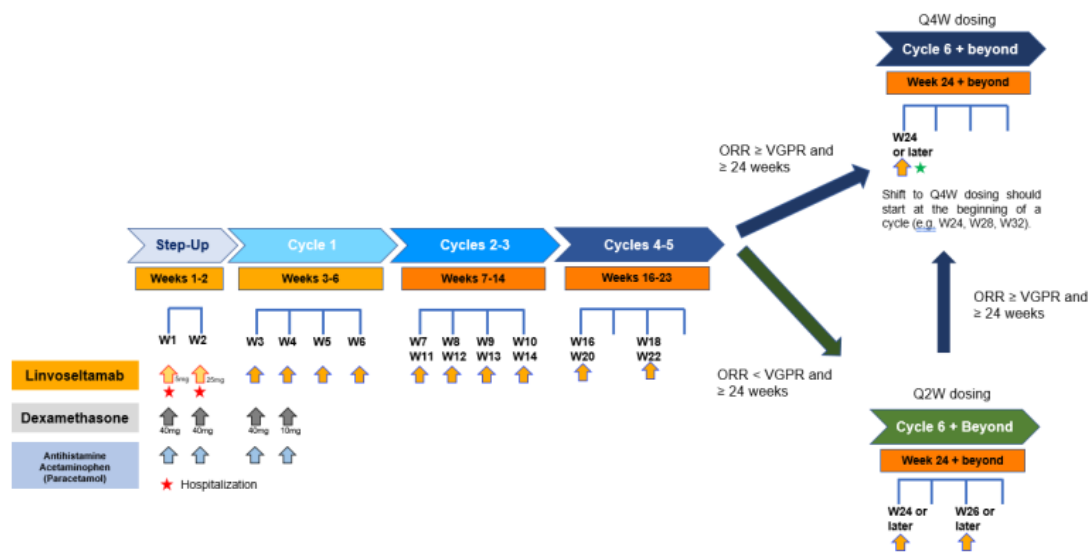


Abbildung 4-6: Dosierungsschema für die Behandlung mit Linvoseltamab in Phase 2 der Studie LINKER-MM1. Quelle [69].

ORR: Objective Response Rate; Q2W: Zweiwöchentlich; Q4W: Vierwöchentlich; VGPR: Very Good Partial Response; W: week

Follow-Up-Phase

Die *Follow-Up*-Phase umfasste die Erhebung von Sicherheitsdaten, die Beurteilung der Wirksamkeit sowie die Erfassung des Überlebensstatus und gliedert sich wie folgt:

- **Sicherheitsnachbeobachtung (alle Patienten):** Alle Patienten wurden für insgesamt 3 Nachuntersuchungen nach der letzten Dosis Linvoseltamab beobachtet oder bis zum Beginn einer neuen, nicht protokollkonformen anti-MM-Therapie bzw. bis zum Widerruf der Einwilligung – je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.
- **Wirksamkeitsnachbeobachtung:** Bei Patienten, die die Therapie mit Linvoseltamab aus anderen Gründen als Krankheitsprogression, Beginn einer nicht protokollkonformen anti-MM-Therapie oder Tod beendet hatten, wurde das Tumoransprechen alle 8 Wochen (Q8W) während der Nachbeobachtungsphase bewertet. Diese Bewertung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, dem Tod des Patienten, dem Beginn einer nicht protokollkonformen anti-MM-Therapie oder dem Widerruf der Einwilligung zur Nachbeobachtung – je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.
- **Überlebensstatus:** Nach Abschluss der Sicherheits- und ggf. der Wirksamkeitsnachbeobachtung wurden alle Patienten in Abständen von 12 Wochen (Q12W) hinsichtlich ihres Überlebensstatus nachverfolgt – bis zum Tod, Verlust im *Follow-Up*, Widerruf der Einwilligung zur Nachbeobachtung oder Studienbeendigung durch den Sponsor, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Die Erhebung des Überlebensstatus konnte im Rahmen von Klinikbesuchen oder durch Fernkontakt (z. B. telefonisch) erfolgen.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Phase 2 der Studie LINKER-MM1 war die Gesamtansprechrate gemäß den objektiven, international anerkannten IMWG-Kriterien [74], zentral beurteilt durch ein unabhängiges Bewertungskomitee.

Im Hinblick auf das Tumoransprechen waren neben der Gesamtansprechrate auch die Raten eines VGPR und besser, eines CR und besser sowie die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen wichtige sekundäre Endpunkte. Weitere wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Dauer des Gesamtüberlebens, die Dauer des progressionsfreien Überlebens sowie die MRD-Negativität. Zudem wurde der Allgemeinzustand und die Symptomatik anhand 3 patientenberichteter Fragebögen erhoben, des generischen EQ-5D, des krebspezifischen EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen EORTC QLQ-MY20.

In der Studie LINKER-MM1 wurde die Lebensqualität der Patienten ebenfalls anhand der 3 genannten patientenberichteter Fragebögen erhoben.

Zur Untersuchung der Verträglichkeit und Nebenwirkungen von Linvoseltamab dienten die Erfassung unerwünschter Ereignisse sowie weitere körperliche und Laboruntersuchungen.

Eine ausführliche Beschreibung der im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen, einschließlich einer Diskussion der Patientenrelevanz der Endpunkte, findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte sind in den entsprechenden Unterabschnitten von Abschnitt 4.3.2.3.3.1 aufgeführt.

Datenschnitte

Primärer Datenschnitt

Im vorliegenden Dossier wird für die Studie LINKER-MM1 der primäre Datenschnitt vom 08.09.2023 dargestellt. Die primäre Analyse war gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert auf den Zeitpunkt, zu dem alle Patienten der Auswertungspopulation mindestens 32 Wochen der Endpunktbewertung abgeschlossen hatten, oder die Studienteilnahme vorzeitig beendet hatten. Dieser Datenschnitt ist in Form eines vollständigen Studienberichts aufgearbeitet [69] und liegt den Daten zu Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit von Linvoseltamab zugrunde, die der EMA mit dem initialen Zulassungsantrag übermittelt wurden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 105 Patienten in Phase 2, Kohorte 2 eingeschlossen und hatten mindestens eine Dosis Linvoseltamab erhalten. In Phase 1 wurden insgesamt 12 Patienten mit der Zieldosierung von 200 mg Linvoseltamab behandelt, sodass die kombinierten Analysen insgesamt für 117 Patienten erfolgten.

EMA-Datenschnitt

Während des Zulassungsprozesses wurden von der EMA aktualisierte Analysen angefordert. Zu diesem Zweck wurde zu einem Datenschnitt am 06.01.2024 (EMA-Datenschnitt) eine vollständige Neuauswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durchgeführt, die sowohl hinsichtlich Auswertungspopulation als auch Methodik der primären Analyse entsprach. Diese Auswertungen werden im Dossier dargestellt. Patientenberichtete Endpunkte

wurden zum EMA-Datenschnitt nicht erneut ausgewertet. Die Auswertungen zum EMA-Datenschnitt wurden nicht in Form eines Studienberichts aufgearbeitet; vollständige Informationen zu Ergebnissen und Methodik sind für die dargestellten Analysen aus den Quelldatentabellen verfügbar [75]. Zulassungsbegründend waren sowohl Daten zum EMA-Datenschnitt als auch Daten zum primären Datenschnitt [1].

Aktueller Datenschnitt

Zu einem Datenschnitt am 23.07.2024 wurde eine vollständige Neuauswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der LINKER-MM1 durchgeführt, die sowohl hinsichtlich Auswertungspopulation als auch Methodik der primären Analyse entsprach. Die Auswertungen wurden unter anderem für vergleichenden Analysen in der nicht-interventionellen Studie R5458-ONC-21101 herangezogen, deren Ergebnisse als Zusatzanalysen im Dossier ergänzend dargestellt wurden. Die Auswertungen zum aktuellen Datenschnitt werden im Dossier dargestellt, wenngleich die Ergebnisse nicht zulassungsbegründend waren. Patientenberichtete Endpunkte wurden zum aktuellen Datenschnitt nicht erneut ausgewertet. Die Auswertungen zum aktuellen Datenschnitt wurden nicht in Form eines Studienberichts aufgearbeitet; vollständige Informationen zu Ergebnissen und Methodik sind für die dargestellten Analysen aus den Quelldatentabellen verfügbar [76].

Ergebnisse

Analysepopulationen

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.09.2023 waren 282 Patienten mit r/r MM in die Studie LINKER-MM1 eingeschlossen. Davon waren 105 Patienten in der hier relevanten Phase 2, Kohorte 2 eingeschlossen, die entsprechend den Vorgaben in der Fachinformation von Linvoseltamab behandelt worden waren. Darüber hinaus wurden 12 Patienten in DL 7 der Phase 1 ebenfalls mit 200 mg Linvoseltamab behandelt.

Die *Full-Analysis*-Population (FAS, *Full Analysis Set*) umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Linvoseltamab in beliebiger Dosierung erhalten hatten. Die Sicherheitsanalysepopulation (SAF, *Safety Analysis Set*) umfasste per Definition alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Da alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mindestens eine Dosis Linvoseltamab erhalten hatten, entsprach die FAS-Population der SAF-Population.

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte wurde anhand der FAS vorgenommen. Die Behandlungcompliance/-verabreichung sowie alle klinischen Sicherheitsvariablen wurden anhand der SAF analysiert. Alle Analysen zu patientenberichteten Endpunkten (PRO, *Patient-reported Outcomes*) wurden anhand des PRO-Analysis-Set durchgeführt, das auf der FAS beruht. Die Auswertungen zu PRO-Endpunkten umfassten nur Patienten, für die ein Messwert zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt im Studienverlauf berichtet wurde.

Die Verteilung der Patienten auf die Analysepopulationen ist in Tabelle 4-41 zusammengefasst. Die Anzahl der Patienten in den Analysepopulationen zum EMA-Datenschnitt vom 06.01.2024

sowie zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024 entspricht der Anzahl an Patienten zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts und wird deshalb nicht gesondert aufgeführt.

Tabelle 4-41: Analysepopulationen in der Studie LINKER-MM1

Studie LINKER-MM1	Phase 2, Kohorte 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Analysepopulation, n (%)		
FAS	105 (100)	117 (100)
SAF	105 (100)	117 (100)
PRO	105 (100)	117 (100)
FAS: Full Analysis Set; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; SAF: Safety Analysis Set		

Baselinecharakteristika

Die in die Studie LINKER-MM1 eingeschlossenen Patienten wurden anhand demographischer, krankheitsspezifischer und vorthherapiebezogener Charakteristika beschrieben. Zentrale Patientencharakteristika zu Baseline sind in Tabelle 4-40 auf Basis des FAS zum primären Datenschnitt dargestellt. Die Baselinecharakteristika – einschließlich krankheitsspezifischer und Vorthherapie bezogener Charakteristika – der Patienten in Phase 2, Kohorte 2 waren insgesamt gut vergleichbar zu denen der 200 mg Gesamtpopulation (siehe Tabelle 4-41). Die Beschreibung der Patientencharakteristika beschränkt sich daher im Folgenden auf die Patienten Phase 2, Kohorte 2.

Von den 105 Patienten in Phase 2, Kohorte 2 waren 58,1 % männlich und 41,9 % weiblich. Das mittlere Alter lag bei 67,6 Jahren und das mediane Alter bei 71,0 Jahren; 64,8 % der Patienten waren ≥ 65 Jahre und 27,6 % ≥ 75 Jahre alt. Die Patienten waren überwiegend weißer Abstammung (70,5 %) und nicht hispanisch oder lateinamerikanisch (91,4 %). Ein Anteil von 9,5 % war asiatischer Abstammung und 16,2 % waren schwarzer oder afroamerikanischer Abstammung. Die Patienten stammten mehrheitlich aus den USA (81,0 %). Alle weiteren Patienten stammten aus Südkorea (8,6 %), Belgien (5,7%), Spanien (2,9 %) und Deutschland (1,9 %). Die mediane Größe der Patienten lag bei 168,50 cm und das mediane Gewicht bei 76,7 kg mit einem medianen BMI von 28,06 kg/m². Etwa ein Drittel der Patienten (27,6 %) wies zu Baseline einen ECOG-Status von 0 auf, etwa zwei Drittel der Patienten (72,4 %) einen ECOG-Status von 1.

Die häufigsten MM-Subtypen waren IgG-Myelome (54,3 %) und IgA-Myelome (21,0 %). Ein Leichtkettenmyelom wiesen 21,9 % der Patienten in Phase 2, Kohorte 2 auf. Insgesamt befanden sich 35,2 % der Patienten in ISS-Stadium II und 16,2 % der Patienten in ISS-Stadium III. Gemäß CRF (*Case Report Form*) befanden sich 56,2 % der Patienten in R-ISS-Stadium II und 13,3 % in R-ISS-Stadium III. Für 38,1 % der Patienten wurde eine Hochrisiko-Zytogenetik berichtet, bei 61,9 % der Patienten lag ein Standard-Risiko vor. Ein extramedulläres Plasmozytom zu Baseline hatten gemäß IRC 17,1 % der Patienten, ein paramedulläres Plasmozytom lag bei 21 % vor. Laut IRC hatten 32,4 % der Patienten zu Baseline sowohl ein extramedulläres als auch ein paramedulläres Plasmozytom. Bei den meisten Patienten konnten Plasmazellen im

Knochenmark nachgewiesen werden; 17,1 % der Patienten hatten einen Anteil von ≥ 60 % Plasmazellen im Knochenmark. Der mediane BCMA-Spiegel im Serum lag bei 363,00 ng/mL (Min; Max: 18,7; 4430,0).

Alle Patienten hatten bereits eine vorherige myelomgerichtete systemische Therapie erhalten. Die Anzahl vorheriger Therapielinien lag für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 zwischen 2 und 13 Therapielinien. Im Median hatten Patienten 5 Vorthérapien erhalten. 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 %) und 77,1 % der Patienten waren fünffach exponiert. Die überwiegende Mehrheit der Patienten wies eine refraktäre Erkrankung auf, wobei 81 % der Patienten dreifach refraktär, 65,7 % vierfach refraktär und 26,7 % fünffach refraktär waren. Insgesamt hatten 83,8 % der Patienten eine Erkrankung, die refraktär auf die letzte Therapielinie war.

Zusammenfassend handelt es sich bei der Studienpopulation in den hier relevanten Kohorten der Studie LINKER-MM1 um ein stark vorthérapiertes, oft therapierefraktäres Patientenkollektiv. Für einen erheblichen Anteil der Patienten lagen Hochrisikofaktoren vor und die Prognose der Patienten war insgesamt schlecht.

Therapie- und Studienabbrüche

Patienten in der Studie LINKER-MM1 wurden bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Eintreten eines anderen protokollspezifizierten Grunds für einen Therapieabbruch mit Linvoseltamab behandelt. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 08.09.2023 hatten 53,3 % der Patienten in Phase 2, Kohorte 2 und 54,7 % aller 200-mg-Patienten die Therapie mit Linvoseltamab abgebrochen. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren Krankheitsprogression (29,5 % bzw. 31,6 %) und das Auftreten von UE (12,4 % bzw. 12,8 %) (siehe Tabelle 4-42). Sechs Patienten hatten die Therapie mit Linvoseltamab vor dem Erreichen der vollen Zieldosis Linvoseltamab abgebrochen. Insgesamt waren zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts 52/105 der Patienten (49,5 %) aus Phase 2, Kohorte 2 und 56/117 aller 200-mg-Patienten (47,9 %) in der Studie verblieben. Der häufigste Grund für einen Studienabbruch war ebenfalls die Krankheitsprogression.

Zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts vom 06.01.2024 hatten 63,8 % der Patienten in Phase 2, Kohorte 2 und 65,0 % aller 200-mg-Patienten die Therapie mit Linvoseltamab abgebrochen. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren Krankheitsprogression (36,2 % bzw. 37,6 %) und das Auftreten von UE (16,2 % in beiden betrachteten Populationen) (siehe Tabelle 4-43). Insgesamt waren zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts 42/105 der Patienten (40,0 %) aus Phase 2, Kohorte 2 und 46/117 aller 200-mg-Patienten (39,3 %) in der Studie verblieben. Der häufigste Grund für einen Studienabbruch war ebenfalls die Krankheitsprogression.

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts vom 23.07.2024 hatten 70,5 % der Patienten in Phase 2, Kohorte 2 und 70,9 % aller 200-mg-Patienten die Therapie mit Linvoseltamab abgebrochen. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren Krankheitsprogression (38,1 % bzw. 39,3 %) und das Auftreten von UE (18,1 % bzw. 17,9 %) (siehe Tabelle 4-44).

Insgesamt waren zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts 37/105 Patienten (35,2 %) in Phase 2, Kohorte 2 und 41/117 aller 200-mg-Patienten (35,0 %) in der Studie verblieben. Der häufigste Grund für einen Studienabbruch war ebenfalls die Krankheitsprogression.

Tabelle 4-42: Therapie- und Studienabbrüche in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt

Studie LINKER-MM1	Anzahl Patienten, n (%)	
	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Therapieabbrüche zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023		
Insgesamt behandelt	105 (100)	117 (100)
Unter Therapie	49 (46,7)	53 (45,3)
Therapie abgeschlossen	0	0
Therapieabbruch	56 (53,3)	64 (54,7)
Grund für Therapieabbruch		
UE	13 (12,4)	15 (12,8)
Schwangerschaft	0	0
Tod	0	0
Lost to Follow-Up	0	0
Protokollverletzung	1 (1,0)	1 (0,9)
Patientenentscheidung	1 (1,0)	1 (0,9)
Sponsorenentscheidung	0	0
Ärztliche Entscheidung	6 (5,7)	6 (5,1)
Krankheitsprogression	31 (29,5)	37 (31,6)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	1 (1,0)	1 (0,9)
Andere	3 (2,9)	3 (2,6)
Therapieabbruch vor dem Erreichen der vollen Dosis Linvoseltamab	6 (5,7)	6 (5,1)
In der laufenden Studie (Follow-Up)	52 (49,5)	56 (47,9)
Studie abgeschlossen	0	0
Studie abgebrochen	53 (50,5)	61 (52,1)
Grund für Studienabbruch		
UE	8 (7,6)	9 (7,7)
Schwangerschaft	0	0
Tod	7 (6,7)	7 (6,0)
Lost to Follow-Up	0	0

Studie LINKER-MM1	Anzahl Patienten, n (%)	
	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Protokollverletzung	0	0
Patientenentscheidung	3 (2,9)	3 (2,6)
Sponsorenentscheidung	0	0
Ärztliche Entscheidung	4 (3,8)	4 (3,4)
Krankheitsprogression	20 (19,0%)	27 (23,1%)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	8 (7,6%)	8 (6,8%)
Andere	3 (2,9%)	3 (2,6%)
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023, FAS-Population FAS: Full Analysis Set; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Tabelle 4-43: Therapie- und Studienabbrüche in der Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt

Studie LINKER-MM1	Anzahl Patienten, n (%)	
	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
EMA-Datenschnitt vom 06.01.2024		
Insgesamt behandelt	105 (100)	117 (100)
Unter Therapie	38 (36,2)	41 (35,0)
Therapie abgeschlossen	0	0
Therapieabbruch	67 (63,8)	76 (65,0)
Grund für Therapieabbruch		
UE	17 (16,2)	19 (16,2)
Schwangerschaft	0	0
Tod	0	0
Lost to Follow-Up	0	0
Protokollverletzung	1 (1,0)	1 (0,9)
Patientenentscheidung	2 (1,9)	3 (2,6)
Sponsorenentscheidung	0	0
Ärztliche Entscheidung	7 (6,7)	7 (6,0)
Krankheitsprogression	38 (36,2)	44 (37,6)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	1 (1,0)	1 (0,9)
Andere	1 (1,0)	1 (0,9)

Studie LINKER-MM1	Anzahl Patienten, n (%)	
	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Therapieabbruch vor dem Erreichen der vollen Dosis Linvoseltamab	6 (5,7)	6 (5,1)
In der laufenden Studie (<i>Follow-Up</i>)	42 (40,0)	46 (39,3)
Studie abgeschlossen	0	0
Studie abgebrochen	63 (60,0)	71 (60,7)
Grund für Studienabbruch		
UE	9 (8,6)	10 (8,5)
Schwangerschaft	0	0
Tod	7 (6,7)	7 (6,0)
<i>Lost to Follow-Up</i>	0	0
Protokollverletzung	0	0
Patientenentscheidung	3 (2,9)	3 (2,6)
Sponsorenentscheidung	0	0
Ärztliche Entscheidung	4 (3,8)	4 (3,4)
Krankheitsprogression	27 (25,7)	34 (29,1)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	10 (9,5)	10 (8,5)
Andere	3 (2,9)	3 (2,6)
EMA-Datenschnitt: 06.01.2024, FAS-Population FAS: Full Analysis Set; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Tabelle 4-44: Therapie- und Studienabbrüche in der Studie LINKER-MM1, Aktueller Datenschnitt

Studie LINKER-MM1	Anzahl Patienten, n (%)	
	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Aktueller Datenschnitt vom 23.07.2024		
Insgesamt behandelt	105 (100)	117 (100)
Unter Therapie	31 (29,5)	34 (29,1)
Therapie abgeschlossen	0	0
Therapieabbruch	74 (70,5)	83 (70,9)
Grund für Therapieabbruch		
UE	19 (18,1)	21 (17,9)
Schwangerschaft	0	0

Studie LINKER-MM1	Anzahl Patienten, n (%)	
	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Tod	1 (1,0)	1 (0,9)
<i>Lost to Follow-Up</i>	0	0
Protokollverletzung	1 (1,0)	1 (0,9)
Patientenentscheidung	3 (2,9)	4 (3,4)
Sponsorenentscheidung	0	0
Ärztliche Entscheidung	7 (6,7)	7 (6,0)
Krankheitsprogression	40 (38,1)	46 (39,3)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	1 (1,0)	1 (0,9)
Andere	2 (1,9)	2 (1,7)
Therapieabbruch vor dem Erreichen der vollen Dosis Linvoseltamab	6 (5,7)	6 (5,1)
In der laufenden Studie (<i>Follow-Up</i>)	37 (35,2)	41 (35,0)
Studie abgeschlossen	0	0
Studie abgebrochen	68 (64,8)	76 (65,0)
Grund für Studienabbruch		
UE	10 (9,5)	11 (9,4)
Schwangerschaft	0	0
Tod	8 (7,6)	8 (6,8)
<i>Lost to Follow-Up</i>	0	0
Protokollverletzung	0	0
Patientenentscheidung	3 (2,9)	3 (2,6)
Sponsorenentscheidung	0	0
Ärztliche Entscheidung	4 (3,8)	4 (3,4)
Krankheitsprogression	29 (27,6)	36 (30,8)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	10 (9,5)	10 (8,5)
Andere	4 (3,8)	4 (3,4)
Aktueller Datenschnitt: 23.07.2024, FAS-Population FAS: Full Analysis Set; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die durchschnittliche Behandlungsdauer für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 mit Linvoseltamab betrug zum primären Datenschnitt 36,9 Wochen (SD: 25,79). Die mediane Behandlungsdauer lag bei 47,4 Wochen (Spanne: 1–82 Wochen). Für alle 200-mg-Patienten lag die durchschnittliche Behandlungsdauer zum primären Datenschnitt bei 40,9 Wochen (SD: 32,77). Die mediane Behandlungsdauer betrug 47,4 Wochen (Spanne: 1–151 Wochen). Die durchschnittliche Behandlungsdauer war für alle 200-mg-Patienten länger als für die Patienten in Phase 2, Kohorte 2, da die hier eingeschlossenen 12 Patienten der Phase 1 aufgrund des früheren Studienbeginns eine längere mittlere Behandlungsdauer aufwiesen (siehe Tabelle 4-45).

Zum EMA-Datenschnitt waren Patienten in Phase 2, Kohorte 2 durchschnittlich für 43,8 Wochen (SD: 32,22) mit Linvoseltamab behandelt worden. Die mediane Behandlungsdauer betrug 53,0 Wochen (Spanne: 1–100 Wochen). Die durchschnittliche Behandlungsdauer zum EMA-Datenschnitt für alle 200-mg-Patienten betrug 47,6 Wochen (SD: 38,17) und im Median wurden diese Patienten für 53,0 Wochen (Spanne: 1–167 Wochen) mit Linvoseltamab behandelt (siehe Tabelle 4-45).

Zum aktuellen Datenschnitt waren Patienten in Phase 2, Kohorte 2 durchschnittlich für 52,5 Wochen (SD: 42,17) mit Linvoseltamab behandelt worden. Die mediane Behandlungsdauer betrug 53,0 Wochen (Spanne: 1–128 Wochen). Die durchschnittliche Behandlungsdauer zum aktuellen Datenschnitt für alle 200-mg-Patienten betrug 56,1 Wochen (SD: 47,17) und im Median wurden diese Patienten für 53,0 Wochen (Spanne: 1–194 Wochen) mit Linvoseltamab behandelt (siehe Tabelle 4-45).

Patienten in Phase 2, Kohorte 2, die nach mindestens 24 Wochen unter der Therapie mit Linvoseltamab ein VGPR oder besser erreichten, konnten Linvoseltamab ab diesem Zeitpunkt alle 4 Wochen anstatt alle 2 Wochen erhalten. Insgesamt wurden 61 Patienten in Phase 2, Kohorte 2 für mindestens 24 Wochen mit Linvoseltamab behandelt. Davon erreichten 59 Patienten (96,7 %) ein VGPR oder besser. Insgesamt entschieden sich zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts 56 der geeigneten Patienten (91,8 %) für den Wechsel zu einer vierwöchentlichen Behandlung mit Linvoseltamab. Nach dem Wechsel wurden die Patienten im Mittel für 22,89 Wochen (SD: 11,795) und im Median für 22,00 Wochen (Spanne: 2–52 Wochen) mit Linvoseltamab behandelt.

Zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts hatten 58 Patienten (95,1 %) mit einem VGPR oder besser auf eine vierwöchentliche Behandlung mit Linvoseltamab gewechselt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug für diese Patienten 34,25 Wochen (SD: 14,990) und lag im Median bei 36,14 Wochen (Spanne: 2–66,7 Wochen).

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts hatte kein weiterer Patient auf eine vierwöchentliche Behandlung mit Linvoseltamab gewechselt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug für Patienten mit Wechsel auf Q4W zum aktuellen Datenschnitt 49,42 Wochen (SD: 25,010) und lag im Median bei 55,79 Wochen (Spanne: 2–95,0 Wochen) (siehe Tabelle 4-45).

Tabelle 4-45: Behandlungsdauer in der Studie LINKER-MM1

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Behandlungsdauer mit Linvoseltamab (Wochen) zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023		
Mittelwert (SD)	36,9 (25,79)	40,9 (32,77)
Median (Min; Max)	47,4 (1; 82)	47,4 (1; 151)
Anteil der Patienten mit einem BOR ≥ VGPR zu Woche 24 oder später, n/N (%) ^a	59/61 (96,7)	NA ^b
Anteil der Patienten, mit Wechsel von Q2W auf Q4W, n/N (%)	56/61 (91,8 %)	
Mittelwert (SD)	22,89 (11,795)	
Median (Min; Max)	22,00 (2,0; 52,0)	
Behandlungsdauer mit Linvoseltamab (Wochen) zum EMA-Datenschnitt vom 06.01.2024		
Mittelwert (SD)	43,8 (32,22)	47,6 (38,17)
Median (Min; Max)	53,0 (1; 100)	53,0 (1; 167)
Anteil der Patienten mit einem BOR ≥ VGPR zu Woche 24 oder später, n/N (%) ^a	59/61 (96,7)	NA ^b
Anteil der Patienten, mit Wechsel von Q2W auf Q4W, n/N (%)	58/61 (95,1 %)	
Mittelwert (SD)	34,25 (14,990)	
Median (Min; Max)	36,14 (2,0; 66,7)	
Behandlungsdauer mit Linvoseltamab (Wochen) zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024		
Mittelwert (SD)	52,5 (42,17)	56,1 (47,17)
Median (Min; Max)	53,0 (1; 128)	53,0 (1; 194)
Anteil der Patienten mit einem BOR ≥ VGPR zu Woche 24 oder später, n/N (%) ^a	60/61 (98,4)	NA ^b
Anteil der Patienten mit Wechsel von Q2W auf Q4W, n/N (%)	58/61 (95,1 %)	
Mittelwert (SD)	49,42 (25,010)	
Median (Min; Max)	55,79 (2,0; 95,0)	

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
a) Patienten waren für den Wechsel zu Q4W berechtigt, wenn sie die Untersuchung in Woche 24 abgeschlossen und gemäß Einschätzung des Prüfarztes mindestens eine BOR von VGPR erreicht haben. b) Der Wechsel von Q2W auf Q4W war nur in Phase 2, Kohorte 2 möglich. Eine Auswertung für die kombinierte Betrachtung aus Phase 2 und Phase 1 erfolgt daher nicht. Primärer Datenschnitt: 08.09.2023, EMA-Datenschnitt: 06.01.2024 und aktueller Datenschnitt: 23.07.2024, SAF-Population BOR: Best Overall Response; NA: Nicht angegeben; Q2W: Zweiwöchentlich; Q4W: Vierwöchentlich; SAF: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung; VGPR: Very Good Partial Response		

Die Patienten in der Studie LINKER-MM1 wurden von der ersten Dosis Linvoseltamab bis zum Studienabbruch bzw. bis zum letzten Studientag vor dem jeweiligen Datenschnitt beobachtet. Zum Zeitpunkt der primären Datenschnitts betrug die Beobachtungsdauer für 200-mg-Patienten in Phase 2, Kohorte 2 durchschnittlich 39,53 Wochen (SD: 24,592). Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 48,14 Wochen (Spanne: 1,0–82,0 Wochen). Für alle 200-mg-Patienten betrug die Beobachtungsdauer durchschnittlich 44,21 Wochen (SD: 32,183). Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 48,29 Wochen (Spanne: 1,0–150,1 Wochen) (siehe Tabelle 4-46).

Zum EMA-Datenschnitt wurden 200-mg-Patienten in Phase 2, Kohorte 2 durchschnittlich für 47,99 Wochen (SD: 30,785) mit Linvoseltamab beobachtet. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 61,14 Wochen (Spanne: 1–98,1 Wochen). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer zum EMA-Datenschnitt für alle 200-mg-Patienten betrug 52,37 Wochen (SD: 36,972) und im Median wurden diese Patienten für 62,00 Wochen (Spanne: 1–167,1 Wochen) beobachtet (siehe Tabelle 4-46).

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts wurden Patienten in Phase 2, Kohorte 2 durchschnittlich für 58,32 Wochen (SD: 41,316) unter Linvoseltamab beobachtet. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 61,14 Wochen (Spanne: 1,0–127,3 Wochen). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer zum aktuellen Datenschnitt für alle 200-mg-Patienten betrug 62,58 Wochen (SD: 46,540) und im Median wurden diese Patienten für 62,29 Wochen (Spanne: 1,0–195,9 Wochen) beobachtet (siehe Tabelle 4-46).

Tabelle 4-46: Beobachtungsdauer in der Studie LINKER-MM1

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Beobachtungsdauer in der Studie LINKER-MM1 (Wochen) zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023		
Mittelwert (SD)	39,53 (24,592)	44,21 (32,183)
Median (Min; Max)	48,14 (1,0; 82,0)	48,29 (1,0; 150,1)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Beobachtungsdauer in der Studie LINKER-MM1 (Wochen) zum EMA-Datenschnitt vom 06.01.2024		
Mittelwert (SD)	47,99 (30,785)	52,37 (36,972)
Median (Min; Max)	61,14 (1,0; 98,1)	62,00 (1,0; 167,1)
Beobachtungsdauer in der Studie LINKER-MM1 (Wochen) zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024		
Mittelwert (SD)	58,32 (41,316)	62,58 (46,540)
Median (Min; Max)	61,14 (1,0; 127,3)	62,29 (1,0; 195,9)
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023, EMA-Datenschnitt: 06.01.2024 und aktueller Datenschnitt: 23.07.2024, SAF-Population		
FAS: Full Analysis Set; SD: Standardabweichung		

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der zulassungs begründenden Studie LINKER-MM1 lassen sich aufgrund des Studiendesigns, der verabreichten Dosierungen sowie der Charakteristika der untersuchten Patientenpopulation uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 wurde multizentrisch und weltweit, einschließlich Zentren in Deutschland und Zentren in westlichen Industrienationen, deren medizinische Versorgungsstrukturen, mit denen in Deutschland vergleichbar sind, durchgeführt. Der Anteil der Patienten aus den USA lag für 200-mg-Patienten in Kohorte 2 der Phase 2 bei 81 %, der Anteil aller 200-mg-Patienten bei 82,9 %. Der Anteil an Patienten aus Deutschland bei 1,9 % bzw. 1,7 % (alle 200-mg-Patienten). Darüber hinaus wurden Patienten aus Belgien (5,7 % bzw. 5,1 %) und Spanien (2,9 % bzw. 2,6 %) eingeschlossen.

Der Anteil an Männern in der Studie lag bei 58,1 % (Kohorte 2 Phase 2) bzw. 54, % (alle 200-mg-Patienten) und das mediane Alter bei 70–71 Jahren (vgl. Tabelle 4-40). Diese Patientencharakteristika entsprechen den epidemiologischen Daten zum MM in Deutschland, bei dem Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen und das mediane Erkrankungsalter bei ca. 74 Jahren für Frauen und 72 Jahren für Männer liegt [77].

Die Vorthérapien in der Studie decken das in Deutschland übliche Spektrum der medizinischen Versorgung ab und entsprechen einer leitliniengerechten Therapie. Insbesondere hatten alle Patienten bereits eine Therapie mit mindestens einem PI, einem IMiD und einem Anti-CD38-mAb erhalten, entsprechend den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie [22].

Aus den durchgeführten Subgruppenanalysen ergeben sich keine Hinweise auf relevante Effektmodifikationen, die einen Einfluss auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext haben könnten.

Insgesamt ist aufgrund der grundsätzlichen Vergleichbarkeit der demografischen, krankheits-spezifischen und vorthherapiebezogenen Charakteristika der Studienpopulation und der Zielpopulation in Deutschland von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie LINKER-MM1 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LINKER-MM1	nein	nein	nein	nein	ja	ja	—*
*) Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der zulassungsbegründenden Phase-1/2-Studie LINKER-MM1 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Somit erfolgte keine Randomisierung oder Verblindung. Es wurden jedoch Maßnahmen zur Minimierung des sich daraus ergebenden Verzerrungspotenzials getroffen. Insbesondere erfolgte die Bewertung des Tumoransprechens zentral durch ein unabhängiges Bewertungskomitee nach definierten, objektiven Parametern und gemäß international etablierten Kriterien (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2). Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Grundsätzlich muss jedoch bei einem einarmigen Studiendesign von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene und somit auch auf Endpunktebene ausgegangen werden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität – Gesamtüberleben	Morbidität						Lebensqualität		Sicherheit ^a
		Tumoransprechen	PFS	MRD-Negativität	Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L-VAS	Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30	Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20	Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20	
LINKER-MM1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

^{a)} Dargestellt anhand von UE, insbesondere SUE, schwere UE und zum Therapieabbruch führende UE.
 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; MRD: Minimal Residual Disease; PFS: Progression-Free Survival; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visual Analog Scale

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung für den Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LINKER-MM1	Gesamtüberleben (OS, <i>Overall Survival</i>) in der Studie LINKER-MM1 war definiert als die Zeit zwischen dem Datum der ersten Dosis Livoseltamab und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Patienten, die zum Auswertungszeitpunkt noch lebten, wurden für die Analyse zur Dauer des OS zum letzten Datum zensiert, an dem sie gesichert noch am Leben waren. Das Überleben der Patienten wurde über das Ende des regulären <i>Follow-Up</i> für Wirksamkeitsendpunkte hinaus alle 12 Wochen erhoben, bis zum Tod, zur Rücknahme der Einwilligungserklärung des Patienten oder zum <i>Loss-to-Follow-Up</i>. Zugrundeliegende Auswertungspopulation Auswertungen zum OS wurden auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Dargestellte Analysen Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt einzeln für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 sowie zusätzlich kombiniert für alle Patienten, die in der Studie LINKER-MM1 mit 200 mg Livoseltamab behandelt wurden (Phase 1, Kohorte 7 + Phase 2, Kohorte 2). • Gesamtrate an Todesfällen: Anzahl und Anteil der Patienten, die im Erhebungszeitraum verstarben. • Dauer des OS: Ergebnisse einer Kaplan-Meier-(KM-)Analyse der Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, einschließlich des Anteils zensierter Patienten, der medianen Dauer des OS mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI), der Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit in Prozent zu festen Zeitpunkten (in 3-Monats-Intervallen) mit zugehörigem 95%-KIs sowie der KM-Kurve mit Anzahl der Patienten unter Risiko. Datenschnitte Die Analysen zum OS wurden zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023, zum EMA-Datenschnitt vom 06.01.2024 und zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024 dargestellt. Imputationen Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Zusatzanalysen Um die Ergebnisse der einarmigen Studie LINKER-MM1 im Kontext der Nutzenbewertung einordnen zu können, werden zusätzliche Analysen zum OS aus dem indirekten Vergleich von Livoseltamab gegenüber RW-SOC-Therapien aus der Studie R5458-ONC-21101 dargestellt. Die vergleichenden Analysen zur Dauer des OS wurden auf Grundlage der Analyse-Kohorte der Studie R5458-ONC-21101 und der FAS-Population der Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 durchgeführt. <u>Livoseltamab vs. RW-SOC</u> • Vergleichende Analyse der Dauer des OS mit Anteil von Patienten pro Kohorte, die im Erhebungszeitraum verstarben; KM-geschätzte mediane Dauer des OS mit zugehörigem KI und KM-Kurve. Zur Quantifizierung des Therapieeffekts wurde das Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem p-Wert mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell vor und nach der IPTW-Gewichtung

Studie	Operationalisierung
	berechnet. Die zugehörigen 95-%-KI wurden mit der Bias-korrigierten und beschleunigten Bootstrap-Methode auf Grundlage von 500 Iterationen berechnet. Zur Validierung des Therapieeffekts bei Verletzung der Proportional-Hazards-Annahme wurde ergänzend zum HR eine <i>Restricted Mean Survival Time</i>- (RMST-)Analyse durchgeführt. Dargestellt wurde die RMST pro Behandlungsarm sowie die RMST-Differenz basierend auf dem Unterschied der Flächen unter den Überlebenskurven (AUC, <i>Area Under the Curve</i>) und die RMST-Ratio. Die zugehörigen 95-%-KI wurden mittels Bias-korrigierten und beschleunigten Intervallen konstruiert. Die vergleichenden Analysen zum OS wurden zum Datenbankschluss der Studie R5458-ONC-21101 vom 12.09.2024 und zum aktuellen Datenschnitt der Studie LINKER-MM1 vom 23.07.2024 dargestellt.
AUC: Area Under the Curve; EMA: European Medicines Agency; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Methode; OS: Overall Survival; RMST: Restricted Mean Survival Time; RW-SOC: Real-World Standard of Care	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LINKER-MM1	—*	nein	nein	ja	ja	—*
*) Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: Intention to Treat						

Die zulassungsbegründende Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 ist eine offene einarmige Studie. Aufgrund dieses Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Das Überleben bzw. Versterben von Patienten ist jedoch ein objektiver Parameter, sodass hinsichtlich der Erhebung des OS in der Studie keine maßgeblichen Verzerrungen vorliegen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie LINKER-MM1***Auswertungen zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023***

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt

Studie LINKER-MM1	Phase 2, Kohorte 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl der Todesfälle, n (%)	26 (24,8)	31 (26,5)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	79 (75,2)	86 (73,5)
KM-geschätzte Dauer des OS (Monate), Median [95%-KI]	NR [NE; NE]	NR [21,6; NE]
KM-geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit, % [95%-KI]		
3 Monate	91,1 [83,5; 95,3]	91,2 [84,2; 95,1]
6 Monate	81,7 [72,5; 88,1]	82,8 [74,3; 88,7]
9 Monate	78,5 [69,0; 85,5]	79,1 [70,2; 85,6]
12 Monate	74,3 [63,9; 82,1]	74,5 [64,9; 81,8]
15 Monate	72,6 [61,8; 80,8]	73,0 [63,2; 80,7]
18 Monate	67,4 [52,4; 78,6]	66,5 [53,4; 76,8]
21 Monate	NE [NE; NE]	66,5 [53,4; 76,8]
24 Monate	NE [NE; NE]	58,2 [37,9; 73,9]
27 Monate	NE [NE; NE]	58,2 [37,9; 73,9]
30 Monate	NE [NE; NE]	58,2 [37,9; 73,9]
33 Monate	NE [NE; NE]	58,2 [37,9; 73,9]
36 Monate	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
39 Monate	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; FAS-Population		
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Methode; NE: not evaluable; NR: not reached; OS: Overall Survival		

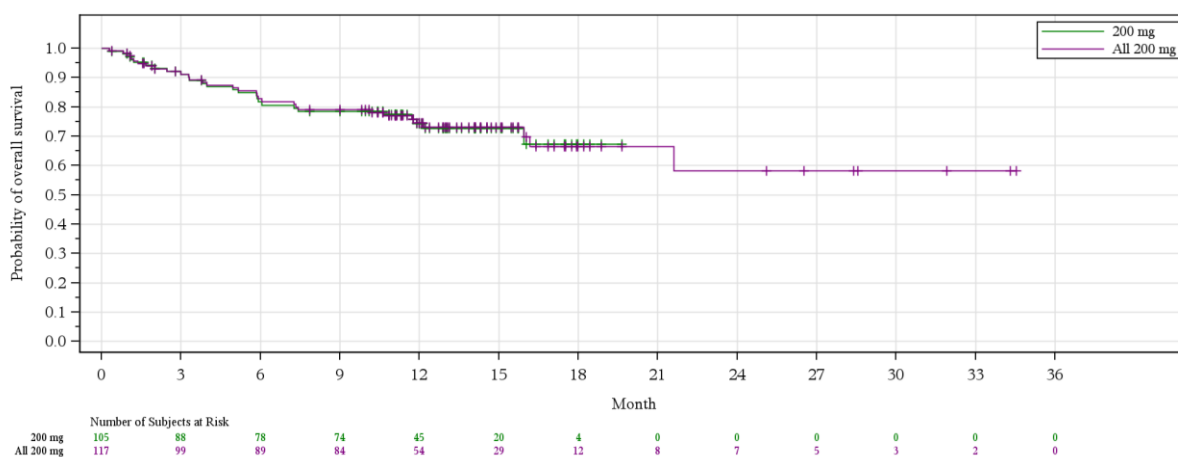


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 und alle 200-mg-Patienten zum primären Datenschnitt

Phase 2, Kohorte 2

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts waren 26 der 105 Patienten verstorben, die in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 200 mg Linvoseltamab erhalten haben. Die mediane Dauer des OS wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Insgesamt waren mehr als 75 % (79/105 Patienten) der behandelten Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben. Die KM-geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit 12 Monate nach Baseline betrug für diese Patienten 74,3 % (95%-KI: [63,9; 82,1]).

Alle 200-mg-Patienten

Die Ergebnisse zum OS für die kombinierte Betrachtung aller Patienten, die in Phase 1 und Phase 2 mit 200 mg Linvoseltamab behandelt wurden (im Folgenden als alle 200-mg-Patienten bezeichnet), waren konsistent zu den Ergebnissen der Phase 2, Kohorte 2. Zum Auswertungzeitpunkt waren mehr als 73 % (86/117 Patienten) aller 200-mg-Patienten am Leben und die KM-geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit 12 Monate nach Baseline betrug für diese Patienten 74,5 % (95%-KI: [64,9; 81,8]).

Auswertungen zum EMA-Datenschnitt vom 06.01.2024

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl der Todesfälle, n (%)	29 (27,6)	35 (29,9)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	76 (72,4)	82 (70,1)
KM-geschätzte Dauer des OS (Monate), Median	NR [NE; NE]	31,4 [21,6; NE]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
[95-%-KI]		
KM-geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit, % [95-%-KI]		
3 Monate	91,1 [83,5; 95,3]	91,1 [84,2; 95,1]
6 Monate	81,7 [72,5; 88,0]	82,8 [74,3; 88,7]
9 Monate	78,5 [69,0; 85,4]	79,1 [70,2; 85,6]
12 Monate	75,3 [65,4; 82,7]	75,3 [66,0; 82,3]
15 Monate	73,1 [63,0; 80,8]	73,3 [63,9; 80,6]
18 Monate	67,7 [56,4; 76,7]	67,4 [57,0; 75,9]
21 Monate	67,7 [56,4; 76,7]	67,4 [57,0; 75,9]
24 Monate	67,7 [56,4; 76,7]	61,8 [46,7; 73,8]
27 Monate	NE [NE; NE]	61,8 [46,7; 73,8]
30 Monate	NE [NE; NE]	61,8 [46,7; 73,8]
33 Monate	NE [NE; NE]	49,5 [24,3; 70,4]
36 Monate	NE [NE; NE]	49,5 [24,3; 70,4]
39 Monate	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
42 Monate	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
EMA-Datenschnitt: 06.01.2024; FAS-Population		
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Methode; NE: not evaluable; NR: not reached; OS: Overall Survival		

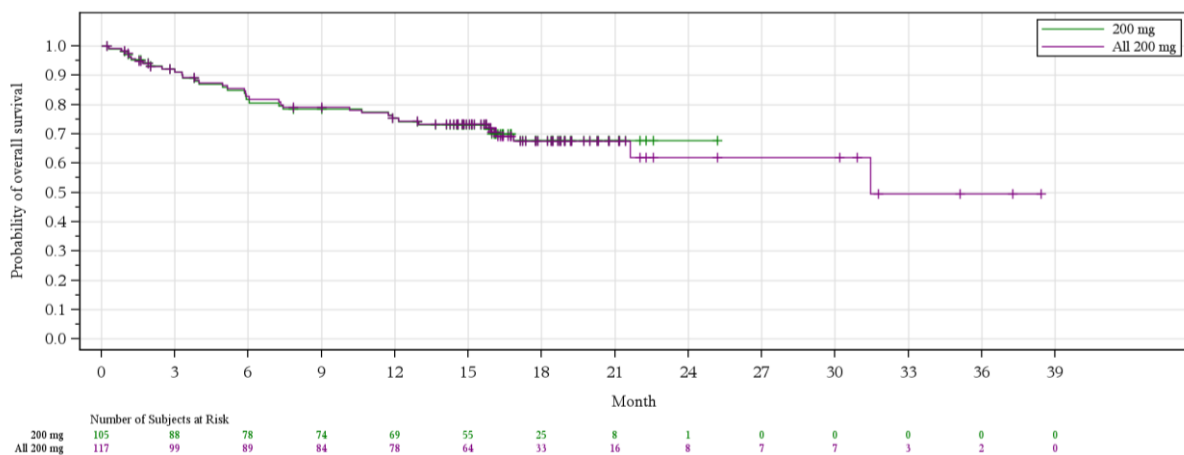


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 und alle 200-mg-Patienten zum EMA-Datenschnitt

Phase 2, Kohorte 2

Zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts waren 29 der 105 Patienten Phase 2, Kohorte 2 in der Studie LINKER-MM1 verstorben. Die mediane Dauer des OS wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Insgesamt waren 72,4 % (76/105 Patienten) der Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben. Die KM-geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit 12 bzw. 24 Monate nach Baseline betrug für diese Patienten 75,3 % (95%-KI: [65,4; 82,7]) und 67,7 % (95%-KI: [56,4; 76,7]).

Alle 200-mg-Patienten

Von allen 200-mg-Patienten waren zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts 35 der 117 Patienten (29,9 %) verstorben. Die mediane Dauer des OS lag für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1 bei 31,4 Monaten (95%-KI: [21,6; NE]). Die KM-geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit 12 bzw. 24 Monate nach Baseline betrug 75,3 % (95%-KI: [66,0; 82,3]) und 61,8 % (95%-KI: [46,7; 73,8]).

Auswertungen zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl der Todesfälle, n (%)	37 (35,2)	43 (36,8)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	68 (64,8)	74 (63,2)
KM-geschätzte Dauer des OS (Monate), Median [95%-KI]	27,8 [23,8; NE]	31,4 [23,8; NE]
KM-geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit, % [95%-KI]		
3 Monate	91,1 [83,6; 95,3]	91,2 [84,2; 95,2]
6 Monate	81,9 [72,9; 88,2]	83,0 [74,6; 88,8]
9 Monate	78,9 [69,4; 85,7]	79,3 [70,6; 85,8]
12 Monate	75,7 [65,9; 83,0]	75,6 [66,4; 82,6]
15 Monate	73,5 [63,6; 81,2]	73,7 [64,4; 80,9]
18 Monate	70,2 [60,0; 78,3]	69,8 [60,2; 77,5]
21 Monate	66,8 [56,4; 75,3]	66,8 [57,1; 74,9]
24 Monate	59,5 [47,7; 69,5]	59,6 [48,8; 68,8]
27 Monate	59,5 [47,7; 69,5]	59,6 [48,8; 68,8]
30 Monate	49,6 [28,8; 67,3]	55,0 [41,5; 66,6]
33 Monate	NE [NE; NE]	47,1 [28,8; 63,5]
36 Monate	NE [NE; NE]	47,1 [28,8; 63,5]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
39 Monate	NE [NE; NE]	47,1 [28,8; 63,5]
42 Monate	NE [NE; NE]	47,1 [28,8; 63,5]
45 Monate	NE [NE; NE]	47,1 [28,8; 63,5]
48 Monate	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
51 Monate	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Aktueller Datenschnitt: 23.07.2024; FAS-Population FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Methode; NE: not evaluable; NR: not reached; OS: Overall Survival		

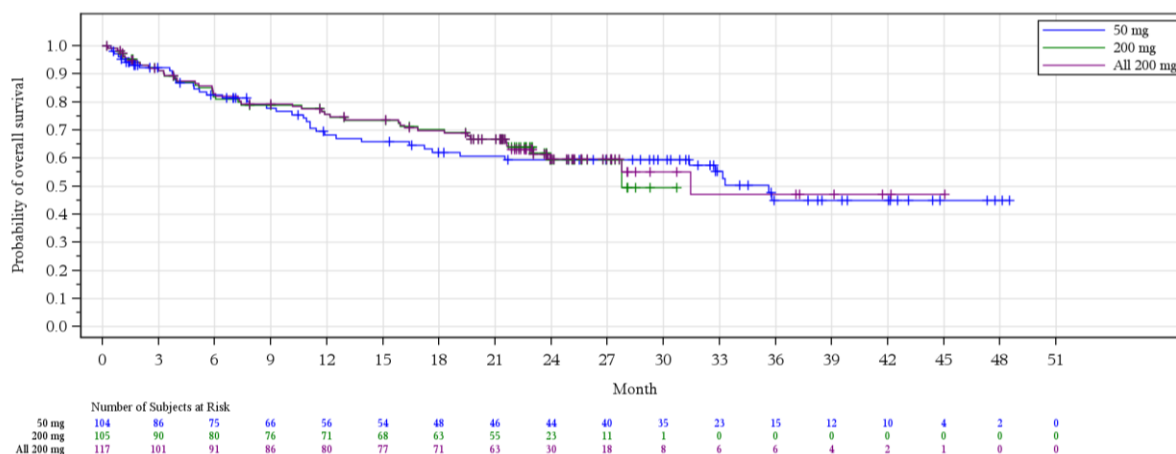


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS für Patienten in Phase 2 und alle 200-mg-Patienten zum aktuellen Datenschnitt*

*Dargestellt ist auch die Dauer des OS für Patienten in Phase 2, Kohorte 1 (50 mg Linvoseltamab). Diese Kohorte ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Phase 2, Kohorte 2

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts waren 37 der 105 Patienten in Phase 2, Kohorte 2 verstorben. Die mediane Dauer des OS betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 27,8 Monate (95%-KI: [23,8; NE]). Insgesamt waren 64,8 % (68/105 Patienten) der Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben. Die KM-geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit 12, 24 und 30 Monate nach Baseline betrug für diese Patienten 75,7 % (95%-KI: [65,9; 83,0]), 59,5 % (95%-KI: [47,7; 69,5]) und 49,6 % (95%-KI: [28,8; 67,3]).

Alle 200-mg-Patienten

Von allen 200-mg-Patienten waren zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts 43 der 117 Patienten (36,8 %) verstorben. Die mediane Dauer des OS lag für die alle 200-mg-Patienten bei 31,4 Monaten (95%-KI: [23,8; NE]). Die KM-geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit 12, 24 und 30 Monate nach Baseline betrug für diese Patienten 75,6 % (95%-KI: [66,4; 82,6]), 59,6 % (95%-KI: [48,8; 68,8]) und 55,0 % (95%-KI: [41,5; 66,6]).

Zusatzanalyse – Linvoseltamab vs. RW-SOC

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zusatzanalyse: Vergleich Linvoseltamab vs. RW-SOC

Studie LINKER-MM1 vs. Studie R5458-ONC-21101	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Ungewichtete RW-SOC Analyse-Kohorte N=203	IPTW-gewichtete RW-SOC Analyse-Kohorte N=198,1 ^a
Gesamtüberleben (OS)			
Anzahl der Todesfälle, n (%)	37 (35,2)	87 (42,9)	92,7 (46,8)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	68 (64,8)	116 (57,1)	105 (53,2)
KM-geschätzte Dauer des OS (Monate), Median [95%-KI]	27,8 [23,8; NE]	27,0 [20,7; 36,0]	25,1 [15,9; 31,7]
Vergleich OS: Linvoseltamab vs. RW-SOC			
HR [95%-KI]^b	–	0,81 [0,67; 1,03]	0,72 [0,58; 0,98]
p-Wert	–	0,060	0,020
RMST-Analyse			
RMST Mittelwert (MW, Monate)	22,26	20,90	19,87
RMST-Ratio ^c [95%-KI] ^d	–	1,06 [0,99; 1,15]	1,12 [1,01; 1,26]
RMST-Differenz ^c (Monate) [95%-KI] ^d	–	1,36 [-0,26; 2,9]	2,39 [0,26; 4,53]
^a) Effektive Stichprobengröße = 128. ^b) 95%-KI berechnet mittels Bias-korrigierter und beschleunigter Bootstrap-Methode auf Grundlage von 500 Iterationen. ^c) Unterschiede zwischen den Kohorten wurden bis zur maximalen Nachbeobachtungszeit in der Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 bewertet, die für den Endpunkt OS zum aktuellen Datenschnitt 30,72 Monate betrug. ^d) 95%-KI konstruiert mittels Bias-korrigierten und beschleunigten Intervallen. HR: Hazard Ratio; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Methode; MW: Mittelwert; NE: not evaluable; OS: Overall Survival; RMST: Restricted Mean Survival Time; RW-SOC: Real-World Standard of Care			

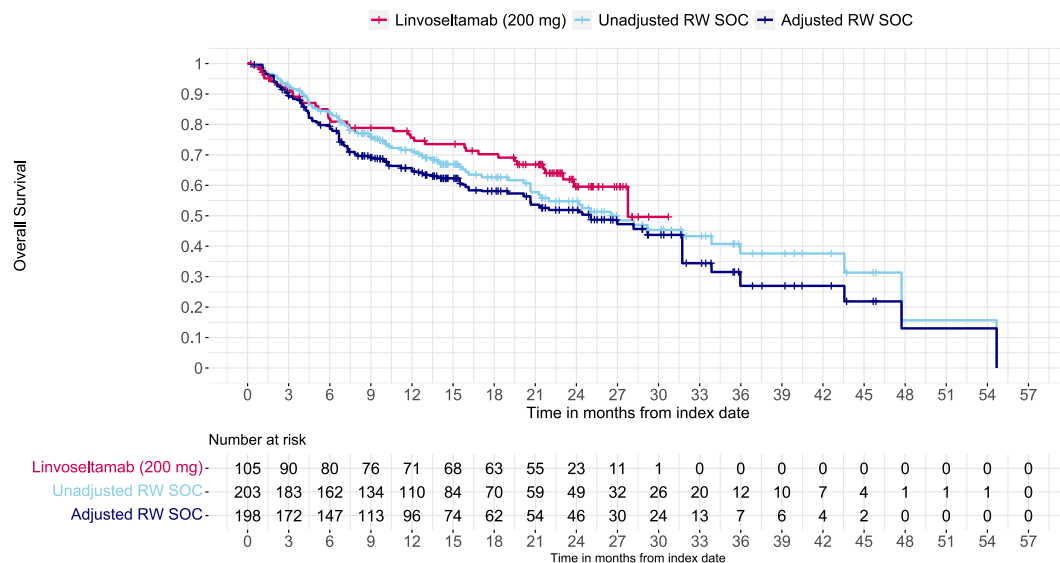


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 sowie Patienten in der ungewichteten und IPTW-gewichteten RW-SOC Analyse-Kohorte der Studie R5458-ONC-21101

IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; OS: Overall Survival; RW-SOC: Real-World Standard of Care

Zum Zeitpunkt der Analyse waren 37 der 105 Patienten verstorben, die in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 mit Linvoseltamab behandelt wurden. In der ungewichteten Analyse-Kohorte traten 87 (42,9 %) Todesfälle auf und in der gewichteten Analyse-Kohorte wurden 92,7 (46,8 %) Todesfälle dokumentiert. Die mediane Dauer des OS lag für Patienten unter Behandlung mit Linvoseltamab bei 27,8 Monaten (95%-KI: [23,8; NE]). Für Patienten, die mit RW-SOC-Therapien behandelt wurden, lag die mediane Dauer des OS in der ungewichteten Analyse-Kohorte bei 27,0 Monaten (95%-KI: [20,7; 36,0]). Nach Adjustierung für potenzielle Confounder lag die mediane Dauer des OS für Patienten in der gewichteten Analyse-Kohorte bei 25,1 Monaten (95%-KI: [15,9; 31,7]).

Unter Linvoseltamab zeigte sich im Vergleich zur gewichteten Analyse-Kohorte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos zu versterben um 28 % (HR [95%-KI]: 0,72 (95%-KI: [0,58; 0,98], **p = 0,020**).

Der Vorteil für Linvoseltamab im OS bestätigte sich auch in der RMST-Analyse. Über einen Beobachtungszeitraum von 30,72 Monaten (maximale Nachbeobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie LINKER-MM1) betrug die mittlere Überlebensdauer unter Linvoseltamab 22,26 Monate gegenüber 20,90 Monaten (ungewichtet) bzw. 19,87 Monaten (gewichtet) unter RW-SOC-Therapien. Im Vergleich mit der ungewichteten Analyse-Kohorte entspricht dies einer RMST-Ratio von 1,06 (95%-KI: [0,99; 1,15]) und einer absoluten RMST-Differenz von 1,36 Monaten (95%-KI: [-0,26; 2,90]). Im Vergleich mit der gewichteten Analyse-Kohorte entspricht dies einer RMST-Ratio von 1,12 (95%-KI: [1,01; 1,26]) und einer absoluten RMST-Differenz von 2,39 Monaten (95%-KI: [0,26; 4,53]). Damit

lebten mit Linvoseltamab behandelte Patienten im Durchschnitt über den Beobachtungszeitraum 1,36 Monate (ungewichtet) bzw. 2,39 Monate (gewichtet) länger als Patienten unter Behandlung mit RW-SOC-Therapien.

Fazit zum Gesamtüberleben

Für Patienten mit r/r MM zeigte sich eine gute Wirksamkeit von Linvoseltamab hinsichtlich der Verlängerung der Dauer des OS. Zum aktuellen Datenschnitt lag die mediane Dauer des OS für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 bei 27,8 Monaten (95-%-KI: [23,8; NE]) und für alle 200-mg-Patienten bei 31,4 Monaten (95-%-KI: [23,8; NE]), mit einer geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeit 24 Monate nach Baseline von 59,5 % (95-%-KI: [47,7; 69,5]) bzw. 59,6 % (95-%-KI: [48,8; 68,8]).

Im indirekten Vergleich mit RW-SOC-Therapien zeigte sich in der Zusatzanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Linvoseltamab. Unter Linvoseltamab war das Risiko zu versterben um 28 % reduziert im Vergleich zu einer mittels IPTW für Confounder adjustierten Analyse-Kohorte (HR [95-%-KI]: 0,72 [0,58; 0,98], **p = 0,020**). Dieser Vorteil wurde in einer RMST-Analyse bestätigt, die zeigte, dass Patienten unter Behandlung mit Linvoseltamab im Beobachtungszeitraum durchschnittlich 2,39 Monate länger lebten als unter RW-SOC-Therapien.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 diskutiert. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Somit wird von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.1.2 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung für den Endpunkt „Morbidity: Tumoransprechen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LINKER-MM1	Tumoransprechen auf die Therapie mit Linvoseltamab wurde in der Studie LINKER-MM1 für jeden Patienten im Therapieverlauf zentral durch das IRC sowie durch den zuständigen Prüfarzt gemäß den Kriterien der IMWG [21] beurteilt. Für das beste erreichte Ansprechen (BOR) waren folgende Ausprägungen gemäß IMWG-Kriterien möglich: sCR, CR, VGPR, PR, SD oder PD. Zudem wurde im CSR der LINKER-MM1 der Anteil der Patienten mit MR (<i>Minimum Response</i>) berichtet. Primärer Endpunkt der Studie LINKER-MM1 war die objektive Gesamtansprechrate (ORR). ORR war definiert als die Anzahl der Patienten, die ein Therapieansprechen zeigten (im Folgenden als Responder bezeichnet) geteilt durch die Anzahl aller Patienten im Analyseset. Ein Responder war ein Patient, der ein BOR von PR oder besser (inkl. PR, VGPR, CR oder sCR) erreichte. Dies umfasste die vollständige Abwesenheit oder deutliche Verbesserung sowohl radiologischer als auch metabolischer Krankheitszeichen, insbesondere der Reduktion klonaler Plasmazellen im Knochenmark sowie den Rückgang des nachweisbaren M-Proteins im Blut oder im Urin [21]. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte zu Baseline (Studienbeginn), während der Therapie unter Linvoseltamab und nach der Behandlung während des <i>Follow-Up</i> (d. h. alle verfügbaren Erhebungen des Ansprechens in diesem Zeitraum gehen in die Bestimmung des BOR ein). Das Ansprechen wurde in Phase 2 erstmalig in Woche 4 nach Therapiebeginn und anschließend alle vier Wochen sowie während des <i>Follow-Up</i> beurteilt (30 Tage nach der letzten Dosis Linvoseltamab, in Woche 8 und Woche 12 nach der letzten Dosis Linvoseltamab sowie alle 8 Wochen nach dem letzten Sicherheits-Follow-Up). In Phase 1 wurde das Ansprechen erstmalig in Woche 4 nach Therapiebeginn und anschließend alle vier Wochen beurteilt, mit festen Erhebungszeitpunkten in Woche 8 und Woche 20. Analog zu Phase 2 erfolgte die Beurteilung des Ansprechens zudem während des <i>Follow-Up</i>. Als Grundlage der Beurteilung des Ansprechens gemäß den IMWG-Kriterien dienten zentrale Labormessungen sowie radiologische Untersuchungen mittels CT oder MRT. Zu diesem Zweck wurden Knochenmark-Kernbiopsien und -Aspirate entnommen sowie periphere Messungen der MM-Aktivität (inkl. Plasmozytom-Biopsien und M-Proteine in Serum und Urin) durchgeführt. Die Analysen zum ORR wurden durchgeführt, wenn alle Patienten mindestens 32 Wochen der Ansprechen-Bewertung abgeschlossen hatten, oder die Wirksamkeitsbewertung vorzeitig abgebrochen hatten. Neben der ORR wurden zudem die Rate des „sehr guten teilweisen Ansprechens oder besser“ (sCr+CR+VGPR) und die Rate des „vollständigen Ansprechens oder besser“ (sCR+CR) erhoben. Im Rahmen des Endpunkts wurden darüber hinaus die Zeit und Dauer des Ansprechens ausgewertet. TTR war definiert als die Zeit von der ersten Dosis Studienmedikation bis zu jeglichem Ansprechen. DOR, war definiert als die Zeit vom Beginn des jeweiligen Therapieansprechens bis zum Eintreten von PD (gemäß IMWG-Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache. TTR und DOR wurde definitionsgemäß nur für Responder erhoben. Für Patienten, die nach mindestens 24 Wochen unter der Therapie mit Linvoseltamab ein VGPR oder besser gemäß IRC-Bewertung erreichten und daraufhin von einer Q2W-Dosierung auf eine Q4W-Dosierung wechselten, wurde die Zeit bis zur Krankheitsprogression nach dem Wechsel sowie die Zeit bis zu einem tieferen Ansprechen nach dem Wechsel erhoben. Zugrundeliegende Auswertungspopulation Auswertungen zum Tumoransprechen wurden auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Studie	Operationalisierung
	Dargestellte Analysen Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte einzeln für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 sowie kombiniert für alle Patienten, die in der Studie LINKER-MM1 mit 200 mg Linvoseltamab behandelt wurden (Phase 1, Kohorte 7 + Phase 2, Kohorte 2). • BOR: Anteil der Patienten mit sCR, CR, VGPR, PR, MR, SD, PD, NE, separat als bestes Ansprechen • ORR: Anteil der Patienten mit sCR, CR, VGPR oder PR als bestes Ansprechen • Rate des VGPR oder besser: Anteil der Patienten mit sCR, CR oder VGPR als bestes Ansprechen • Rate des CR oder besser: Anteil der Patienten mit sCR oder CR • DOR: KM-Analyse der Dauer des Ansprechens, einschließlich der Anteile an Patienten mit PD oder Tod, des Anteils zensierter Patienten, der medianen Dauer des Ansprechens mit zugehörigem 95%-KI und des KM-Plots, einschließlich der Anzahl an Patienten unter Beobachtung. ○ Zusätzlich wird die Dauer des Ansprechens für Patienten mit $\geq$ CR, einschließlich des KM-Plots dargestellt • TTR: Zeit in Monaten von der ersten Dosis Studienmedikation bis zum PR oder besser für Patienten mit PR oder besser sowie Anteile an Patienten mit PR oder besser in definierten Zeitabschnitten (< 2 Monate, ≥ 2 bis < 4 Monate, ≥ 4 bis < 6 Monate, ≥ 6 Monate) • Zeit bis zur Progression nach dem Wechsel von Q2W auf Q4W für Patienten mit $\geq$ VGPR nach 24 Wochen unter der Therapie mit Linvoseltamab • Zeit bis zu einem tieferen Ansprechen nach dem Wechsel von Q2W auf Q4W für Patienten mit $\geq$ VGPR nach 24 Wochen unter der Therapie mit Linvoseltamab Für die obigen Analysen wurde jeweils die zentrale IRC-Beurteilung des Ansprechens herangezogen. Als Sensitivitätsanalysen wurden analoge Auswertungen auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung des Ansprechens durchgeführt und ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse war im SAP der Studie LINKER-MM1 die Beurteilung der ORR durch das IRC anhand von Labordaten (ohne bildgebende Verfahren) präspezifiziert. Das Ergebnis dieser Analyse wurde ebenfalls in Anhang 4-G dargestellt. Datenschnitte Die Analysen zum Tumorausprechen wurden zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023, zum EMA-Datenschnitt vom 06.01.2024 und zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024 dargestellt. Imputationen Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Zusatzanalysen Um die Ergebnisse der einarmigen Studie LINKER-MM1 im Kontext der Nutzenbewertung einordnen zu können, werden zusätzliche Analysen zur ORR und der Zeit bis zur nächsten Therapielinie (TTNT, <i>Time to Next Treatment</i>) aus dem indirekten Vergleich von Linvoseltamab gegenüber RW-SOC-Therapien aus der Studie R5458-ONC-21101 dargestellt. Die vergleichenden Analysen wurden auf Grundlage der Analyse-Kohorte der Studie R5458-ONC-21101 und der FAS-Population der Studie LINKER-MM1 durchgeführt. <u>Linvoseltamab vs. RW-SOC</u> • Vergleichende Analyse des Gesamtansprechens: ORR wurde als Anzahl und Anteil der Patienten zusammengefasst, die ein BOR von PR oder besser erreichten. Die Ergebnisse wurden für Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 und die Analyse-Kohorte der RW-SOC-Patienten vor und nach der IPTW berichtet. Zur Bewertung des Therapieeffekts wurden Odds-Ratio-(OR-)Schätzungen berichtet. Die zugehörigen 95%-KI wurden mit der Bias-korrigierten und beschleunigten Bootstrap-

Studie	Operationalisierung
	Methode auf Grundlage von 500 Iterationen berechnet. Zur Validierung des Therapieeffekts bei Verletzung der Proportional-Hazards-Annahme wurde ergänzend zum HR eine RMST-Analyse durchgeführt. Dargestellt wurde die RMST pro Behandlungsarm sowie die RMST-Differenz basierend auf dem Unterschied der AUC in beiden Kohorten und die RMST-Ratio. Die zugehörigen 95-%-KI wurden mittels Bias-korrigierten und beschleunigten Intervallen konstruiert. Für die obigen Analysen wurde jeweils die zentrale ICRC-Beurteilung des Ansprechens herangezogen. Die vergleichenden Analysen zum Tumoransprechen wurden zum Datenbankschluss der Studie R5458-ONC-21101 vom 12.09.2024 und zum aktuellen Datenschnitt der Studie LINKER-MM1 vom 23.07.2024 dargestellt.
AUC: Area Under the Curve; BOR: Best Overall Response; COTA: US-amerikanisches Unternehmen, das auf die Sammlung, Strukturierung und Analyse von onkologischen RWD spezialisiert ist; CR: Complete Response; CT: Computertomographie; DOR: Duration of Response; EMA: European Medicines Agency; FAS: Full Analysis Set; GRN: Guardian Research Network; ICRC: Independent Central Review Committee; IMWG: International Myeloma Working Group; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Methode; MM: Multiples Myelom; MR: Minimum Response; MRT: Magnetresonanztomographie; OR: Odds Ratio; ORR: Objective Response Rate; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; Q2W: Zweiwöchentlich; Q4W: Vierwöchentlich; RMST: Restricted Mean Survival Time; RW-SOC: Real-World Standard of Care; SAP: Statistischer Analyseplan; sCR: Stringent Complete Response; SD: Standardabweichung; TTNT: Time to Next Treatment; TTR: Time to Response; VGPR: Very Good Partial Response	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LINKER-MM1	—*	nein	nein	ja	ja	—*
*) Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: Intention to Treat						

Die zulassungsbegründende Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Studie. Aufgrund dieses Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Es wurden in der Studie jedoch gerade im Hinblick auf den zentralen Wirksamkeitsendpunkt Tumoransprechen Maßnahmen zur Minimierung des Verzerrungspotenzials getroffen. Insbesondere wurde das Tumoransprechen zentral durch ein

IRC nach definierten, objektiven Kriterien bewertet, sodass mögliche subjektive Einflüsse reduziert sind.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus der Studie LINKER-MM1

Auswertungen zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
BOR gemäß IMWG-Kriterien, n (%) – IRC-Beurteilung		
sCR	42 (40,0)	48 (41,0)
CR	5 (4,8)	6 (5,1)
VGPR	18 (17,1)	19 (16,2)
PR	8 (7,6)	10 (8,5)
MR ^a	1 (1,0)	1 (0,9)
SD ^b	12 (11,4)	12 (10,3)
PD	13 (12,4)	15 (12,8)
NE ^c	6 (5,7)	6 (5,1)
Ansprechraten gemäß IMWG-Kriterien, n (%) [95%-KI]^d – IRC-Beurteilung		
ORR (sCR+CR+VGPR+PR)	73 (69,5) [59,8 %; 78,1 %]	83 (70,9) [61,8 %; 79,0 %]
Rate VGPR oder besser (sCR+CR+VGPR)	65 (61,9) [51,9 %; 71,2 %]	73 (62,4) [53,0 %; 71,2 %]
Rate CR oder besser (sCR+CR)	47 (44,8) [35,0 %; 54,8 %]	54 (46,2) [36,9 %; 55,6 %]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; FAS-Population a) Entspricht nicht den IMWG-Kriterien für Tumoransprechen, wurde im Rahmen der Auswertung zum Tumoransprechen erhoben. b) SD umfasst sowohl die Bewertung als SD als auch das unbestätigte Tumoransprechen von $\geq$ PR bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein einmaliges, unbestätigtes Ansprechen von $\geq$ PR aufwiesen. c) Ein nicht beurteilbares Ansprechen umfasst sowohl fehlendes als auch unbekanntes Tumoransprechen. d) Exaktes Clopper-Pearson-Konfidenzintervall. BOR: Best Overall Response; CR: Complete Response; FAS: Full Analysis Set; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MR: Minimum Response; NE: not evaluable; ORR: Objective Response Rate; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; sCR: Stringent Complete Response; SD: Stable Disease; VGPR: Very Good Partial Response		

Phase 2, Kohorte 2

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts lag die ORR gemäß IRC-Bewertung für Patienten der Kohorte 2 in Phase 2 bei 69,5 % (95%-KI: [59,8 %; 78,1 %]), wobei 44,8 % der Patienten ein CR oder besser erreichten.

Alle 200-mg-Patienten

Die ORR für Patienten der 200 mg-Gesamtpopulation betrug 70,9 % (95%-KI: [61,8 %; 79,0 %]), wobei 46,2 % der Patienten ein CR oder besser erreichten.

Die Sensitivitätsanalysen mit Ansprechraten auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung des Tumoransprechens sowie die Sensitivitätsanalyse mit IRC-Bewertung des Ansprechens allein auf Basis von Laborparametern unterstützen die Ergebnisse der hier dargestellten Analysen und bestätigen deren Robustheit (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Dauer des Ansprechens

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
KM-geschätzte Dauer des Ansprechens (DOR) gemäß IMWG-Kriterien – IRC-Beurteilung^a		
Anzahl Patienten mit $\geq$ PR, n	73	83
Anzahl Ereignisse, n (%) ^b	16 (21,9)	19 (22,9)
Anzahl zensierter Patienten, n (%)	57 (78,1)	64 (77,1)
DOR (Monate), Median [95%-KI]	NR [14,0; NE]	NR [14,2; NE]
KM-geschätzte Wahrscheinlichkeit für DOR, (%) [95%-KI]		
6 Monate	91,5 [82,1; 96,1]	90,1 [81,1; 94,9]
12 Monate	76,1 [61,1; 85,9]	77,5 [64,7; 86,1]
24 Monate	NE [NE; NE]	65,0 [48,7; 77,3]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
KM-geschätzte Dauer des Ansprechens (DOR) gemäß IMWG-Kriterien bei Patienten mit $\geq$ CR – IRC-Beurteilung^a		
Anzahl der Patienten mit $\geq$ CR, n	47	54
Anzahl Ereignisse, n (%) ^c	5 (10,6)	6 (11,1)
Anzahl zensierter Patienten, n (%)	42 (89,4)	48 (88,9)
DOR (Monate), Median [95%-KI]	NR [9,2; NE]	NR [9,7; NE]
KM-geschätzte Wahrscheinlichkeit für DOR bei Patienten mit $\geq$ CR , (%) [95%-KI]		
6 Monate	88,0 [66,8; 96,0]	90,7 [73,5; 96,9]
12 Monate	52,8 [13,5; 81,6]	67,2 [37,4; 85,1]
24 Monate	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; FAS-Population ^a) DOR war definiert als der Zeitraum vom Datum des ersten dokumentierten und bestätigten Ansprechens (sCR, CR, VGPR oder PR) gemäß IMWG bis zum Datum der ersten dokumentierten und bestätigten Progression (PD) oder bis zum Tod durch jede beliebige Ursache – je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. ^b) Ereignisse umfassten bestätigte Krankheitsprogressionen oder Todesfälle. Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit sCR, CR, VGPR oder PR. ^c) Ereignisse umfassten bestätigte Krankheitsprogressionen oder Todesfälle. Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit sCR oder CR. CR: Complete Response; DOR: Duration of Response; FAS: Full Analysis Set; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Methode; NE: not evaluable; NR: not reached; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; PR: Partial Response; sCR: Stringent Complete Response; VGPR: Very Good Partial Response		

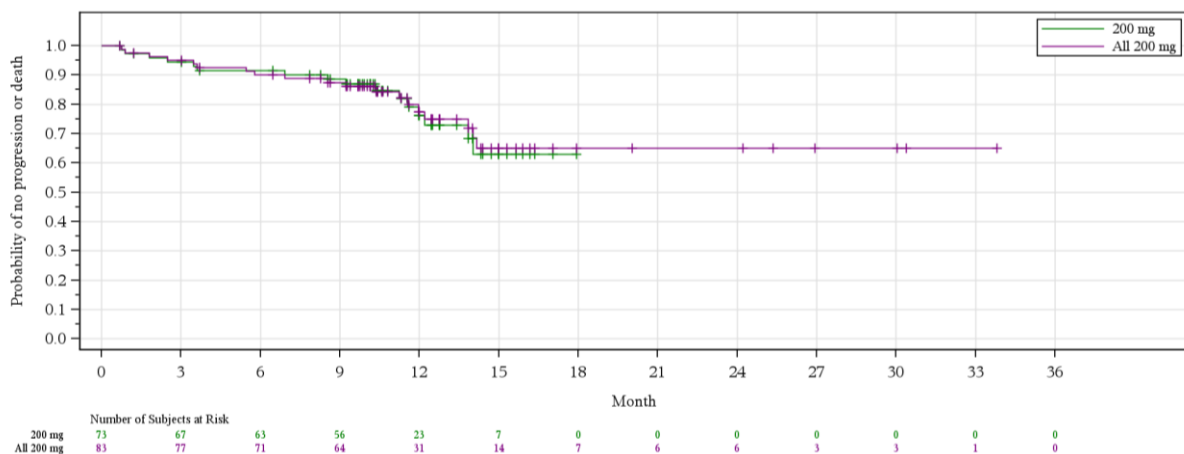


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens für Patienten mit $\geq$ PR zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023, IRC-Bewertung

IRC: Independent Review Committee; PR: Partial Response

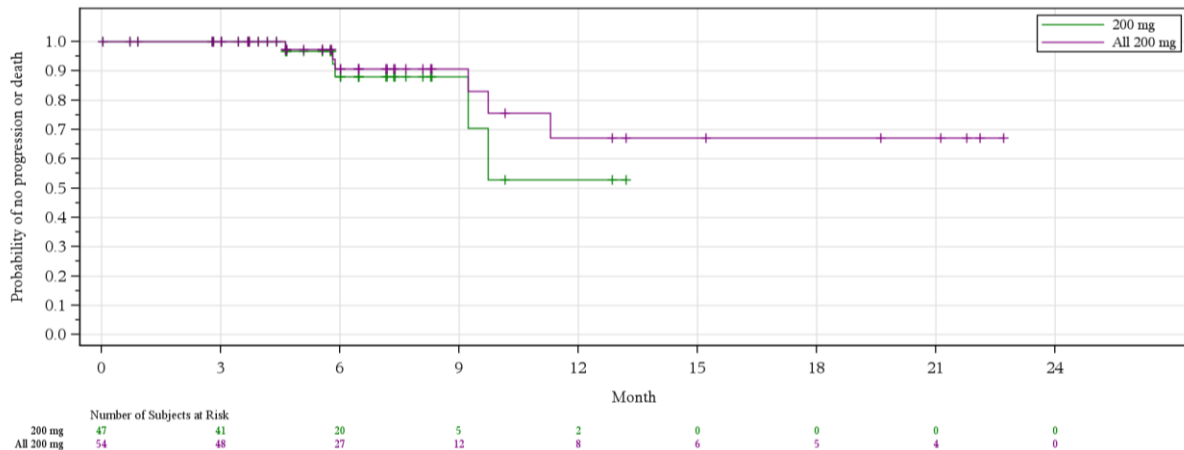


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens für Patienten mit $\geq$ CR zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023, IRC-Bewertung
CR: Complete Response; IRC: Independent Review Committee

Phase 2, Kohorte 2

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts wurde die mediane DOR für 200-mg-Patienten in Kohorte 2 der Phase 2 nicht erreicht (95%-KI: [14,0; NE], bei einer medianen Beobachtungsdauer von 48,14 Wochen (Spanne: 1–82 Wochen) (vgl. Tabelle 4-46). Ein Ereignis (PD oder Tod) war bei 16 der 73 Patienten (21,9 %) aufgetreten. Die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen ($\geq$ PR) über sechs und 12 Monate aufrechtzuerhalten lag bei 91,5 % (95%-KI: [82,1; 96,1]) und 76,1 % (95 %-KI: [61,1; 85,9]). Die mediane DOR für Patienten mit einem Ansprechen $\geq$ CR war zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts ebenfalls nicht erreicht (95%-KI: [9,2; NE]) und es trat lediglich bei fünf der 47 Patienten (10,6 %) ein Ereignis (PD oder Tod) auf. Die Wahrscheinlichkeit ein $\geq$ CR nach sechs und 12 Monaten aufrechtzuerhalten lag für diese Patienten bei 88,0 % (95%-KI: [66,8; 96,0]) und 52,8 % (95%-KI: [13,5; 81,6]).

Alle 200-mg-Patienten

Die mediane DOR für alle 200-mg-Patienten war zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts ebenfalls nicht erreicht (95%-KI: [14,2; NE], bei einer medianen Beobachtungsdauer von 48,29 Wochen (Spanne: 1–150,1 Wochen) (vgl. Tabelle 4-46). Ein Ereignis (PD oder Tod) war bei 19 der 83 Patienten (22,9 %) aufgetreten. Die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen ($\geq$ PR) über sechs, 12 und 24 Monate aufrechtzuerhalten lag bei 90,1 % (95%-KI: [81,1; 94,9]), 77,5 % (95 %-KI: [64,7; 86,1]) und 65,0 % (95%-KI: [48,7; 77,3]). Die mediane DOR für Patienten mit einem Ansprechen $\geq$ CR war zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts ebenfalls nicht erreicht (95%-KI: [9,7; NE]) und es trat lediglich bei 6 der 54 Patienten (11,1 %) ein Ereignis (PD oder Tod) auf. Die Wahrscheinlichkeit ein $\geq$ CR nach sechs und 12 Monaten aufrechtzuerhalten lag für diese Patienten bei 90,7 % (95%-KI: [73,5; 96,9]) und 67,2 % (95%-KI: [37,4; 85,1]).

Die Sensitivitätsanalysen zum DOR basierend auf der prüfärztlichen Beurteilung, zeigten ähnliche Ergebnisse wie die DOR-Analysen basierend auf der Beurteilung des IRC. Die mediane DOR war für 200-mg-Patienten in Kohorte 2 der Phase 2 zum Zeitpunkt des primären

Datenschnitts nicht erreicht. Die mediane DOR für alle 200-mg-Patienten lag bei 27,0 Monaten (95-%-KI: [20,9; NE]) (siehe Anhang 4-G)

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Zeit bis zum Ansprechen

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Zeit bis zum Ansprechen (TTR) gemäß IMWG-Kriterien – IRC-Beurteilung		
Anzahl Patienten mit $\geq$ PR, n	73	83
Mittelwert (Monate) (SD)	1,57 (1,205)	1,58 (1,178)
Median (Monate Min; Max)	0,95 (0,5; 6,3)	0,95 (0,5; 6,3)
Anteil der Patienten mit TTR, n (%)		
< 2 Monate	56 (76,7)	63 (75,9)
$\geq$ 2 Monate bis < 4 Monate	13 (17,8)	16 (19,3)
$\geq$ 4 Monate bis < 6 Monate	3 (4,1)	3 (3,6)
$\geq$ 6 Monate	1 (1,4)	1 (1,2)
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; FAS-Population FAS: Full Analysis Set; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; PR: Partial Response; SD: Standardfehler; TTR: Time to Response		

Phase 2, Kohorte 2

Patienten zeigten bereits in der ersten Visite in Woche 4 ein initiales Ansprechen auf die Therapie mit Linvoseltamab, das sich im Laufe der Zeit vertiefte. Die mediane TTR betrug für 200-mg-Patienten in Kohorte 2 der Phase 2 0,95 Monate (Spanne: 0,5–6,3 Monate). Bei über 94 % der Patienten trat ein Ansprechen innerhalb der ersten vier Monate unter der Therapie mit Linvoseltamab auf.

Alle 200-mg-Patienten

Die mediane TTR für alle 200-mg-Patienten entsprach derjenigen der Phase 2-Patienten (0,95 Monate mit einer Spanne von 0,5–6,3 Monaten). Auch für diese Patienten setzte ein Ansprechen bei 94 % der Patienten innerhalb der ersten vier Monaten unter der Behandlung mit Linvoseltamab ein.

Die Sensitivitätsanalysen zum TTR auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung des Tumoransprechens unterstützen die Ergebnisse der hier dargestellten Analysen und bestätigen deren Robustheit (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Zeit bis zur Krankheitsprogression und Zeit bis zu einem tieferen Ansprechen für Patienten mit Wechsel von Q2W auf Q4W

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105
Zeit bis zur Krankheitsprogression – IRC-Beurteilung	
Anzahl Patienten mit Wechsel zu Q4W ^a , N	56
Patienten mit Ereignis, n	9
Mittelwert (SD)(Monate)	4,83 (2,958)
Median (Min; Max) (Monate)	4,86 (0,0; 8,5)
Anteil der Patienten mit PD im Zeitraum, n (%)	
< 2 Monate	2/56 (3,6)
≥ 2 Monate bis < 4 Monate	1/56 (1,8)
≥ 4 Monate bis < 6 Monate	3/56 (5,4)
≥ 6 Monate	3/56 (5,4)
Anzahl Patienten mit VGPR zum Zeitpunkt des Wechsels auf Q4W ^b	26
Patienten mit Ereignis, n	5
Mittelwert (SD)(Monate)	4,75 (3,218)
Median (Min; Max) (Monate)	4,86 (0; 8,5)
Anteil der Patienten mit PD im Zeitraum, n (%)	
< 2 Monate	1/26 (3,8)
≥ 2 Monate bis < 4 Monate	1/26 (3,8)
≥ 4 Monate bis < 6 Monate	1/26 (3,8)
≥ 6 Monate	2/26 (7,7)
Anzahl Patienten mit sCR oder CR zum Zeitpunkt des Wechsels auf Q4W ^c	27
Patienten mit Ereignis, n	3
Mittelwert (SD)(Monate)	6,26 (1,845)
Median (Min; Max) (Monate)	5,75 (4,7; 8,3)
Anteil der Patienten mit PD im Zeitraum, n (%)	
< 2 Monate	0/27
≥ 2 Monate bis < 4 Monate	0/27
≥ 4 Monate bis < 6 Monate	2/27 (7,4)
≥ 6 Monate	1/27 (3,7)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105
Zeit bis zu einem tieferen Ansprechen – IRC-Beurteilung	
Patienten mit VGPR zum Zeitpunkt des Wechsels, n (%)	26 (46,4)
Patienten mit Ereignis, n	13
Mittelwert (SD) (Monate)	2,84 (1,577)
Median (Min; Max) (Monate)	2,79 (0,9; 5,6)
Anteil der Patienten mit Erreichen eines $\geq$ CR im Zeitraum, n (%)	
< 2 Monate	5/13 (38,5)
$\geq$ 2 Monate bis < 4 Monate	5/13 (38,5)
$\geq$ 4 Monate bis < 6 Monate	3/13 (23,1)
$\geq$ 6 Monate	0
Patienten mit CR zum Zeitpunkt des Wechsels, n (%)	2 (3,6)
Patienten mit Ereignis, n	1
Mittelwert (SD) (Monate)	7,92 (.)
Median (Min; Max) (Monate)	7,92 (7,9; 7,9)
Anteil der Patienten mit Erreichen eines sCR im Zeitraum, n (%)	
< 2 Monate	0/1
$\geq$ 2 Monate bis < 4 Monate	0/1
$\geq$ 4 Monate bis < 6 Monate	0/1
$\geq$ 6 Monate	1/1 (100)
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; FAS-Population	
a) Anzahl Patienten, die gemäß prüfärztlicher Bewertung ein sCR, CR oder VGPR erreicht hatten und zu Q4W wechselten.	
b) Anzahl Patienten, die zum Zeitpunkt des Wechsels auf Q4W ein VGPR erreicht hatten.	
c) Anzahl Patienten, die zum Zeitpunkt des Wechsels auf Q4W ein sCR oder CR erreicht hatten.	
CR: Complete Response; FAS: Full Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; PD: Progressive Disease; Q4W: Vierwöchentlich; SD: Standardfehler; VGPR: Very Good Partial Response	

Für Patienten in Phase 2, Kohorte 2, die nach mindestens 24 Wochen unter der Therapie mit Linvoseltamab ein VGPR oder besser erreichten und auf ein vierwöchiges Dosierungsschema wechselten, trat bis zum primären Datenschnitt bei 9 von 56 Patienten eine Krankheitsprogression auf. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression betrug 4,86 Monate (Spanne: 0–8,5 Monate), wobei die meisten Patienten erst nach mindestens vier Monaten nach dem Wechsel auf Q4W eine Krankheitsprogression erlitten. Für Patienten, die zum Zeitpunkt des Wechsels auf Q4W ein sCR oder CR erreicht hatten, betrug die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression 5,75 Monate (Spanne: 4,7–8,3 Monate), wobei auch hier die meisten

Patienten erst nach mindestens vier Monaten nach dem Wechsel auf Q4W eine Krankheitsprogression erlitten.

Von den 26 Patienten, für die zum Zeitpunkt des Wechsels auf Q4W ein VGPR berichtet wurde, erreichten 13 Patienten ein tieferes Ansprechen (d. h. $\geq$ CR). Im Median hatten Patienten nach 2,79 Monaten (Spanne: 0,9–5,6 Monate) ein tieferes Ansprechen erreicht, wobei 38,5 % der Patienten das tiefere Ansprechen in einem Zeitraum unter zwei Monaten nach dem Wechsel auf Q4W erreichen. Alle anderen Patienten zeigten ein $\geq$ CR innerhalb der ersten sechs Monate nach dem Wechsel auf Q4W.

Die Sensitivitätsanalysen der Zeit bis PD sowie der Zeit bis zu einem tieferen Ansprechen für Patienten mit Wechsel auf ein Q4W-Dosierungsschema auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung des Tumoransprechens unterstützen die Ergebnisse der hier dargestellten Analysen und bestätigen deren Robustheit (siehe Anhang 4-G).

Auswertungen zum EMA-Datenschnitt vom 06.01.2024

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
BOR gemäß IMWG-Kriterien, n (%) – IRC-Beurteilung		
sCR	45 (42,9)	52 (44,4)
CR	6 (5,7)	6 (5,1)
VGPR	15 (14,3)	16 (13,7)
PR	7 (6,7)	9 (7,7)
MR ^a	1 (1,0)	1 (0,9)
SD ^b	12 (11,4)	12 (10,3)
PD	13 (12,4)	15 (12,8)
NE ^c	6 (5,7)	6 (5,1)
Ansprechraten gemäß IMWG-Kriterien, n (%) [95%-KI]^d – IRC-Beurteilung		
ORR (sCR+CR+VGPR+PR)	73 (69,5) [59,8 %; 78,1 %]	83 (70,9) [61,8 %; 79,0 %]
Rate VGPR oder besser (sCR+CR+VGPR)	66 (62,9) [52,9 %; 72,1 %]	74 (63,2) [53,8 %; 72,0 %]
Rate CR oder besser (sCR+CR)	51 (48,6) [38,7 %; 58,5 %]	58 (49,6) [40,2 %; 59,0 %]
EMA-Datenschnitt: 06.01.2024; FAS-Population		
^a) Entspricht nicht den IMWG-Kriterien für Tumoransprechen, wurde im Rahmen der Auswertung zum Tumoransprechen erhoben.		
^b) SD umfasst sowohl die Bewertung als SD als auch das unbestätigte Tumoransprechen von $\geq$ PR bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein einmaliges, unbestätigtes Ansprechen von $\geq$ PR aufwiesen.		
^c) Ein nicht beurteilbares Ansprechen umfasst sowohl fehlendes als auch unbekanntes Tumoransprechen.		
^d) Exaktes Clopper-Pearson-Konfidenzintervall.		

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
BOR: Best Overall Response; CR: Complete Response; FAS: Full Analysis Set; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MR: Minimum Response; NE: not evaluable; ORR: Objective Response Rate; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; sCR: Stringent Complete Response; SD: Stable Disease; VGPR: Very Good Partial Response		

Phase 2, Kohorte 2

Zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts lag die ORR gemäß IRC-Bewertung für Patienten der Kohorte 2 in Phase 2 bei 69,5 % (95%-KI: [59,8 %; 78,1 %]), wobei 48,6 % der Patienten ein CR oder besser erreichten.

Alle 200-mg-Patienten

Die ORR für alle-200-mg-Patienten betrug 70,9 % (95%-KI: [61,8 %; 79,0 %]), wobei 49,6 % der Patienten ein CR oder besser erreichten.

Die Sensitivitätsanalysen mit Ansprechraten auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung des Tumoransprechens sowie die Sensitivitätsanalyse mit IRC-Bewertung des Ansprechens allein auf Basis von Laborparametern unterstützen die Ergebnisse der hier dargestellten Analysen und bestätigen deren Robustheit (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Dauer des Ansprechens

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Dauer des Ansprechens (DOR) gemäß IMWG-Kriterien – IRC-Beurteilung^a		
Anzahl Patienten mit $\geq$ PR, n	73	83
Anzahl Ereignisse, n (%) ^b	20 (27,4)	24 (28,9)
Anzahl zensierter Patienten, n (%)	53 (72,6)	59 (71,1)
DOR (Monate), Median [95%-KI]	NR [16,6; NE]	29,4 [19,2; NE]
KM-geschätzte Wahrscheinlichkeit für DOR, (%) [95%-KI]		
6 Monate	91,6 [82,3; 96,1]	90,1 [81,3; 94,9]
12 Monate	81,0 [69,5; 88,5]	80,9 [70,3; 88,0]
24 Monate	NE [NE; NE]	61,0 [43,9; 74,3]
Dauer des Ansprechens (DOR) gemäß IMWG-Kriterien bei Patienten mit $\geq$ CR – IRC-Beurteilung^a		
Anzahl der Patienten mit $\geq$ CR, n	51	58
Anzahl Ereignisse, n (%) ^c	9 (17,6)	10 (17,2)
Anzahl zensierter Patienten, n (%)	42 (82,4)	48 (82,8)
DOR (Monate),	NR [10,3; NE]	NR [11,3; NE]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Median [95%-KI]		
KM-geschätzte Wahrscheinlichkeit für DOR bei Patienten mit $\geq$ CR, (%) [95%-KI]		
6 Monate	93,2 [80,3; 97,7]	94,1 [82,9; 98,1]
12 Monate	64,7 [40,1; 81,3]	68,2 [46,9; 82,4]
24 Monate	NE [NE; NE]	68,2 [46,9; 82,4]
EMA-Datenschnitt: 06.01.2024; FAS-Population a) DOR war definiert als der Zeitraum vom Datum des ersten dokumentierten und bestätigten Ansprechens (sCR, CR, VGPR oder PR) gemäß IMWG bis zum Datum der ersten dokumentierten und bestätigten Progression (PD) oder bis zum Tod durch jede beliebige Ursache – je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. b) Ereignisse umfassten bestätigte Krankheitsprogressionen oder Todesfälle. Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit sCR, CR, VGPR oder PR. c) Ereignisse umfassten bestätigte Krankheitsprogressionen oder Todesfälle. Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit sCR oder CR. CR: Complete Response; DOR: Duration of Response; FAS: Full Analysis Set; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; NE: not evaluable; NR: not reached; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; PR: Partial Response; sCR: Stringent Complete Response; VGPR: Very Good Partial Response		

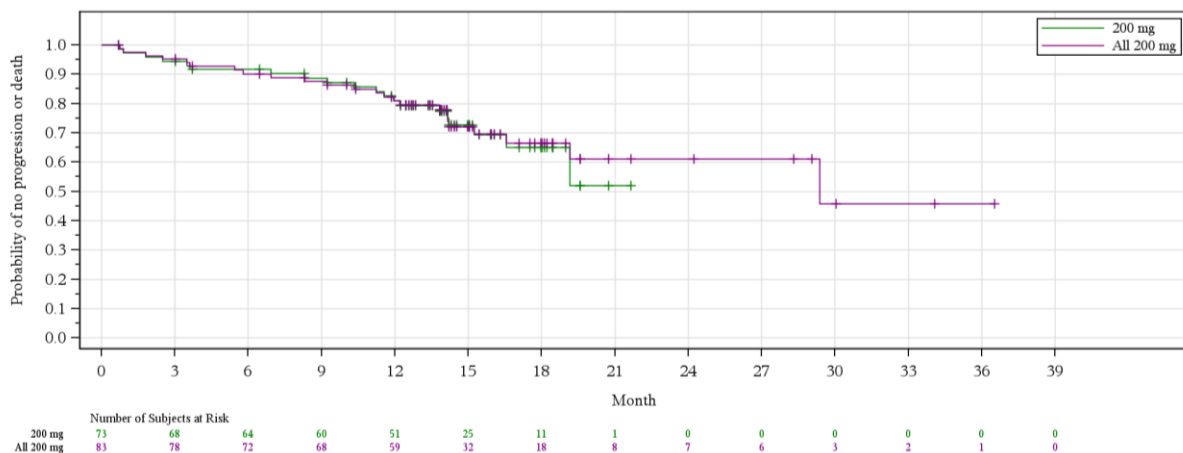


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens für Patienten mit $\geq$ PR zum EMA-Datenschnitt, IRC-Bewertung

IRC: Independent Review Committee; PR: Partial Response

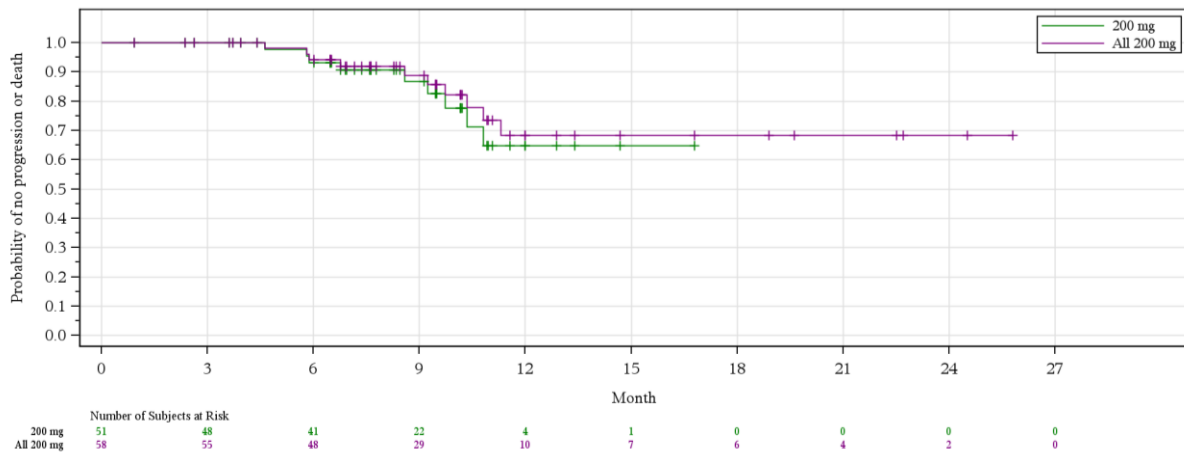


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens für Patienten mit $\geq$ CR zum EMA-Datenschnitt, IRC-Bewertung

CR: Complete Response; IRC: Independent Review Committee

Phase 2, Kohorte 2

Zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts wurde die mediane DOR für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 nicht erreicht (95%-KI: [16,6; NE], bei einer medianen Beobachtungsdauer von 61,14 Wochen (Spanne: 1–98,1 Wochen). Ein Ereignis (PD oder Tod) war bei 20 der 73 Patienten (27,4 %) aufgetreten. Die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen ($\geq$ PR) über 6 und 12 Monate aufrechtzuerhalten lag bei 91,6 % (95%-KI: [82,3; 96,1]) und 81,0 % (95 %-KI: [69,5; 88,5]). Die mediane DOR für Patienten mit $\geq$ CR war zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts ebenfalls nicht erreicht (95%-KI: [10,3; NE]) und es trat bei 9 der 51 Patienten (17,6 %) ein Ereignis (PD oder Tod) auf. Die Wahrscheinlichkeit ein $\geq$ CR nach sechs und 12 Monaten aufrechtzuerhalten lag für diese Patienten bei 93,2 % (95%-KI: [80,3; 97,7]) und 64,7 % (95%-KI: [40,1; 81,3]).

Alle 200-mg-Patienten

Die mediane DOR für alle 200-mg-Patienten lag zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts bei 29,4 Monaten (95%-KI: [19,2; NE], bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 62,00 Wochen (Spanne: 1–167,1 Wochen). Ein Ereignis (PD oder Tod) war bei 24 der 83 Patienten (28,9 %) aufgetreten. Die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen ($\geq$ PR) über 6, 12 und 24 Monate aufrechtzuerhalten lag bei 90,1 % (95%-KI: [81,3; 94,9]), 80,9 % (95 %-KI: [70,3; 88,0]) und 61,0 % (95%-KI: [43,9; 74,3]). Die mediane DOR für alle 200-mg-Patienten mit einem Ansprechen $\geq$ CR war zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts nicht erreicht (95%-KI: [11,3; NE]) und es trat bei 10 der 58 Patienten (17,2 %) ein Ereignis (PD oder Tod) auf. Die Wahrscheinlichkeit ein $\geq$ CR nach 6, 12 und 24 Monaten aufrechtzuerhalten lag für diese Patienten bei 94,1 % (95%-KI: [82,9; 98,1]) und jeweils bei 68,2 % (95%-KI: [46,9; 82,4]) für die 12 und 24 Monate.

Die Sensitivitätsanalysen zum DOR basierend auf der prüfärztlichen Beurteilung, zeigten ähnliche Ergebnisse wie die DOR-Analysen basierend auf der Beurteilung des IRC. Die

mediane DOR für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 betrug zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts 19,8 Monate (95-%-KI: [15,2; NE]). Die mediane DOR für alle 200-mg-Patienten lag bei 20,9 Monaten (95-%-KI: [16,6; NE]) (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Zeit bis zum Ansprechen

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Zeit bis zum Ansprechen (TTR) gemäß IMWG-Kriterien – IRC-Beurteilung		
Anzahl Patienten mit $\geq$ PR, n	73	83
Mittelwert (SD)	1,57 (1,205)	1,58 (1,178)
Median (Min; Max)	0,95 (0,5; 6,3)	0,95 (0,5; 6,3)
Anteil der Patienten mit TTR, n (%)		
< 2 Monate	56 (76,7)	63 (75,9)
$\geq$ 2 Monate bis < 4 Monate	13 (17,8)	16 (19,3)
$\geq$ 4 Monate bis < 6 Monate	3 (4,1)	3 (3,6)
$\geq$ 6 Monate	1 (1,4)	1 (1,2)
EMA-Datenschnitt: 06.01.2024; FAS-Population FAS: Full Analysis Set; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; PR: Partial Response; SD: Standardfehler; TTR: Time to Response		

Zum EMA-Datenschnitt ergaben sich keine Änderungen gegenüber dem primären Datenschnitt (vgl. Tabelle 4-59).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Zeit bis zur Krankheitsprogression und Zeit bis zu einem tieferen Ansprechen für Patienten mit Wechsel von Q2W auf Q4W

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105
Zeit bis zur Krankheitsprogression – IRC-Beurteilung	
Anzahl Patienten mit Wechsel zu Q4W ^a , N	58
Patienten mit Ereignis, n	12
Mittelwert (SD) (Monate)	5,17 (3,218)
Median (Min; Max) (Monate)	5,24 (0,0; 9,2)
Anteil der Patienten mit PD im Zeitraum, n (%)	
< 2 Monate	3/58 (5,2)
$\geq$ 2 Monate bis < 4 Monate	1/58 (1,7)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105
≥ 4 Monate bis < 6 Monate	3/58 (5,2)
≥ 6 Monate	5/58 (8,6)
Anzahl Patienten mit VGPR zum Zeitpunkt des Wechsels auf Q4W ^b	27
Patienten mit Ereignis, n	5
Mittelwert (SD)(Monate)	4,73 (3,257)
Median (Min; Max) (Monate)	4,63 (0; 8,6)
Anteil der Patienten mit PD im Zeitraum, n (%)	
< 2 Monate	1/27 (3,7)
≥ 2 Monate bis < 4 Monate	1/27 (3,7)
≥ 4 Monate bis < 6 Monate	1/27 (3,7)
≥ 6 Monate	2/27 (7,4)
Anzahl Patienten mit sCR oder CR zum Zeitpunkt des Wechsels auf Q4W ^c	28
Patienten mit Ereignis, n	6
Mittelwert (SD)(Monate)	6,25 (3,004)
Median (Min; Max) (Monate)	7,03 (1,2; 9,2)
Anteil der Patienten mit PD im Zeitraum, n (%)	
< 2 Monate	1/28 (3,6)
≥ 2 Monate bis < 4 Monate	0/28
≥ 4 Monate bis < 6 Monate	2/28 (7,1)
≥ 6 Monate	3/28 (10,7)
Zeit bis zu einem tieferen Ansprechen – Prüferärztliche Beurteilung	
Patienten mit VGPR zum Zeitpunkt des Wechsels, n (%)	31 (53,4)
Patienten mit Ereignis, n	20
Mittelwert (SD) (Monate)	3,10 (1,899)
Median (Min; Max) (Monate)	2,79 (0,3; 7,4)
Anteil der Patienten mit Erreichen eines ≥ CR im Zeitraum, n (%)	
< 2 Monate	6/20 (30,0)
≥ 2 Monate bis < 4 Monate	8/20 (40,0)
≥ 4 Monate bis < 6 Monate	5/20 (25,0)
≥ 6 Monate	1/20 (5,0)
Patienten mit CR zum Zeitpunkt des Wechsels, n (%)	4 (6,9)
Patienten mit Ereignis, n	1

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105
Mittelwert (SD) (Monate)	9,95 (.)
Median (Min; Max) (Monate)	9,95 (10,0; 10,0)
Anteil der Patienten mit Erreichen eines sCR im Zeitraum, n (%)	
< 2 Monate	0/1
≥ 2 Monate bis < 4 Monate	0/1
≥ 4 Monate bis < 6 Monate	0/1
≥ 6 Monate	1/1 (100)
EMA-Datenschnitt: 06.01.2024; FAS-Population a) Anzahl Patienten, die gemäß prüfärztlicher Bewertung ein sCR, CR oder VGPR erreicht hatten und zu Q4W wechselten. b) Anzahl Patienten, die zum Zeitpunkt des Wechsels auf Q4W ein VGPR erreicht hatten. c) Anzahl Patienten, die zum Zeitpunkt des Wechsels auf Q4W ein sCR oder CR erreicht hatten. CR: Complete Response; FAS: Full Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; PD: Progressive Disease; Q4W: Vierwöchentlich; SD: Standardfehler; VGPR: Very Good Partial Response	

Für Patienten in Phase 2, Kohorte 2, die nach mindestens 24 Wochen unter der Therapie mit Linvoseltamab ein VGPR oder besser erreichten und auf ein vierwöchiges Dosierungsschema wechselten, trat bis zum EMA-Datenschnitt bei 12 von 58 Patienten eine Krankheitsprogression auf. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression betrug 5,24 Monate (Spanne: 0–9,2 Monate), wobei die meisten Patienten erst nach mindestens 6 Monaten nach dem Wechsel auf Q4W eine Krankheitsprogression erlitten. Für Patienten, die zum Zeitpunkt des Wechsels auf Q4W ein sCR oder CR erreicht hatten, betrug die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression 7,03 Monate (Spanne: 1,2–9,2 Monate), wobei auch hier die meisten Patienten erst nach mindestens 6 Monaten nach dem Wechsel auf Q4W eine Krankheitsprogression erlitten.

Zum EMA-Datenschnitt lag keine erneute Auswertung der Zeit bis zu einem tieferen Ansprechen auf Basis der IRC-Beurteilung vor. Von den 30 Patienten, für die gemäß prüfärztlicher Beurteilung zum Zeitpunkt des Wechsels auf Q4W ein VGPR berichtet wurde, erreichten 20 Patienten ein tieferes Ansprechen (d. h. $\geq$ CR). Im Median hatten Patienten nach 2,79 Monaten (Spanne: 0,3–7,4 Monate) ein tieferes Ansprechen erreicht, wobei 30,0 % der Patienten das tiefere Ansprechen in einem Zeitraum unter 2 Monaten nach dem Wechsel auf Q4W erreicht hatten. Bis auf einen Patienten erreichten alle Patienten ein $\geq$ CR innerhalb der ersten 6 Monate nach dem Wechsel auf Q4W.

Die Sensitivitätsanalysen der Zeit bis PD für Patienten mit Wechsel auf ein Q4W-Dosierungsschema auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung des Tumoransprechens unterstützt die Ergebnisse der hier dargestellten Analysen und bestätigen deren Robustheit (siehe Anhang 4-G).

Auswertungen zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
BOR gemäß IMWG-Kriterien, n (%) – IRC-Beurteilung		
sCR	46 (43,8)	53 (45,3)
CR	8 (7,6)	8 (6,8)
VGPR	12 (11,4)	13 (11,1)
PR	7 (6,7)	9 (7,7)
MR ^a	1 (1,0)	1 (0,9)
StD ^b	13 (12,4)	13 (11,1)
PD	12 (11,4)	14 (12,0)
NE ^c	6 (5,7)	6 (5,1)
Ansprechraten gemäß IMWG-Kriterien, n (%) [95%-KI]^d – IRC-Beurteilung		
ORR (sCR+CR+VGPR+PR)	73 (69,5) [59,8 %; 78,1 %]	83 (70,9) [61,8 %; 79,0 %]
Rate VGPR oder besser (sCR+CR+VGPR)	66 (62,9) [52,9 %; 72,1 %]	74 (63,2) [53,8 %; 72,0 %]
Rate CR oder besser (sCR+CR)	54 (51,4) [41,5 %; 61,3 %]	61 (52,1) [42,7 %; 61,5 %]
Aktueller Datenschnitt: 23.07.2024; FAS-Population ^a) Entspricht nicht den IMWG-Kriterien für Tumoransprechen, wurde im Rahmen der Auswertung zum Tumoransprechen erhoben. ^b) SD umfasst sowohl die Bewertung als SD als auch das unbestätigte Tumoransprechen von $\geq$ PR bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein einmaliges, unbestätigtes Ansprechen von $\geq$ PR aufwiesen. ^c) Ein nicht beurteilbares Ansprechen umfasst sowohl fehlendes als auch unbekanntes Tumoransprechen. ^d) Exaktes Clopper-Pearson-Konfidenzintervall. BOR: Best Overall Response; CR: Complete Response; FAS: Full Analysis Set; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MR: Minimum Response; NE: not evaluable; ORR: Objective Response Rate; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; sCR: Stringent Complete Response; StD: Stable Disease; VGPR: Very Good Partial Response		

Phase 2, Kohorte 2

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts lag die ORR gemäß IRC-Bewertung für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 bei 69,5 % (95%-KI: [59,8 %; 78,1 %]), wobei 51,4 % der Patienten ein CR oder besser erreichten.

Alle 200-mg-Patienten

Die ORR für Patienten der 200-mg-Gesamtpopulation betrug 70,9 % (95%-KI: [61,8 %; 79,0 %]), wobei 52,1 % der Patienten ein CR oder besser erreichten.

Die Sensitivitätsanalysen mit Ansprechraten auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung des Tumorsprechens sowie die Sensitivitätsanalyse mit IRC-Bewertung des Ansprechens allein auf Basis von Laborparametern unterstützen die Ergebnisse der hier dargestellten Analysen und bestätigen deren Robustheit (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Tumorsprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: Dauer des Ansprechens

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
KM-geschätzte Dauer des Ansprechens (DOR) gemäß IMWG-Kriterien – IRC-Beurteilung^a		
Anzahl Patienten mit $\geq$ PR, n	73	83
Anzahl Ereignisse, n (%) ^b	27 (37,0)	31 (37,3)
Anzahl zensierter Patienten, n (%)	46 (63,0)	52 (62,7)
DOR (Monate), Median [95%-KI]	NR [19,3; NE]	29,4 [20,0; NE]
KM-geschätzte Wahrscheinlichkeit für DOR, (%) [95%-KI]		
6 Monate	91,7 [82,4; 96,2]	90,2 [81,4; 95,0]
12 Monate	81,3 [70,0; 88,7]	81,2 [70,7; 88,2]
24 Monate	56,1 [42,2; 67,8]	58,5 [45,9; 69,1]
KM-geschätzte Dauer des Ansprechens (DOR) gemäß IMWG-Kriterien bei Patienten mit $\geq$ CR – IRC-Beurteilung^a		
Anzahl der Patienten mit $\geq$ CR, n	54	61
Anzahl Ereignisse, n (%) ^c	14 (25,9)	15 (24,6)
Anzahl zensierter Patienten, n (%)	40 (74,1)	46 (75,4)
DOR (Monate), Median [95%-KI]	18,6 [16,9; NE]	NR [18,6; NE]
KM-geschätzte Wahrscheinlichkeit für DOR bei Patienten mit $\geq$ CR, (%) [95%-KI]		
6 Monate	94,0 [82,5; 98,0]	94,7 [84,6; 98,3]
12 Monate	78,3 [63,3; 87,7]	79,1 [65,4; 87,9]
24 Monate	47,1 [16,9; 72,7]	61,5 [40,3; 77,1]
Aktueller Datenschnitt: 23.07.2024; FAS-Population ^a) DOR war definiert als der Zeitraum vom Datum des ersten dokumentierten und bestätigten Ansprechens (sCR, CR, VGPR oder PR) gemäß IMWG bis zum Datum der ersten dokumentierten und bestätigten Progression (PD) oder bis zum Tod durch jede beliebige Ursache – je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. ^b) Ereignisse umfassten bestätigte Krankheitsprogressionen oder Todesfälle. Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit sCR, CR, VGPR oder PR. ^c) Ereignisse umfassten bestätigte Krankheitsprogressionen oder Todesfälle. Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit sCR oder CR. CR: Complete Response; DOR: Duration of Response; FAS: Full Analysis Set; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; NE: not evaluable; NR: not reached; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; PR: Partial Response; sCR: Stringent Complete		

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Response; VGPR: Very Good Partial Response		

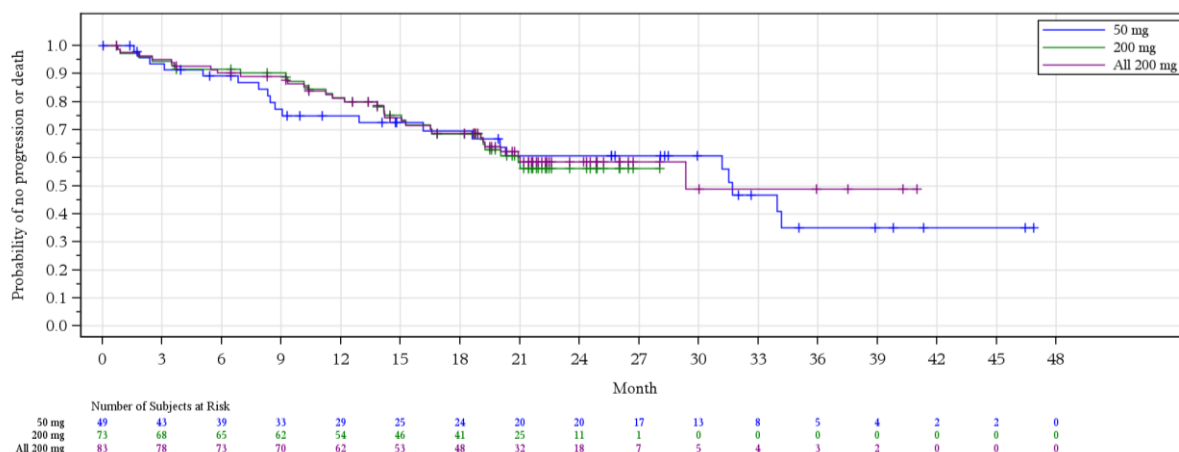


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens für Patienten mit $\geq$ PR zum aktuellen Datenschnitt, IRC-Bewertung*

*Dargestellt ist auch die Dauer des Ansprechens für Patienten in Phase 2, Kohorte 1 (50 mg Linvoseltamab). Diese Kohorte ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

IRC: Independent Review Committee; PR: Partial Response

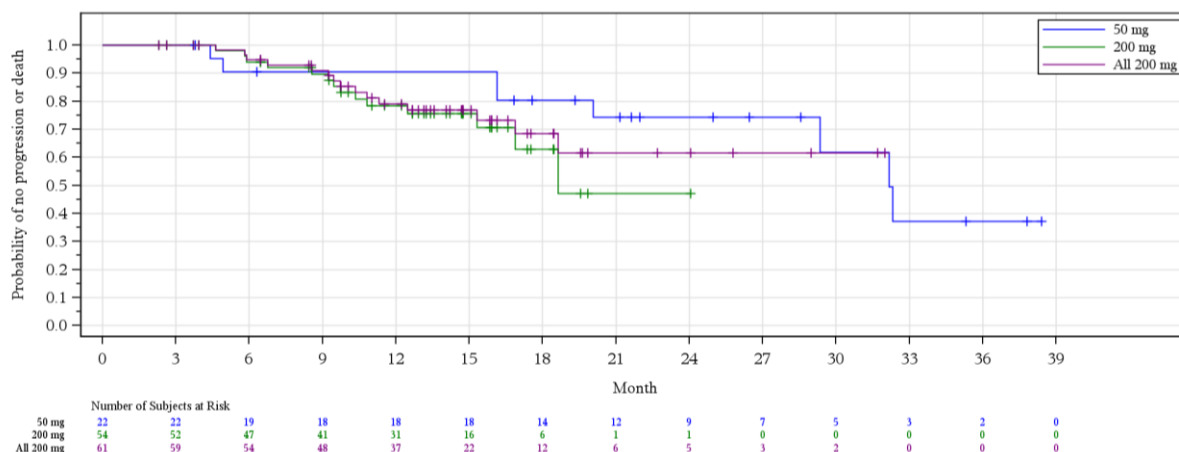


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens für Patienten mit $\geq$ CR zum aktuellen Datenschnitt, IRC-Bewertung*

*Dargestellt ist auch die Dauer des Ansprechens für Patienten in Phase 2, Kohorte 1 (50 mg Linvoseltamab). Diese Kohorte ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

CR: Complete Response; IRC: Independent Review Committee

Phase 2, Kohorte 2

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts wurde die mediane DOR für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 nicht erreicht (95%-KI: [19,3 Monate; NE], bei einer medianen Beobachtungsdauer

von 61,14 Wochen (Spanne: 1,0–127,3 Wochen). Ein Ereignis (PD oder Tod) war bei 27 der 73 Patienten (37,0 %) aufgetreten. Die Wahrscheinlichkeit, ein Ansprechen ($\geq$ PR) über 6, 12 und 24 Monate aufrechtzuerhalten, lag bei 91,7 % (95-%-KI: [82,4; 96,2]), 81,3 % (95-%-KI: [70,0; 88,7]) und 56,1 % (95-%-KI: [42,2; 67,8]).

Die mediane DOR für Patienten mit $\geq$ CR betrug zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts 18,6 Monate (95-%-KI: [16,9; NE]). Bei 14 der 54 Patienten (25,9 %) trat ein Ereignis (PD oder Tod) auf. Die Wahrscheinlichkeit, ein Ansprechen von $\geq$ CR nach 6, 12 und 24 Monaten aufrechtzuerhalten, lag für diese Patienten bei 94,0 % (95-%-KI: [82,5; 98,0]), 78,3 % (95-%-KI: [63,3; 87,7]) und 47,1 % (95-%-KI: [16,9; 72,7]).

Alle 200-mg-Patienten

Die mediane DOR für alle 200-mg-Patienten lag zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts bei 29,4 Monaten (95-%-KI: [20,0; NE]), bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 62,29 Wochen (Spanne: 1,0–195,9 Wochen). Ein Ereignis (PD oder Tod) war bei 31 der 83 Patienten (37,3 %) aufgetreten. Die Wahrscheinlichkeit, ein Ansprechen ($\geq$ PR) über 6, 12 und 24 Monate aufrechtzuerhalten, lag bei 90,2 % (95-%-KI: [81,4; 95,0]), 81,2 % (95-%-KI: [70,7; 88,2]) und 58,5 % (95-%-KI: [45,9; 69,1]).

Die mediane DOR für alle 200-mg-Patienten mit einem Ansprechen $\geq$ CR war zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts nicht erreicht (95-%-KI: [18,6 Monate; NE]) und es trat bei 15 der 61 Patienten (24,6 %) ein Ereignis (PD oder Tod) auf. Die Wahrscheinlichkeit, ein Ansprechen $\geq$ CR nach 6, 12 und 24 Monaten aufrechtzuerhalten, lag für diese Patienten bei 94,7 % (95-%-KI: [84,6; 98,3]), 79,1 % (95-%-KI: [65,4; 87,9]) und 61,5 % (95-%-KI: [40,3; 77,1]).

Die Sensitivitätsanalysen zum DOR zum aktuellen Datenschnitt – basierend auf der prüfärztlichen Beurteilung – zeigten ähnliche Ergebnisse wie die DOR-Analysen basierend auf der Beurteilung des IRC (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: Zeit bis zum Ansprechen

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Zeit bis zum Ansprechen (TTR) gemäß IMWG-Kriterien – IRC-Beurteilung		
Anzahl Patienten mit $\geq$ PR, n	73	83
Mittelwert (SD) (Monate)	1,57 (1,205)	1,58 (1,178)
Median (Min; Max) (Monate)	0,95 (0,5; 6,3)	0,95 (0,5; 6,3)
Anteil der Patienten mit TTR, n (%) ^a		
< 2 Monate	56 (76,7)	63 (75,9)
$\geq$ 2 Monate bis < 4 Monate	13 (17,8)	16 (19,3)
$\geq$ 4 Monate bis < 6 Monate	3 (4,1)	3 (3,6)
$\geq$ 6 Monate	1 (1,4)	1 (1,2)
Aktueller Datenschnitt: 23.07.2024; FAS-Population		
^a Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit $\geq$ PR.		
FAS: Full Analysis Set; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; PR: Partial Response; SD: Standardfehler; TTR: Time to Response		

Zum aktuellen Datenschnitt ergaben sich keine Änderungen gegenüber dem primären Datenschnitt (vgl. Tabelle 4-59).

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: Zeit bis zur Krankheitsprogression und Zeit bis zu einem tieferen Ansprechen für Patienten mit Wechsel von Q2W auf Q4W

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105
Zeit bis zur Krankheitsprogression – IRC-Beurteilung	
Anzahl Patienten mit Wechsel zu Q4W ^a , N	58
Patienten mit Ereignis, n	15
Mittelwert (SD) (Monate)	6,52 (4,293)
Median (Min; Max) (Monate)	6,70 (0,0; 14,1)
Anteil der Patienten mit PD im Zeitraum, n (%)	
< 2 Monate	4/58 (6,9)
$\geq$ 2 Monate bis < 4 Monate	0/58
$\geq$ 4 Monate bis < 6 Monate	3/58 (5,2)
$\geq$ 6 Monate	8/58 (13,8)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105
Anzahl Patienten mit VGPR zum Zeitpunkt des Wechsels auf Q4W ^b	27
Patienten mit Ereignis, n	5
Mittelwert (SD) (Monate)	4,57 (3,547)
Median (Min; Max) (Monate)	5,65 (0,0; 8,6)
Anteil der Patienten mit PD im Zeitraum, n (%)	
< 2 Monate	2/27 (7,4)
≥ 2 Monate bis < 4 Monate	0/27
≥ 4 Monate bis < 6 Monate	1/27 (3,7)
≥ 6 Monate	2/27 (7,4)
Anzahl Patienten mit sCR oder CR zum Zeitpunkt des Wechsels auf Q4W ^c	28
Patienten mit Ereignis, n	8
Mittelwert (SD) (Monate)	7,50 (3,634)
Median (Min; Max) (Monate)	8,31 (1,2; 13,5)
Anteil der Patienten mit PD im Zeitraum, n (%)	
< 2 Monate	1/28 (3,6)
≥ 2 Monate bis < 4 Monate	0/28
≥ 4 Monate bis < 6 Monate	2/28 (7,1)
≥ 6 Monate	5/28 (17,9)
Zeit bis zu einem tieferen Ansprechen – IRC-Beurteilung	
Patienten mit VGPR zum Zeitpunkt des Wechsels, n (%)	27 (46,6)
Patienten mit Ereignis, n	19
Mittelwert (SD) (Monate)	3,41 (2,804)
Median (Min; Max) (Monate)	2,79 (0,9; 12,9)
Anteil der Patienten mit Erreichen eines ≥ CR im Zeitraum, n (%)	
< 2 Monate	8/19 (42,1)
≥ 2 Monate bis < 4 Monate	5/19 (26,3)
≥ 4 Monate bis < 6 Monate	5/19 (26,3)
≥ 6 Monate	1/19 (5,3)
Patienten mit CR zum Zeitpunkt des Wechsels, n (%)	2 (3,4)
Patienten mit Ereignis, n	2
Mittelwert (SD) (Monate)	8,94 (1,440)
Median (Min; Max) (Monate)	8,94 (7,9; 10,0)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105
Anteil der Patienten mit Erreichen eines sCR im Zeitraum, n (%)	
< 2 Monate	0/2
≥ 2 Monate bis < 4 Monate	0/2
≥ 4 Monate bis < 6 Monate	0/2
≥ 6 Monate	2/2 (100)
Aktueller Datenschnitt: 23.07.2024; FAS-Population ^{a)} Anzahl Patienten, die gemäß prüfärztlicher Bewertung ein sCR, CR oder VGPR erreicht hatten und zu Q4W wechselten. ^{b)} Anzahl Patienten, die zum Zeitpunkt des Wechsels auf Q4W ein VGPR erreicht hatten. ^{c)} Anzahl Patienten, die zum Zeitpunkt des Wechsels auf Q4W ein sCR oder CR erreicht hatten. CR: Complete Response; FAS: Full Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; PD: Progressive Disease; Q4W: Vierwöchentlich; SD: Standardfehler; VGPR: Very Good Partial Response	

Für Patienten in Phase 2, Kohorte 2, die nach mindestens 24 Wochen unter der Therapie mit Linvoseltamab ein VGPR oder besser erreichten und auf ein vierwöchiges Dosierungsschema wechselten, trat bis zum aktuellen Datenschnitt bei 15 von 58 Patienten eine Krankheitsprogression auf. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression betrug 6,70 Monate (Spanne: 0,0–14,1 Monate), wobei die meisten Patienten erst nach mindestens sechs Monaten nach dem Wechsel auf Q4W eine Krankheitsprogression erlitten. Für Patienten, die zum Zeitpunkt des Wechsels auf Q4W ein sCR oder CR erreicht hatten, betrug die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression 8,31 Monate (Spanne: 1,2–13,5 Monate), wobei auch hier die meisten Patienten erst nach mindestens sechs Monaten nach dem Wechsel auf Q4W eine Krankheitsprogression erlitten.

Von den 27 Patienten, für die zum Zeitpunkt des Wechsels auf Q4W ein VGPR berichtet wurde, erreichten 19 Patienten ein tieferes Ansprechen (d. h. ≥ CR). Im Median hatten Patienten nach 2,79 Monaten (Spanne: 0,9–12,9 Monate) ein tieferes Ansprechen erreicht, wobei 42,1 % der Patienten das tiefere Ansprechen in einem Zeitraum unter zwei Monaten nach dem Wechsel auf Q4W erreichen. Mit einer Ausnahme erreichten alle anderen Patienten ein Ansprechen ≥ CR innerhalb der ersten 6 Monate nach dem Wechsel auf Q4W.

Die Sensitivitätsanalysen der Zeit bis PD sowie der Zeit bis zu einem tieferen Ansprechen für Patienten mit Wechsel auf ein Q4W-Dosierungsschema auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung des Tumoransprechens unterstützen die Ergebnisse der hier dargestellten Analysen und bestätigen deren Robustheit (siehe Anhang 4-G).

Zusatzanalysen – Linvoseltamab vs. RW-SOC

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zusatzanalyse: Vergleich ORR Linvoseltamab vs. RW-SOC

Studie LINKER-MM1 vs. Studie R5458-ONC-21101	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Ungewichtete RW-SOC Analyse-Kohorte N=203	IPTW-gewichtete RW-SOC Analyse-Kohorte N=198,1 ^a
BOR gemäß IMWG-Kriterien, n (%) – ICRC-Beurteilung			
sCR	46 (43,8)	3 (1,5)	3,1 (1,6)
CR	8 (7,6)	9 (4,4)	7,6 (3,8)
VGPR	12 (11,4)	37 (18,2)	28,8 (14,5)
PR	7 (6,7)	46 (22,7)	42,8 (21,6)
MR	1 (1,0)	19 (9,4)	16,9 (8,5)
SD	11 (10,5)	52 (25,6)	58,3 (29,4)
PD	12 (11,4)	28 (13,8)	32,3 (16,3)
NE	6 (5,7)	9 (4,4)	8,4 (4,3)
Nicht bestätigt	2 (1,9)	–	–
Fehlend	0	0	0
Ansprechraten gemäß IMWG-Kriterien, n (%) – ICRC-Beurteilung			
N	105	194 ^b	189,6 ^{b,c}
ORR (sCR+CR+VGPR+PR)	73 (69,5)	95 (49,0)	82,2 (43,4)
Vergleich Tumoransprechen (ORR): Linvoseltamab vs. RW-SOC			
OR [95-%-KI] ^d	NE	2,4 [1,8; 3,3]	3,0 [1,9; 4,1]
p-Wert	NE	< 0,001	< 0,001
^a) Effektive Stichprobengröße: N=128. ^b) Insgesamt wurden neun Patienten mit nicht bewertbarem Ansprechen von der Analyse ausgeschlossen. ^c) Effektive Stichprobengröße: N=122. ^d) 95-%-KI berechnet mittels Bias-korrigierter und beschleunigter Bootstrap-Methode auf Grundlage von 500 Iterationen. BOR: Best Overall Response; CR: Complete Response; ICRC: Independent Central Review Committee; IMWG: International Myeloma Working Group; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; KI: Konfidenzintervall; MR: Minimum Response; NE: not evaluable; OR: Odds Ratio; ORR: Objective Response Rate; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; RW-SOC: Real-World Standard of Care; sCR: Stringent Complete Response; SD: Stable Disease; VGPR: Very Good Partial Response			

Zum Zeitpunkt der Analyse lag die ORR gemäß IRC-Bewertung für Patienten der Kohorte 2 in Phase 2 bei 69,5 %, wobei mehr als die Hälfte (51,4 %) der mit Linvoseltamab behandelten Patienten ein CR oder besser erreichte. In der ungewichteten RW-SOC Analyse-Kohorte betrug die ORR 49,0 %. In der IPTW-gewichteten RW-SOC Analyse-Kohorte lag die ORR bei 43,4 %.

Bei Betrachtung der Odds Ratio (OR) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Linvoseltamab gegenüber der ungewichteten RW-SOC Analysepopulation (OR [95%-KI] = 2,4 [1,8; 3,3], $p = < 0,001$). Nach Adjustierung für potenzielle Confounder in der RW-SOC Analyse-Kohorte stieg der relative Behandlungseffekt zugunsten der Patienten unter der Behandlung mit Linvoseltamab mit einer gewichteten OR von 3,0 (85%-KI: [1,9; 4,1], $p = < 0,001$).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zusatzanalyse: Vergleich TTNT Linvoseltamab vs. RW-SOC

Studie LINKER-MM1 vs. Studie R5458-ONC-21101	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Ungewichtete RW-SOC Analyse-Kohorte N=203	IPTW-gewichtete RW-SOC Analyse-Kohorte N=198,1 ^a
TTNT (deskriptiv)			
Anzahl der Patienten mit Folgetherapie, n (%)	31 (29,5)	87 (42,9)	90,6 (45,8)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	74 (70,5)	116 (57,1)	107 (54,2)
KM-geschätzte Dauer des TTNT (Monate), Median [95%-KI]	NR [NE; NE]	13,8 [10,7; 19,0]	12,0 [8,7; 14,5]
Vergleich TTNT: Linvoseltamab vs. RW-SOC			
HR [95%-KI]^b	–	0,43 [0,35; 0,54]	0,34 [0,29; 0,44]
p-Wert	–	< 0,001	< 0,001
RMST-Analyse			
Absolute Dauer TTNT Mittelwert (Monate)	22,64	16,41	14,63
RMST-Ratio ^c (Monate) [95%-KI] ^d	–	1,38 [1,24; 1,54]	1,55 [1,39; 1,77]
RMST-Differenz ^c (Monate) [95%-KI] ^d	–	6,23 [4,4; 7,93]	8,01 [6,32; 9,82]
^a) Effektive Stichprobengröße: N=128. ^b) 95%-KI berechnet mittels Bias-korrigierter und beschleunigter Bootstrap-Methode auf Grundlage von 500 Iterationen. ^c) Unterschiede zwischen den Kohorten wurden bis zur maximalen Nachbeobachtungszeit in der Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 bewertet, die für den Endpunkt TTNT zum aktuellen Datenschnitt 29,43 Monate betrug. ^d) 95%-KI konstruiert mittels Bias-korrigierten und beschleunigten Intervallen. HR: Hazard Ratio; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Methode; RMST: Restricted Mean Survival Time; RW-SOC: Real-World Standard of Care; TTNT: Time to Next Treatment			

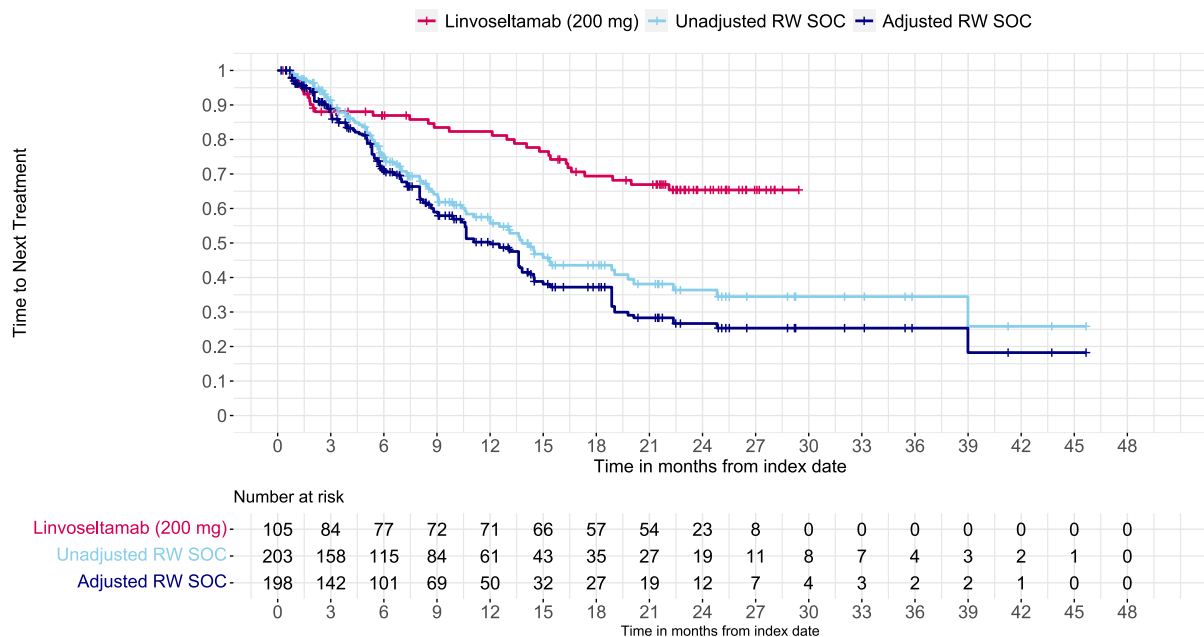


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des TTNT für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 sowie Patienten der ungewichteten und IPTW-gewichteten RW-SOC Analyse-Kohorte der Studie R5458-ONC-21101

In Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 hatten zum Zeitpunkt der Analyse 31 der 105 Patienten (29,5 %), die mit 200 mg Linvoseltamab behandelt wurden, eine neue Therapie begonnen. In der ungewichteten Analyse-Kohorte hatten 87 Patienten (42,9 %) eine neue Therapie begonnen und in der gewichteten Analyse-Kohorte waren es 90,6 Patienten (45,8 %), für die der Beginn einer neuen Therapielinie nach vorheriger Progression dokumentiert wurde. Damit lag die Ereignisrate (d. h. Progression und Aufnahme einer Folgetherapie) für Patienten unter der Behandlung mit Linvoseltamab deutlich niedriger im Vergleich zu der für Patienten, die mit RW-SOC-Therapien behandelt wurden. Die mediane Dauer des TTNT wurde für Patienten unter der Behandlung mit Linvoseltamab nicht erreicht. Für Patienten, die mit RW-SOC-Therapien behandelt wurden, lag die mediane Dauer des TTNT in der ungewichteten Analyse-Kohorte bei 13,8 Monaten (95-%-KI: [10,7; 19,0]). Nach Adjustierung für potenzielle Confounder lag die mediane Dauer des TTNT für Patienten in der gewichteten Analyse-Kohorte bei 12 Monaten (95-%-KI: [8,7; 14,5]).

Bei Betrachtung der HR zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Linvoseltamab sowohl gegenüber der ungewichteten Analysepopulation (HR [95-%-KI] = 0,43 [0,35; 0,54], $p = < 0,001$) als auch gegenüber der gewichteten Analysepopulation (HR [95-%-KI] = 0,34 [0,29; 0,44], $p = < 0,001$).

Bei Betrachtung der HR zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Dauer der TTNT zugunsten von Linvoseltamab sowohl gegenüber der gepoolten ungewichteten Analyse-Kohorte (HR [95-%-KI] = 0,30 [0,30; 0,40], $p = < 0,001$) als auch gegenüber der gepoolten gewichteten Analyse-Kohorte (HR [95-%-KI] = 0,26 [0,25; 0,34], $p = < 0,001$). Damit war das

Risiko für ein Versagen auf der aktuellen Therapielinie unter Linvoseltamab in der gepoolten ungewichteten Analyse-Kohorte um 70% und in der gepoolten gewichteten Analyse-Kohorte um 64 % geringer als unter RW-SOC, was auf ein langanhaltendes Therapieansprechen unter Linvoseltamab hinweist.

Der beobachtete Vorteil für Linvoseltamab im Endpunkt TTNT bestätigte sich in der RMST-Analyse. Für Linvoseltamab-behandelte Patienten lag die mittlere TTNT nach 29,43 Monaten (maximalen Nachbeobachtungszeit für den Endpunkt TTNT in der Studie LINKER-MM1) bei 22,64 Monaten und war damit deutlich länger als bei Patienten aus dem ungewichteten und gewichteten RW-SOC-Kontrollarm (16,41 Monate bzw. 14,63 Monate). Im Vergleich mit der ungewichteten Analyse-Kohorte ergab sich eine RMST-Differenz von 6,23 Monaten (95%-KI: [4,4; 7,93]) und eine RMST-Ratio von 1,38 Monaten (95%-KI: [1,24; 1,54]). Im Vergleich mit der gewichteten Analyse-Kohorte, begannen Patienten, die mit Linvoseltamab behandelt wurden, im Mittel 8,01 Monate (95%-KI [6,32; 9,82]) später eine neue Therapie als Patienten, die mit RW-SOC-Therapien behandelt wurden. Die RMST-Ratio für die gewichtete Analyse-Kohorte lag dabei bei 1,55 Monaten (95%-KI [1,39; 1,77]).

Fazit zum Tumoransprechen

Für Patienten mit r/r MM zeigten sich hohe Ansprechraten unter der Therapie mit Linvoseltamab. Zum aktuellen Datenschnitt lag die ORR für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 bei 69,5 % (95%-KI: [59,8; 78,1]) und für alle 200-mg-Patienten bei 70,9 % (95%-KI: [61,8; 79,0]). Ein vollständiges Ansprechen ($\geq$ CR) hatten 51,4 % bzw. 52,1 % der Patienten erreicht.

Das Ansprechen war langanhaltend und erfolgte zeitnah nach dem Therapiebeginn mit Linvoseltamab. Die mediane DOR war für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 noch nicht erreicht (95%-KI: [19,3; NE]) und betrug für alle 200-mg-Patienten 29,4 Monate (95%-KI: [20,0; NE]). Für Patienten mit einem Ansprechen $\geq$ CR lag die mediane DOR zum aktuellen Datenschnitt bei 18,6 Monaten (95%-KI: [16,9; NE]), für alle 200-mg-Patienten war sie noch nicht erreicht (95%-KI: [18,6; NE]). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 sowie für alle 200-mg-Patienten 0,95 Monate (Spanne: 0,5–6,3 Monate).

Für Patienten, die nach mindestens 24 Wochen unter der Therapie mit Linvoseltamab ein VGPR oder besser erreichten und auf ein Q4W-Dosierungsschema wechselten, betrug die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression 6,70 Monate (Spanne: 0,0–14,1 Monate). Im Median erreichten Patienten unter Q4W-Therapie mit Linvoseltamab nach 2,79 Monaten (Spanne: 0,9–12,9 Monate) ein tieferes Ansprechen (d. h. $\geq$ CR).

Im indirekten Vergleich gegenüber der Behandlung mit RW-SOC-Therapien hatten Patienten unter der Therapie mit Linvoseltamab deutlich höhere objektive Ansprechraten. In der vergleichenden Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Linvoseltamab gegenüber der IPTW-gewichteten RW-SOC-Analyse-Kohorte (OR [95%-KI]: 3,0 [1,9; 4,1], $p = < 0,001$).

Zudem hielt das Ansprechen unter Linvoseltamab länger an als unter der Behandlung mit RW-SOC-Therapien. Im indirekten Vergleich der TTNT war das Risiko für ein Versagen auf der

aktuellen Therapielinie unter Linvoseltamab um 66 % reduziert (HR [95%-KI] = 0,34 [0,29; 0,44], $p = < 0,001$). Dieser Vorteil wurde in einer RMST-Analyse bestätigt, die zeigte, dass Patienten unter Behandlung mit Linvoseltamab im Beobachtungszeitraum durchschnittlich 8,01 Monate später auf eine neue Therapielinie wechselten als unter RW-SOC-Therapien.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 diskutiert. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Somit wird von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.1.3 Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Operationalisierung für den Endpunkt PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LINKER-MM1	PFS war in der Studie LINKER-MM1 definiert als die Dauer vom Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Linvoseltamab bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression (PD, <i>Progressive Disease</i>) oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Die Feststellung von PD beruhte auf der IRC-Beurteilung des Therapieansprechens gemäß den objektiven IMWG-Kriterien (vgl. Tabelle 4-55 zur Operationalisierung des Endpunkts Tumoransprechen). Patienten, für die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis von PD oder Tod erfasst war, wurden für die Analyse der Dauer des PFS zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Ansprechens vor/am Tag des Datenschnitts zensiert. Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Auswertungen zum PFS wurden auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Dargestellte Analysen Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt einzeln für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 sowie kombiniert für alle Patienten, die in der Studie LINKER-MM1 mit 200 mg Linvoseltamab behandelt wurden (Phase 1, Kohorte 7 + Phase 2, Kohorte 2). • Dauer des PFS: KM-Analyse der Dauer des PFS, einschließlich der Anteile an Patienten mit PD oder Tod, des Anteils zensierter Patienten, der medianen Dauer des PFS mit zugehörigem 95%-KI, der Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit zu festen Zeitpunkten (in 3-Monats-Intervallen) und der KM-Kurve. Für die oben genannten Analysen wurde die zentrale IRC-Beurteilung des PFS herangezogen. Als Sensitivitätsanalysen wurden analoge Auswertungen auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung zum PFS ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Datenschnitte Die Analysen zum PFS wurden zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023, zum EMA-Datenschnitt vom 06.01.2024 und zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024 dargestellt. Imputationen Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Zusatzanalysen

Studie	Operationalisierung
	Um die Ergebnisse der einarmigen Studie LINKER-MM1 im Kontext der Nutzenbewertung einordnen zu können, werden zusätzliche Analysen zum PFS aus dem indirekten Vergleich von Linvoseltamab gegenüber RW-SOC-Therapien aus der Studie R5458-ONC-21101 dargestellt. Die vergleichenden Analysen wurden auf Grundlage der Analyse-Kohorte der Studie R5458-ONC-21101 und der FAS-Population der Studie LINKER-MM1 durchgeführt. <u>Linvoseltamab vs. RW-SOC</u> • Vergleichende Analyse der Dauer des PFS: KM-Analyse der Dauer des PFS, einschließlich der Anteile an Patienten mit PD oder Tod, des Anteils zensierter Patienten, der KM-geschätzten medianen Dauer des PFS mit zugehöriger KM-Kurve. Zur Quantifizierung des Therapieeffekts wurde das HR mit zugehörigem p-Wert mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell vor und nach der IPTW-Gewichtung berechnet. Die zugehörigen 95-%-KI wurden mit der Bias-korrigierten und beschleunigten Bootstrap-Methode auf Grundlage von 500 Iterationen berechnet. • Zur Validierung des Therapieeffekts bei Verletzung der Proportional-Hazards-Annahme wurde ergänzend zum HR eine RMST-Analyse durchgeführt. Dargestellt wurde die RMST pro Behandlungsarm sowie die RMST-Differenz basierend auf dem Unterschied der AUC in beiden Kohorten und die RMST-Ratio. Die zugehörigen 95-%-KI wurden mittels Bias-korrigierten und beschleunigten Intervallen konstruiert. Die vergleichenden Analysen zum PFS wurden zum Datenbankschluss der Studie R5458-ONC-21101 vom 12.09.2024 und zum aktuellen Datenschnitt der Studie LINKER-MM1 vom 23.07.2024 dargestellt.
	AUC: Area Under the Curve; COTA: US-amerikanisches Unternehmen, das auf die Sammlung, Strukturierung und Analyse von onkologischen RWD spezialisiert ist; EMA: European Medicines Agency; FAS: Full Analysis Set; GRN: Guardian Research Network; HR: Hazard Ratio; IMF: International Myeloma Foundation; IMWG: International Myeloma Working Group; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Methode; PD: Progressive Disease; PFS: Progression-Free Survival; PSM: Propensity Score Matching; RMST: Restricted Mean Survival Time; RW-SOC: Real-World Standard of Care

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LINKER-MM1	—*	nein	nein	ja	ja	—*
*) Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: Intention to Treat						

Die zulassungsbegründende Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Studie. Aufgrund dieses Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Es wurden in der Studie jedoch gerade im Hinblick auf die Erhebung des PFS Maßnahmen zur Minimierung des Verzerrungspotenzials getroffen. So erfolgte die Feststellung eines Progressionsereignisses zentral durch ein IRC nach definierten, objektiven Kriterien, sodass mögliche subjektive Einflüsse reduziert waren. Todesfälle als weitere relevante vom Endpunkt PFS erfasste Ereignisse sind objektiv erfassbare Ereignisse, für die keine maßgebliche Beeinflussung durch das Studiendesign zu erwarten ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus der Studie LINKER-MM1

Auswertungen zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
PFS – IRC-Beurteilung		
Anzahl Ereignisse, n (%)	32 (30,5)	36 (30,8)
davon PD, n (%)	28 (26,7)	31 (26,5)
davon Tod, n (%)	4 (3,8)	5 (4,3)
Anzahl zensierter Patienten, n (%)	73 (69,5)	81 (69,2)
KM-geschätzte Dauer des PFS (Monate), Median [95-%-KI]	NR [13,6; NE]	NR [14,7; NE]
KM-geschätztes PFS, % [95-%-KI]		
6 Monate	76,8 [66,8; 84,1]	77,6 [68,4; 84,4]
12 Monate	68,9 [57,5; 77,9]	68,8 [58,3; 77,1]
18 Monate	53,4 [37,7; 66,9]	57,2 [44,0; 68,4]
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; FAS-Population		
FAS: Full Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Methode; NE: not evaluable; NR: not reached; PD: Progressive Disease; PFS: Progression-Free Survival		

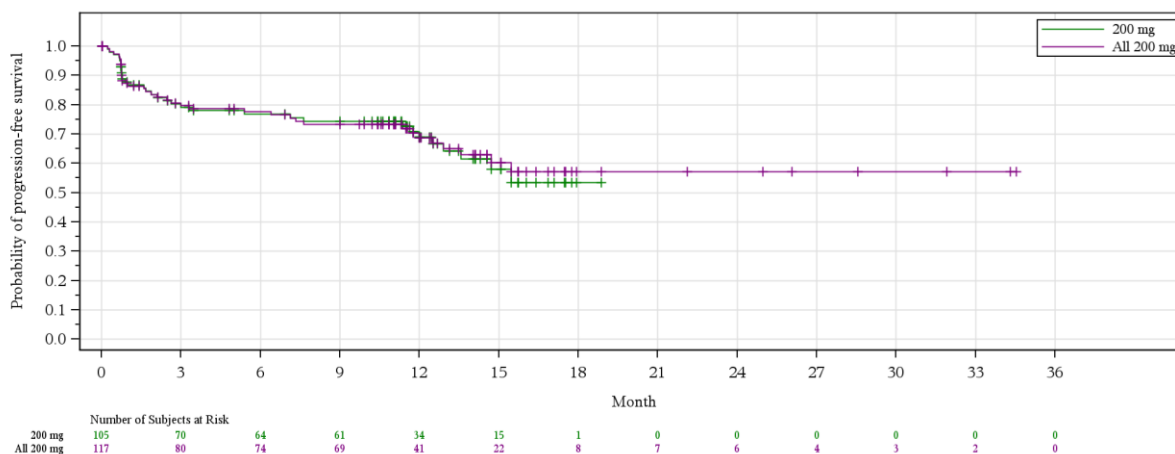


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des PFS für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 und alle 200-mg-Patienten zum primären Datenschnitt, IRC-Bewertung

IRC: Independent Review Committee; PFS: Progression-Free Survival

Phase 2, Kohorte 2

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts hatten 32 der 105 Patienten (30,5 %) in Phase 2, Kohorte 2 ein Ereignis von PD gemäß den IMWG-Kriterien – nach IRC-Beurteilung – erlitten

oder waren vor Eintreten von PD verstorben. Die mediane Dauer des PFS wurde nicht erreicht (95-%-KI: [13,6; NE]). Die geschätzte Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit 12 Monate nach Baseline betrug 68,9 % (95-%-KI: [57,5; 77,9]).

Alle 200-mg-Patienten

Bei Betrachtung aller 200-mg-Patienten hatten zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts 36 der 117 Patienten (30,8 %) ein Ereignis von PD erlitten oder waren verstorben. Die mediane Dauer des PFS wurde nicht erreicht (95-%-KI: [14,7; NE]). Die geschätzte Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit 12 Monate nach Baseline betrug 68,8 % (95-%-KI: [58,3; 77,1]).

Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung von PD-Ereignissen ergab insgesamt vergleichbare Ergebnisse. Zum primären Datenschnitt war das mediane PFS gemäß KM-Analyse nach prüfärztlicher Bewertung für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 nicht erreicht. Für alle 200-mg-Patienten lag das mediane PFS bei 22,9 Monaten (95-%-KI: [13,9; NE]) (siehe Anhang 4-G).

Auswertungen zum EMA-Datenschnitt vom 06.01.2024

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
PFS – IRC		
Anzahl Ereignisse, n (%)	35 (33,3)	39 (33,3)
davon PD, n (%)	31 (29,5)	34 (29,1)
davon Tod, n (%)	4 (3,8)	5 (4,3)
Anzahl zensierter Patienten, n (%)	70 (66,7)	78 (66,7)
KM-geschätzte Dauer des PFS (Monate), Median [95-%-KI]	19,8 [16,2; NE]	NR [17,3; NE]
KM-geschätztes PFS, % [95-%-KI]		
6 Monate	76,8 [66,9; 84,1]	77,6 [68,4; 84,4]
12 Monate	70,6 [60,0; 78,9]	70,0 [60,1; 78,0]
18 Monate	57,3 [44,2; 68,5]	59,2 [47,6; 69,1]
EMA-Datenschnitt: 06.01.2024, FAS-Population		
FAS: Full Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Methode; NE: not evaluable; NR: not reached; PD: Progressive Disease; PFS: Progression-Free Survival		

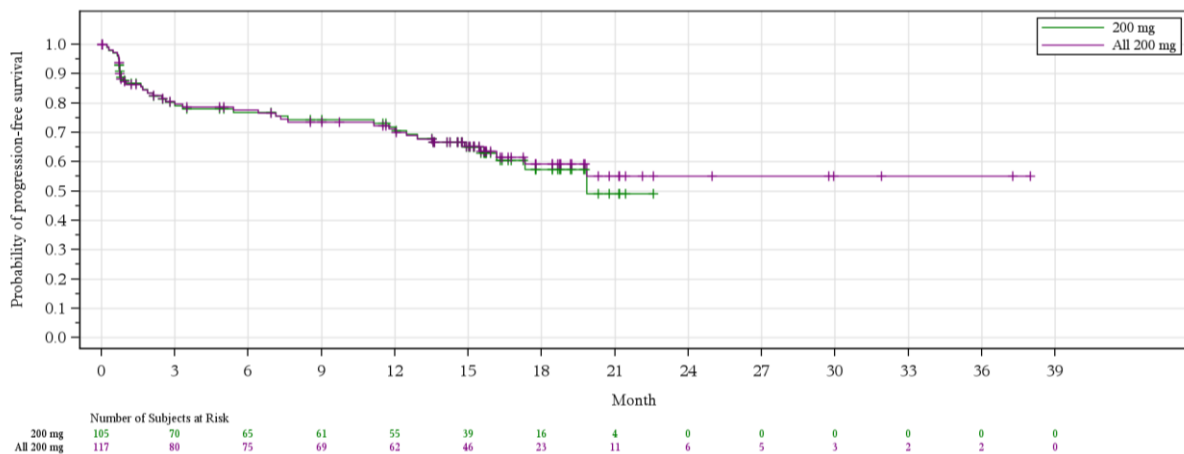


Abbildung 4-19. Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des PFS für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 und alle 200-mg-Patienten zum EMA-Datenschnitt, IRC-Bewertung

IRC: Independent Review Committee; PFS: Progression-Free Survival

Phase 2, Kohorte 2

Zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts hatten 35 der 105 Patienten (33,3 %) in Phase 2, Kohorte 2 ein Ereignis von PD gemäß den IMWG-Kriterien – nach IRC-Beurteilung – erlitten oder waren vor Eintreten von PD verstorben. Die mediane Dauer des PFS lag bei 19,8 Monaten (95-%-KI: [16,2; NE]). Die geschätzte Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit 12 Monate nach Baseline betrug 70,6 % (95-%-KI: [60,0; 78,9]).

Alle 200-mg-Patienten

Bei Betrachtung aller 200-mg-Patienten hatten zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts 39 der 117 Patienten (33,3 %) ein Ereignis von PD erlitten oder waren verstorben. Die mediane Dauer des PFS wurde nicht erreicht (95-%-KI: [17,3; NE]). Die geschätzte Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit 12 Monate nach Baseline betrug 70,0 % (95-%-KI: [60,1; 78,0]).

Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung von PD-Ereignissen ergab insgesamt vergleichbare Ergebnisse. Zum EMA-Datenschnitt lag das mediane PFS gemäß KM-Analyse nach prüfärztlicher Bewertung für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 sowie für alle 200-mg-Patienten bei 19,8 Monaten (95-%-KI: [15,2; NE]) (siehe Anhang 4-G).

Auswertungen zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
PFS – IRC-Beurteilung		
Anzahl Ereignisse, n (%)	38 (36,2)	42 (35,9)
davon PD, n (%)	33 (31,4)	36 (30,8)
davon Tod, n (%)	5 (4,8)	6 (5,1)
Anzahl zensierter Patienten, n (%)	67 (63,8)	75 (64,1)
KM-geschätzte Dauer des PFS (Monate), Median [95%-KI]	NR [16,2; NE]	NR [17,3; NE]
KM-geschätztes PFS, % [95%-KI]		
6 Monate	76,8 [66,9; 84,1]	77,6 [68,4; 84,4]
12 Monate	70,6 [60,0; 78,9]	70,1 [60,1; 78,0]
18 Monate	59,5 [48,1; 69,3]	60,4 [49,8; 69,5]
24 Monate	54,7 [43,0; 65,0]	56,3 [45,4; 65,8]
42 Monate	NE [NE; NE]	56,3 [45,4; 65,8]
Aktueller Datenschnitt: 23.07.2024; FAS-Population		
FAS: Full Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Methode; NE: not evaluable; NR: not reached; PD: Progressive Disease; PFS: Progression-Free Survival		

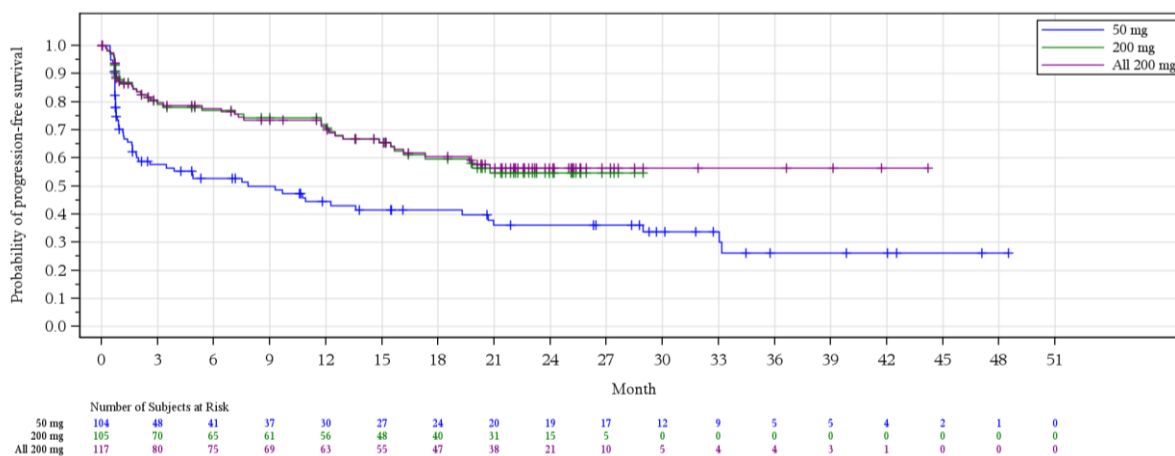


Abbildung 4-20. Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des PFS für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 und alle 200-mg-Patienten zum aktuellen Datenschnitt, IRC-Bewertung*

*Dargestellt ist auch die Dauer des Ansprechens für Patienten in Phase 2, Kohorte 1 (50 mg Linvoseltamab).

Diese Kohorte ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

IRC: Independent Review Committee; PFS: Progression-Free Survival

Phase 2, Kohorte 2

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts hatten 38 der 105 Patienten (36,2 %) in Phase 2, Kohorte 2 ein Ereignis von PD gemäß den IMWG-Kriterien – nach IRC-Beurteilung – erlitten oder waren vor Eintreten von PD verstorben. Die mediane Dauer des PFS wurde zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts nicht erreicht (95-%-KI: [16,2 Monate; NE]). Die KM-geschätzte Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit 12 und 24 Monate nach Baseline betrug 70,6 % (95-%-KI: [60,0; 78,9]) und 54,7 % (95-%-KI: [43,0; 65,0]).

Alle 200-mg-Patienten

Bei Betrachtung aller 200-mg-Patienten hatten zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts 42 der 117 Patienten (35,9 %) ein Ereignis von PD erlitten oder waren verstorben. Die mediane Dauer des PFS wurde nicht erreicht (95-%-KI: [17,3 Monate; NE]). Die geschätzte Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit 12, 24 und 42 Monate nach Baseline betrug 70,1 % (95-%-KI: [60,1; 78,0]), 56,3 % (95-%-KI: [45,4; 65,8]) und 56,3 % (95-%-KI: [45,4; 65,8]).

Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung von PD-Ereignissen ergab insgesamt vergleichbare Ergebnisse. Zum aktuellen Datenschnitt lag das mediane PFS gemäß KM-Analyse nach prüfärztlicher Bewertung für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 bei 20,5 Monaten (95-%-KI: 15,2; NE]) und für alle 200-mg-Patienten bei 21,5 Monaten (95-%-KI: [15,7; NE]) (siehe Anhang 4-G).

Zusatzanalysen – Linvoseltamab vs. RW-SOC

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zusatzanalyse: Vergleich Linvoseltamab vs. RW-SOC

Studie LINKER-MM1 vs. Studie R5458-ONC-21101	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Ungewichtete RW-SOC Analyse-Kohorte N=203	IPTW-gewichtete RW-SOC Analyse-Kohorte N=198,1 ^a
PFS			
Anzahl Ereignisse, n (%)	38 (36,2)	146 (71,9)	149 (75,1)
davon PD, n (%)	33 (86,8)	123 (84,2)	124 (83,1)
davon Tod, n (%)	5 (13,2)	23 (15,8)	25,2 (16,9)
Anzahl zensierter Patienten, n (%)	67 (63,8)	57 (28,1)	49,2 (24,9)
KM-geschätzte Dauer des PFS (Monate), Median [95-%-KI]	NR [16,2; NE]	6,9 [5,6; 8,6]	6,0 [4,8; 7,5]
Vergleich Dauer des PFS: Linvoseltamab vs. RW-SOC			
HR [95-%-KI] ^b	NE	0,38 [0,33; 0,46]	0,33 [0,28; 0,40]
p-Wert	NE	< 0,001	< 0,001

Studie LINKER-MM1 vs. Studie R5458-ONC-21101	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Ungewichtete RW-SOC Analyse-Kohorte N=203	IPTW-gewichtete RW-SOC Analyse-Kohorte N=198,1 ^a
RMST-Analyse			
RMST (MW, Monate)	19,44	11,01	9,55
RMST-Ratio ^c (Monate) [95-%-KI] ^d	NE	1,77 [1,54; 1,99]	2,03 [1,75; 2,41]
RMST-Differenz ^c (Monate) [95-%-KI] ^d	NE	8,43 [6,82; 9,65]	9,88 [8,36; 11,36]

^a) Effektive Stichprobengröße: N=128.
^b) 95-%-KI berechnet mittels Bias-korrigierter und beschleunigter Bootstrap-Methode auf Grundlage von 500 Iterationen.
^c) Unterschiede zwischen den Kohorten wurden bis zur maximalen Nachbeobachtungszeit in der Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 bewertet, die für den Endpunkt PFS zum aktuellen Datenschnitt 28,97 Monate betrug.
^d) 95-%-KI konstruiert mittels Bias-korrigierten und beschleunigten Intervallen.

HR: Hazard Ratio; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Methode; MW: Mittelwert; NE: not evaluable; NR: not reached; PD: Progressive Disease; PFS: Progression-Free Survival; RMST: Restricted Mean Survival Time; RW-SOC: Real-World Standard of Care

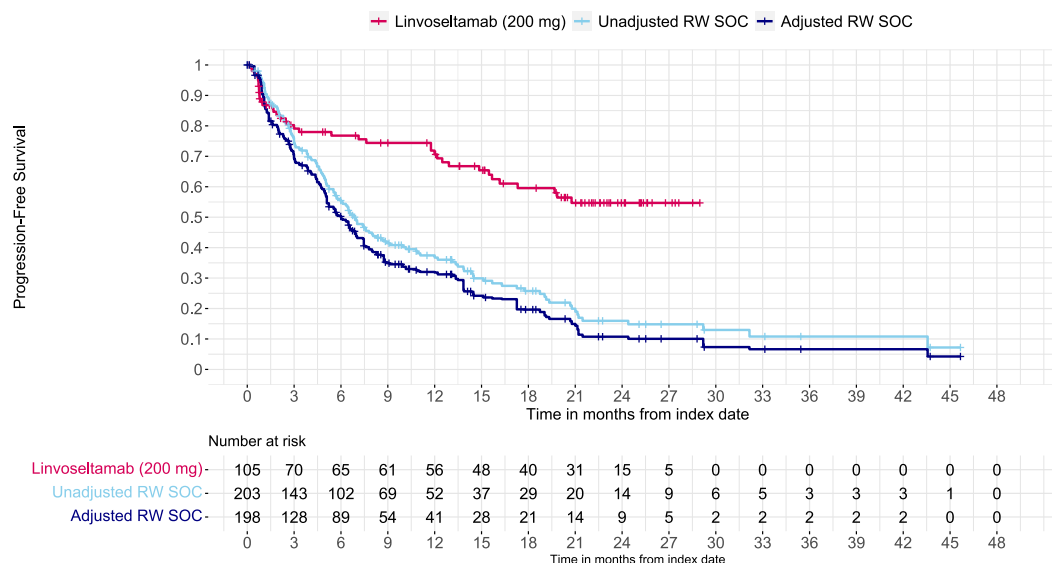


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des PFS für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 sowie Patienten der ungewichteten und IPTW-gewichteten RW-SOC Analyse-Kohorte der Studie R5458-ONC-21101

IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; PFS: Progression-Free Survival; RW-SOC: Real-World Standard of Care;

Zum Zeitpunkt der Analyse hatten 38 der 105 Patienten (36,2 %) in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 ein Ereignis von PD gemäß den IMWG-Kriterien erlitten oder waren vor Eintreten von PD verstorben. In der ungewichteten Analyse-Kohorte trat bei 146 Patienten

(71,9 %) ein Ereignis auf und in der gewichteten Analyse-Kohorte wurde für 149 Patienten (75,1 %) ein PD-Ereignis oder ein Todesfall dokumentiert. Die mediane Dauer des PFS für Patienten unter Behandlung mit Linvoseltamab wurde zum Analysezeitpunkt nicht erreicht (95%-KI: [16,2 Monate; NE]). Für Patienten, die mit RW-SOC-Therapien behandelt wurden, lag die mediane Dauer des PFS in der ungewichteten Analyse-Kohorte bei 6,9 Monaten (95%-KI: [5,6; 8,6]). Nach Adjustierung für potenzielle Confounder lag die mediane Dauer des Gesamtüberlebens für Patienten in der gewichteten Analyse-Kohorte bei 6,0 Monaten (95%-KI: [4,8; 7,5]).

Bei Betrachtung der HR zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Behandlung mit Linvoseltamab gegenüber der Behandlung mit RW-SOC-Therapien. Unter der Behandlung mit Linvoseltamab verstarben Patienten deutlich seltener und wiesen eine geringere Progressionsrate auf. Gegenüber der ungewichteten RW-SOC Analysepopulation war das Risiko für ein Ereignis um 62 % reduziert (HR [95%-KI] = 0,38 [0,33; 0,46], $p = < 0,001$), in der gewichteten RW-SOC Analysepopulation ergab sich ein HR von 0,33 (95%-KI: [0,28; 0,40], $p = < 0,001$) und damit eine Reduktion des Risikos um 67 %.

Der beobachtete Vorteil für Linvoseltamab im Endpunkt PFS bestätigte sich in der RMST-Analyse. Über einen Beobachtungszeitraum von 28,97 Monaten (maximale Nachbeobachtungszeit für den Endpunkt PFS in der Studie LINKER-MM1) betrug die mittlere Überlebensdauer unter Linvoseltamab 19,44 Monate gegenüber 11,01 Monaten (ungewichtet) bzw. 9,55 Monaten (gewichtet) unter RW-SOC-Therapien.

Im Vergleich mit der ungewichteten Analyse-Kohorte entspricht dies einer RMST-Ratio von 1,77 (95%-KI: [1,54; 1,99]) und einer absoluten RMST-Differenz von 8,43 Monaten (95%-KI: [6,82; 9,65]). Im Vergleich mit der gewichteten Analyse-Kohorte entspricht dies einer RMST-Ratio von 2,03 (95%-KI [1,75; 2,41]) und einer absoluten RMST-Differenz von 9,88 Monaten (95%-KI [8,36; 11,36]). Damit blieben mit Linvoseltamab behandelte Patienten im Durchschnitt über den Beobachtungszeitraum 8,43 Monate (ungewichtet) bzw. 9,88 Monate (gewichtet) länger ereignisfrei als Patienten unter Behandlung mit RW-SOC-Therapien.

Fazit zum PFS

Für Patienten mit r/r MM zeigte sich eine sehr gute Wirksamkeit von Linvoseltamab hinsichtlich der Verlängerung der Dauer des PFS. Zum aktuellen Datenschnitt wurde die mediane Dauer des PFS für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 nicht erreicht (95%-KI: [16,2 Monate; NE]). Für alle 200-mg-Patienten wurde die mediane Dauer des PFS ebenfalls nicht erreicht (95%-KI: [17,3 Monate; NE]). Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit 24 Monate nach Baseline betrug für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 54,7 % (95%-KI: [43,0; 65,0]) und für alle 200-mg-Patienten 56,3 % (95%-KI: [45,4; 65,8]).

Im indirekten Vergleich mit RW-SOC-Therapien zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Linvoseltamab. Unter Linvoseltamab war das Risiko ein Ereignis von PD oder Tod zu erleiden um 67 % reduziert im Vergleich zu einer mittels IPTW für Confounder adjustierten Analyse-Kohorte (HR [95%-KI]: 0,38 [0,33; 0,46], $p = < 0,001$). Dieser Vorteil wurde in einer RMST-Analyse bestätigt, die zeigte, dass Patienten unter Behandlung mit

Linvoseltamab im Vergleich zu RW-SOC-Therapien im Beobachtungszeitraum durchschnittlich ein um 9,88 Monate verlängertes PFS hatten.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 diskutiert. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Somit wird von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.1.4 MRD-Negativität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Operationalisierung für den Endpunkt MRD-Negativität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LINKER-MM1	In der Studie LINKER-MM1 wurde der MRD-Status mittels Durchflusszytometrie bestimmt. Zur Detektion kamen das clonoSEQ-Assay und das Euroflow-Assay zum Einsatz, jeweils mit einer Nachweisgrenze von 10^{-5}. Ein negativer MRD-Status bedeutete, dass im Knochenmark-Aspirat eines Patienten keine Myelomzelle unterhalb einer Grenze von 100.000 untersuchten Zellen nachgewiesen werden konnte. Ein positiver MRD-Status lag entsprechend vor, wenn Myelomzellen innerhalb dieser Nachweisgrenze detektiert wurden. Der MRD-Status wurde ausschließlich bei Patienten erhoben, die unter der Therapie mit Linvoseltamab eine komplette Remission (CR) oder besser ($\geq$ CR) erreichten. Hierfür wurden Knochenmark-Aspirate sowohl zu Baseline als auch zum Zeitpunkt des Erreichens der $\geq$ CR entnommen. Für Patienten, die eine MRD-negative $\geq$ CR erreicht hatten und sich in Remission befanden, sollte der MRD-Status gemäß den Angaben im Studienprotokoll 12 Monaten nach der CR-Bestätigung erneut anhand eines Knochenmark-Aspirats bestimmt werden. Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte wurden diese Analysen zur dauerhaften MRD-Negativität im Dossier nicht dargestellt. Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Auswertungen zur MRD-Negativität wurden auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Dargestellte Analysen Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte einzeln für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 sowie kombiniert für alle Patienten, die in der Studie LINKER-MM1 mit 200 mg Linvoseltamab behandelt wurden (Phase 1, Kohorte 7 + Phase 2, Kohorte 2). MRD-Status für Patienten mit $\geq$ CR unter der Therapie mit Linvoseltamab, ermittelt mittels clonoSEQ-Assay und/oder Euroflow-Assay: Anteile der Patienten mit negativem MRD-Status und positivem MRD-Status Für die oben genannte Analyse wurde die zentrale IRC-Beurteilung des MRD-Status herangezogen. Als Sensitivitätsanalysen werden analoge Auswertungen auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung zum MRD-Status ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Datenschnitte Die Analysen zur MRD-Negativität werden zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023, zum EMA-Datenschnitt vom 06.01.2024 und zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024 dargestellt. Imputationen Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.
CR: Complete Response; FAS: Full Analysis Set; MRD: Minimal Residual Disease; sCR: Stringent Complete Response	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MRD-Negativität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LINKER-MM1	—*	nein	nein	ja	ja	—*
*) Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: Intention to Treat						

Die zulassungsbegründende Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Studie. Aufgrund dieses Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Es wurden in der Studie jedoch Maßnahmen zur Minimierung des Verzerrungspotenzials getroffen. So erfolgte die Analyse der MRD-Negativität unabhängig in einem Labor und die Auswertung durch das IRC nach objektiven Kriterien der IMWG, sodass mögliche subjektive Einflüsse reduziert sind. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Effekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse für den Endpunkt MRD-Negativität aus der Studie LINKER-MM1**Auswertungen zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023**

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt MRD-Negativität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
MRD-Status gemessen mit clonoSEQ (Schwellenwert 10^{-5}) – IRC-Beurteilung Anteil der Patienten, n/N (%)^a		
Negativ [95%-KI] ^b	13/47 (27,7) [15,6 %; 42,6 %]	16/54 (29,6) [18,0 %; 43,6 %]
Positiv	2/47 (4,3)	2/54 (3,7)
Nicht bestimmbar ^c	0	0
Kalibrierungsfehler	10/47 (21,3)	10/54 (18,5)
Fehlend ^d	22/47 (46,8)	26/54 (48,1)
MRD-Status gemessen mit Euroflow (Schwellenwert 10^{-5}) – IRC-Beurteilung Anteil der Patienten, n/N (%)^a		
Negativ [95%-KI] ^b	9/47 (19,1) [9,1 %; 33,3 %]	13/54 (24,1) [13,5 %; 37,6 %]
Positiv	28/47 (59,6)	30/54 (55,6)
Fehlend ^d	10/47 (21,3)	11/54 (20,4)
MRD-Status gemessen mit clonoSEQ (Schwellenwert 10^{-5}) oder Euroflow (Schwellenwert 10^{-5}) – IRC-Beurteilung Anteil der Patienten, n/N (%)^a		
Negativ [95%-KI] ^b	16/47 (34,0) [20,9 %; 49,3 %]	21/54 (38,9) [25,9 %; 53,1 %]
Positiv	22/47 (46,8)	23/54 (42,6)
Nicht bestimmbar ^c	0	0
Kalibrierungsfehler	2/47 (4,3)	2/54 (3,7)
Fehlend ^d	7/47 (14,9)	8/54 (14,8)
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; FAS-Population ^{a)} Der MRD-Status wurde nur für Patienten mit $\geq$ CR bestimmt. Alle in dieser Tabelle dargestellten Prozentangaben beziehen sich auf den Anteil der Patienten mit $\geq$ CR. ^{b)} Exaktes Clopper-Pearson-KI. ^{c)} Nicht bestimmbare Ergebnisse sind entweder auf eine unzureichende Anzahl von Zellen oder auf eine unzureichende Menge an sequenzierten Daten zurückzuführen, um einen bestimmten Schwellenwert zu erreichen. ^{d)} Fehlende Daten sind auf fehlende Proben, schlechte Probenqualität (unzureichende oder geronnene Proben, Proben, die außerhalb der Stabilitätsgrenze des Tests eingereicht wurden) zurückzuführen. Kalibrierungsfehler in clonoSEQ werden getrennt von fehlenden Daten berichtet. CR: Complete Response; FAS: Full Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimal Residual Disease		

Phase 2, Kohorte 2

Die Erhebung des MRD-Status erfolgte primär mit dem clonoSEQ-Assay und bei Patienten, für die kein clonoSEQ-Ergebnis vorlag mit dem Euroflow-Assay. Zum Zeitpunkt des primären

Datenschnitts lag für 34 % (16/47) der Patienten in Phase 2, Kohorte 2 mit $\geq$ CR ein negativer MRD-Status vor (95%-KI: [20,9 %; 49,3 %]).

Alle 200-mg-Patienten

Für alle 200-mg-Patienten, die ein $\geq$ CR unter der Behandlung mit Linvoseltamab erreicht hatten, lag für 38,9 % (21/54) ein negativer MRD-Status vor (95%-KI: [25,9 %; 53,1 %]) (vgl. Tabelle 4-79).

Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung der MRD-Negativität zeigte vergleichbare Ergebnisse und bestätigt damit das Ergebnis der primären Auswertungen (siehe Anhang 4-G).

Auswertungen zum EMA-Datenschnitt vom 06.01.2024

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt MRD-Negativität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
MRD-Status gemessen mit clonoSEQ (Schwellenwert 10^{-5}) – IRC-Beurteilung Anteil der Patienten, n/N (%)^a		
Negativ [95%-KI] ^b	16/51 (31,4) [19,1 %; 45,9 %]	19/58 (32,8) [21,0 %; 46,3 %]
Positiv	2/51 (3,9)	2/58 (3,4)
Nicht bestimmbar ^c	0	0
Kalibrierungsfehler	7/51 (13,7)	7/58 (12,1)
Fehlend ^d	26/51 (51,0)	30/58 (51,7)
MRD-Status gemessen mit Euroflow (Schwellenwert 10^{-5}) – IRC-Beurteilung Anteil der Patienten, n/N (%)^a		
Negativ [95%-KI] ^b	10/51 (19,6) [9,8 %; 33,1 %]	14/58 (24,1) [13,9 %; 37,2 %]
Positiv	30/51 (58,8)	32/58 (55,2)
Fehlend ^d	11/51 (21,6)	12/58 (20,7)
MRD-Status gemessen mit clonoSEQ (Schwellenwert 10^{-5}) oder Euroflow (Schwellenwert 10^{-5}) – IRC-Beurteilung Anteil der Patienten, n/N (%)^a		
Negativ [95%-KI] ^b	19/51 (37,3) [24,1 %; 51,9 %]	24/58 (41,4) [28,6 %; 55,1 %]
Positiv	22/51 (43,1)	23/58 (39,7)
Nicht bestimmbar ^c	0	0
Kalibrierungsfehler	1/51 (2,0)	1/58 (1,7)
Fehlend ^d	9/51 (17,6)	8/58 (13,8)
EMA-Datenschnitt: 06.01.2024; FAS-Population		
^a) Der MRD-Status wurde nur für Patienten mit $\geq$ CR bestimmt. Alle in dieser Tabelle dargestellten Prozentangaben beziehen sich auf den Anteil der Patienten mit $\geq$ CR.		
^b) Exaktes Clopper-Pearson-KI.		
^c) Nicht bestimmte Ergebnisse sind entweder auf eine unzureichende Anzahl von Zellen oder auf eine		

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
unzureichende Menge an sequenzierten Daten zurückzuführen, um einen bestimmten Schwellenwert zu erreichen. ^{d)} Fehlende Daten sind auf fehlende Proben, schlechte Probenqualität (unzureichende oder geronnene Proben, Proben, die außerhalb der Stabilitätsgrenze des Tests eingereicht wurden) zurückzuführen. Kalibrierungsfehler in clonoSEQ werden getrennt von fehlenden Daten berichtet. CR: Complete Response; FAS: Full Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimal Residual Disease		

Phase 2, Kohorte 2

Zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts hatten 51 Patienten in Phase 2, Kohorte 2 mindestens ein CR erreicht, von denen 37,3 % (19/51) einen negativen MRD-Status aufwiesen (95%-KI: [24,1; 51,9]). Für neun Patienten fehlte der MRD-Status.

Alle 200-mg-Patienten

Von allen 200-mg-Patienten hatten zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts 58 Patienten mindestens ein CR erreicht und für 41,4 % (24/58) lag ein negativer MRD-Status vor (95%-KI: [28,6; 55,1]). Für acht Patienten fehlte der MRD-Status.

Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung der MRD-Negativität zeigte vergleichbare Ergebnisse und bestätigt damit das Ergebnis der primären Auswertungen (siehe Anhang 4-G).

Auswertungen zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt MRD-Negativität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
MRD-Status gemessen mit clonoSEQ (Schwellenwert 10^{-5}) – IRC-Bewertung Anteil der Patienten, n/N (%)^a		
Negativ [95%-KI] ^b	25/54 (46,3) [32,6 %; 60,4 %]	28/61 (45,9) [33,1 %; 59,2 %]
Positiv	2/54 (3,7)	2/61 (3,3)
Nicht bestimmbar ^c	1/54 (1,9)	1/61 (1,6)
Kalibrierungsfehler	13/54 (24,1)	13/61 (21,3)
Fehlend ^d	13/54 (24,1)	17/61 (27,9)
MRD-Status gemessen mit Euroflow (Schwellenwert 10^{-5}) – IRC-Beurteilung Anteil der Patienten, n/N (%)^a		
Negativ [95%-KI] ^b	11/54 (20,4) [10,6 %; 33,5 %]	15/61 (24,6) [14,5 %; 37,3 %]
Positiv	0	0
Nicht bestimmbar ^c	30/54 (55,6)	32/61 (52,5)
Fehlend ^d	13/54 (24,1)	14/61 (23,0)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
MRD-Status gemessen mit clonoSEQ (Schwellenwert 10^{-5}) oder Euroflow (Schwellenwert 10^{-5}) – IRC-Beurteilung Anteil der Patienten, n/N (%)^a		
Negativ [95-%-KI] ^b	27/54 (50,0) [36,1 %; 63,9 %]	32/61 (52,5) [39,3 %; 65,4 %]
Positiv	2/54 (3,7)	2/61 (3,3)
Nicht bestimmbar ^c	14/54 (25,9)	15/61 (24,6)
Kalibrierungsfehler	4/54 (7,4)	4/61 (6,6)
Fehlend ^d	7/54 (13,0)	8/61 (13,1)
Aktueller Datenschnitt: 23.07.2024; FAS-Population ^a) Der MRD-Status wurde nur für Patienten mit $\geq$ CR bestimmt. Alle in dieser Tabelle dargestellten Prozentangaben beziehen sich auf den Anteil der Patienten mit $\geq$ CR. ^b) Exaktes Clopper-Pearson-KI. ^c) Nicht bestimmte Ergebnisse sind entweder auf eine unzureichende Anzahl von Zellen oder auf eine unzureichende Menge an sequenzierten Daten zurückzuführen, um einen bestimmten Schwellenwert zu erreichen. ^d) Fehlende Daten sind auf fehlende Proben, schlechte Probenqualität (unzureichende oder geronnene Proben, Proben, die außerhalb der Stabilitätsgrenze des Tests eingereicht wurden) zurückzuführen. Kalibrierungsfehler in clonoSEQ werden getrennt von fehlenden Daten berichtet. CR: Complete Response; FAS: Full Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimal Residual Disease		

Phase 2, Kohorte 2

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts hatten 54 Patienten in Phase 2, Kohorte 2 mindestens ein CR erreicht, von denen 46,3 % (25/54) einen negativen MRD-Status aufwiesen (95-%-KI: [32,6; 60,4]). Für 13 Patienten fehlte der MRD-Status.

Alle 200-mg-Patienten

Von allen 200-mg-Patienten hatten zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts 61 Patienten mindestens ein CR erreicht und für 45,9 % (28/61) lag ein negativer MRD-Status vor (95-%-KI: [33,1; 59,2]). Für 17 Patienten fehlte der MRD-Status.

Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung der MRD-Negativität zeigte vergleichbare Ergebnisse und bestätigt damit das Ergebnis der primären Auswertungen (siehe Anhang 4-G).

Fazit zur MRD-Negativität

Für Patienten mit r/r MM ging ein komplettes Ansprechen (d. h. $\geq$ CR) auf die Therapie mit Linvoseltamab mit einem negativen MRD-Status einher. Zum aktuellen Datenschnitt wiesen 46,3 % (95-%-KI: [32,6; 60,4]) der Patienten mit $\geq$ CR in Phase 2, Kohorte 2 und 45,9 % (95-%-KI: [33,1; 59,2]) aller 200-mg-Patienten mit $\geq$ CR einen negativen MRD-Status auf.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 diskutiert. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Somit wird von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.1.5 Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Operationalisierung für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LINKER-MM1	In der Studie LINKER-MM1 wurde der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten anhand des visuellen Analogskala (VAS)-Scores des patientenberichteten EQ-5D-3L-Fragebogens erhoben (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2.2). Der VAS-Score stellt die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands des Befragten auf einer vertikalen VAS mit zwei Endpunkten dar. Dabei steht 0 für den „schlechtesten vorstellbaren“ Gesundheitszustand und 100 für den „besten vorstellbaren“ Gesundheitszustand. Die Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-3L war zu folgenden Zeitpunkten vorgesehen: Während der Screening-Phase zu Baseline, an Tag 1 der Woche 1, Woche 4, Woche 8, Woche 12 und Woche 16 und anschließend alle vier Wochen (jeweils an Tag 1). Zudem war die Erhebung während des <i>Follow-Up</i> vorgesehen: 30 Tage sowie acht und 12 Wochen nach der letzten Dosis Linvoseltamab und anschließend alle acht Wochen. Die Erhebung des EQ-5D-3L erfolgte jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation, jeglichen anderen Untersuchungen oder Gesprächen über den Gesundheitszustand des Patienten. Als <i>Minimal Important Difference</i> (MID) zur Ermittlung einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung des VAS-Scores war ein Wert von ± 12 Punkten definiert (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2), d. h. der allgemeine Gesundheitszustand wurde als verbessert/stabil/verschlechtert gewertet, falls eine Veränderung um $\geq +12$ Punkte / zwischen -12 und +12 Punkten / um ≤ -12 Punkte vorlag. Zur Auswertung der longitudinalen Veränderung des VAS-Scores von Baseline war gemäß SAP eine <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> (MMRM)-Analyse vorgesehen, unter der Annahme, dass die Verteilung fehlender Werte zufällig ist („<i>missing at random</i>“). Die MMRM-Analyse basierte auf den beobachteten Daten, d. h. den zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erfassten Daten ohne Fortschreibung von Werten vorheriger Erhebungszeitpunkte. Eingeschlossen wurden Daten für geplante Erhebungszeitpunkte (Visiten), an denen sich der Patient noch unter Behandlung mit Linvoseltamab befand. Daten zu außerplanmäßigen Zeitpunkten/Visiten und Daten nach Beendigung der Behandlung mit Linvoseltamab wurden nicht berücksichtigt. Um eine adäquate Schätzung des statistischen Modells sicherzustellen, wurden nur Erhebungszeitpunkte bis zu derjenigen Visite berücksichtigt, an der erstmalig für weniger als 10 Patienten nicht-fehlende Daten vorlagen. Die Reaktionsvariable im Modell war die Veränderung der Skalen-Scores vom Baselinewert zu jedem Erhebungszeitpunkt. Das Modell umfasste den Zeitpunkt als kategorialen Faktor mit festen Effekten, den Baselinewert des VAS-Scores als Variable mit festen Effekten und die Interaktion Baseline*Zeit. Neben der Schätzung der mittleren Veränderung vom Baselinewert zu jedem Erhebungszeitpunkt (LS-Mittelwert) wurde aus dem Modell auch ein adjustierter Gesamtschätzwert für die über alle Erhebungszeitpunkte gemittelte Veränderung ermittelt, unter gleicher Gewichtung aller Zeitpunkte. Zudem erfolgte die Auswertung anhand von deskriptiven Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einem verbesserten, stabilen oder verschlechterten VAS-Score zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Es wurden ausschließlich Patienten in der Analyse berücksichtigt, für die ein Wert zu Baseline und zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt vorlag. Die Responderanalysen wurden ergänzend im Anhang berichtet. Darüber hinaus wurde die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (TTDD, <i>Time To Definitive Deterioration</i>) des allgemeinen Gesundheitszustands erhoben. Diese war definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn mit Linvoseltamab (Verabreichung der ersten Dosis) bis zu dem Zeitpunkt, an dem eine Verschlechterung des VAS-Scores gegenüber dem Baselinewert um

Studie	Operationalisierung
	mindestens 12 Punkte vorlag (d. h. eine Veränderung um ≤ -12 Punkte), wenn auch zu allen verfügbaren nachfolgenden Erhebungszeitpunkten eine entsprechende Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn zu allen nachfolgenden Erhebungszeitpunkten keine nicht-fehlenden Daten verfügbar waren. Die TTDD wurde mittels Kaplan-Meier-Methode ausgewertet und berücksichtigt alle Erhebungszeitpunkte während der Behandlungsphase. Erhebungszeitpunkte während des <i>Follow-Up</i> wurden nicht berücksichtigt. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine dauerhafte Verschlechterung erlitten hatten und für die ein Baselinewert vorlag, wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Baselinewert oder ohne nicht-fehlende Werte nach Baseline sowie Patienten, für die keine dauerhafte Verschlechterung möglich war (z. B. im Falle eines Baselinewerts unterhalb der Relevanzschwelle von 12 Punkten), wurden zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zensiert. Todesfälle wurden nicht als dauerhafte Verschlechterung der Symptomatik gewertet. Ergänzend war jedoch eine Analyse unter Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignis präspezifiziert. Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Auswertungen zum allgemeinen Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS wurden auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt. Dabei wurden nur Patienten berücksichtigt, für die ein Wert zu Baseline und zu mindestens einem weiteren Erhebungszeitpunkt nach Baseline vorlag (PRO Analysis Set) (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Dargestellte Analysen Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt einzeln für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 sowie kombiniert für alle Patienten, die in der Studie LINKER-MM1 mit 200 mg Linvoseltamab behandelt wurden (Phase 1, Kohorte 7 + Phase 2, Kohorte 2). • Rücklaufquoten des EQ-5D-3L-Fragebogens: Anteil an Patienten mit verfügbaren Werten je Erhebungszeitpunkt, bezogen auf die Gesamtzahl an Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt eine Erhebung des EQ-5D-3L erwartet wurde. • Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands: ○ Mittlere Veränderung des VAS-Scores von Baseline anhand einer MMRM-Analyse: Dargestellt wurden die Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, der Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) von Baseline sowie die mittlere Veränderung des VAS-Score über alle Erhebungszeiträume hinweg (Gesamtscore LS-MW) mit zugehörigem Standardfehler (SE) und 95%-KI. Zudem wurde eine grafische Auswertung der LS-MW der Veränderung des VAS-Gesamtscores von Baseline im zeitlichen Verlauf dargestellt. Die mittlere Veränderung des VAS-Scores von Baseline im MMRM zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde in Anhang 4-G dargestellt. ○ Zudem wurden ergänzend Responderanalysen mit dem Anteil der Patienten mit gegenüber dem Baselinewert verbessertem/stabilem/verschlechtertem VAS-Score je Erhebungszeitpunkt, unter Verwendung einer MID von ± 12 Punkten in Anhang 4-G dargestellt. • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-3L VAS: Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands unter Verwendung einer MID von 12 Punkten, einschließlich der Anteile an Patienten mit dauerhafter Verschlechterung, des Anteils zensierter Patienten, der medianen Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und des Kaplan-Meier-Plots. Neben der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ohne Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignis, wurde ergänzend eine Auswertung unter Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignis dargestellt. Datenschnitte Die Analysen zum allgemeinen Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS wurden zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023 dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Imputation Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.
EQ-5D-3L: EuroQoL-5 Dimension-3 Level Scale; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TTDD: Time to Definitive Deterioration; VAS: Visual Analog Scale	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LINKER-MM1	—*	nein	nein	ja	ja	—*
*) Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: Intention to Treat						

Bei der zulassungsbegründenden Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Aufgrund dieses Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Effekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS aus der Studie LINKER-MM1

Auswertungen zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Rücklaufquoten EQ-5D-3L pro Erhebungszeitpunkt

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung	Rücklaufquoten ^a EQ-5D-3L n (%)	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung	Rücklaufquoten ^a EQ-5D-3L n (%)
Baseline	105	99 (94,3)	117	110 (94,0)
Woche 4	99	79 (79,8)	111	91 (82,0)
Woche 8	79	71 (89,9)	88	77 (87,5)
Woche 12	69	65 (94,2)	78	71 (91,0)
Woche 16	65	55 (84,6)	74	62 (83,8)
Woche 20	63	54 (85,7)	71	60 (84,5)
Woche 24	63	57 (90,5)	71	65 (91,5)
Woche 28	62	53 (85,5)	69	59 (85,5)
Woche 32	60	52 (86,7)	67	58 (86,6)
Woche 36	59	54 (91,5)	66	59 (89,4)
Woche 40	59	50 (84,7)	66	56 (84,8)
Woche 44	58	45 (77,6)	65	52 (80,0)
Woche 48	52	32 (61,5)	59	37 (62,7)
Woche 52	38	21 (55,3)	44	27 (61,4)
Woche 56	28	15 (53,6)	34	20 (58,8)
Woche 60	24	12 (50,0)	30	17 (56,7)
Woche 64	19	8 (42,1)	25	14 (56,0)
Woche 68	13	7 (53,8)	19	13 (68,4)
Woche 72	9	4 (44,4)	15	9 (60,0)
Woche 76	6	4 (66,7)	12	10 (83,3)
Woche 80	2	0	8	5 (62,5)
Woche 84	0	0	6	6 (100)
Woche 88	0	0	6	4 (66,7)
Woche 92	0	0	6	4 (66,7)
Woche 96	0	0	6	6 (100)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung	Rücklaufquoten ^a EQ-5D-3L n (%)	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung	Rücklaufquoten ^a EQ-5D-3L n (%)
Woche 100	0	0	6	5 (83,3)
Woche 104	0	0	6	6 (100)
Woche 108	0	0	5	2 (40,0)
Woche 112	0	0	5	3 (60,0)
Woche 116	0	0	5	2 (40,0)
Woche 120	0	0	4	3 (75,0)
Woche 124	0	0	4	2 (50,0)
Woche 128	0	0	2	1 (50,0)
Woche 132	0	0	2	0
Woche 136	0	0	2	0
Woche 140	0	0	2	0
Woche 144	0	0	2	0
Woche 148	0	0	2	0
Woche 152	0	0	0	0
Woche 156	0	0	0	0
Woche 160	0	0	0	0
Woche 164	0	0	0	0
Ende der Behandlungs- phase/ vorzeitiger Behandlungs- abbruch	65	15 (23,1)	74	19 (25,7)
Sicherheits Follow-Up W8	49	0	53	0
Sicherheits Follow-Up W12	50	1 (2,0)	54	1 (1,9)
Q8W post Sicherheits Follow-Up	50	1 (2,0)	55	2 (3,6)
Q8W post Sicherheits Follow-Up 2	49	0	54	1 (1,9)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung	Rücklaufquoten ^a EQ-5D-3L n (%)	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung	Rücklaufquoten ^a EQ-5D-3L n (%)
Q8W post Sicherheits Follow-Up 3	49	0	54	1 (1,9)
Q8W post Sicherheits Follow-Up 4	49	0	54	1 (1,9)
Q8W post Sicherheits Follow-Up 5	49	0	54	1 (1,9)
Q8W post Sicherheits Follow-Up 6	49	0	54	1 (1,9)
Q8W post Sicherheits Follow-Up 7	49	0	54	1 (1,9)
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; PRO-Analysis Set (basierend auf der FAS-Population) ^{a)} Die Rücklaufquoten wurden berechnet, indem die Anzahl der Patienten, die die Mindestvoraussetzungen für eine Auswertung erfüllten, durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter EQ-5D-3L-Erhebung geteilt wurde. Als Mindestvoraussetzung galt, dass bei mindestens einer Skala verwertbare (d. h. nicht fehlende) Werte vorlagen. EQ-5D-3L: EuroQoL-5 Dimension-3 Level Scale; FAS: Full Analysis Set; PRO: Patient-reported Outcomes; Q8W: Achtwöchentlich; W: Woche				

Phase 2, Kohorte 2

Zu Baseline lag für 94,3 % der Patienten in Phase 2, Kohorte 2 ein ausgefüllter EQ-5D-3L-Fragebogen vor. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 44 über 70 %. Zu Woche 60, dem letzten Erhebungszeitpunkt mit nicht-fehlenden Werten für mehr als 10 Patienten, betrug die Rücklaufquote 50,0 %.

Alle 200-mg-Patienten

Für alle 200-mg-Patienten lag die Rücklaufquote zu Baseline bei 94,0 %. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 44 über 70 %. Zu Woche 68, dem letzten Erhebungszeitpunkt mit nicht-fehlenden Werten für mehr als 10 Patienten, betrug die Rücklaufquote 68,4 %.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-3L VAS (MMRM)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
EQ-5D-3L VAS (Gesamtscore)^a		
n ^b	88	99
Baseline MW (SD)	62,10 (25,34)	61,29 (24,86)
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95%-KI] ^c	4,16 (1,92) [0,33; 7,99]	4,23 (1,98) [0,30; 8,17]
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; PRO-Analysis Set (basierend auf der FAS-Population) ^a) Für den Gesamtscore wurden die (bereits pro Erhebungszeitraum über die Patienten gemittelten) VAS-Score-Mittelwerte über alle Erhebungszeitpunkte hinweg gemittelt für die nicht-fehlende Daten von ≥ 10 Patienten vorlagen. ^b) Anzahl der Patienten in der Analyse, für die ein Wert zu Baseline und ein Wert zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt, der in das MMRM-Model einging, vorlag. ^c) Die Schätzungen basieren auf einem MMRM. Die abhängige Variable für das MMRM-Modell ist die Veränderung des VAS-Werts im Vergleich zum Baselinewert. Die Prädiktoren sind der VAS-Wert zu Baseline, der Erhebungszeitpunkt sowie die Interaktion zwischen dem VAS-Wert zu Baseline und dem Erhebungszeitpunkt. EQ-5D-3L: EuroQoL-5 Dimension-3 Level Scale; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; PRO: Patient-reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visual Analog Scale		

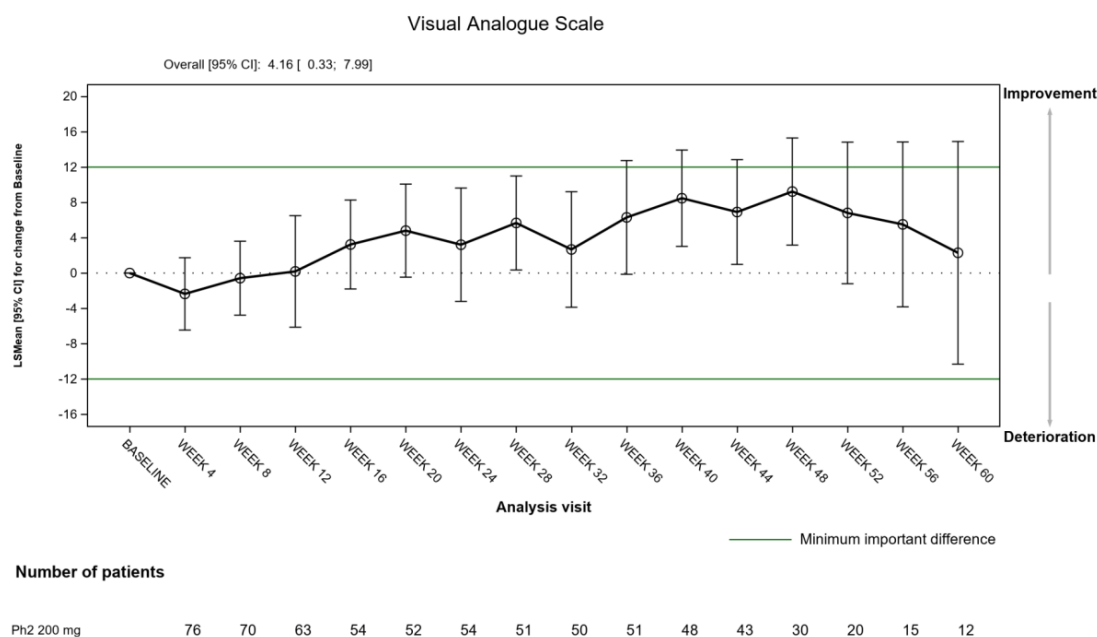


Abbildung 4-22: Veränderung des VAS-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt
CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2; VAS: Visual Analog Scale

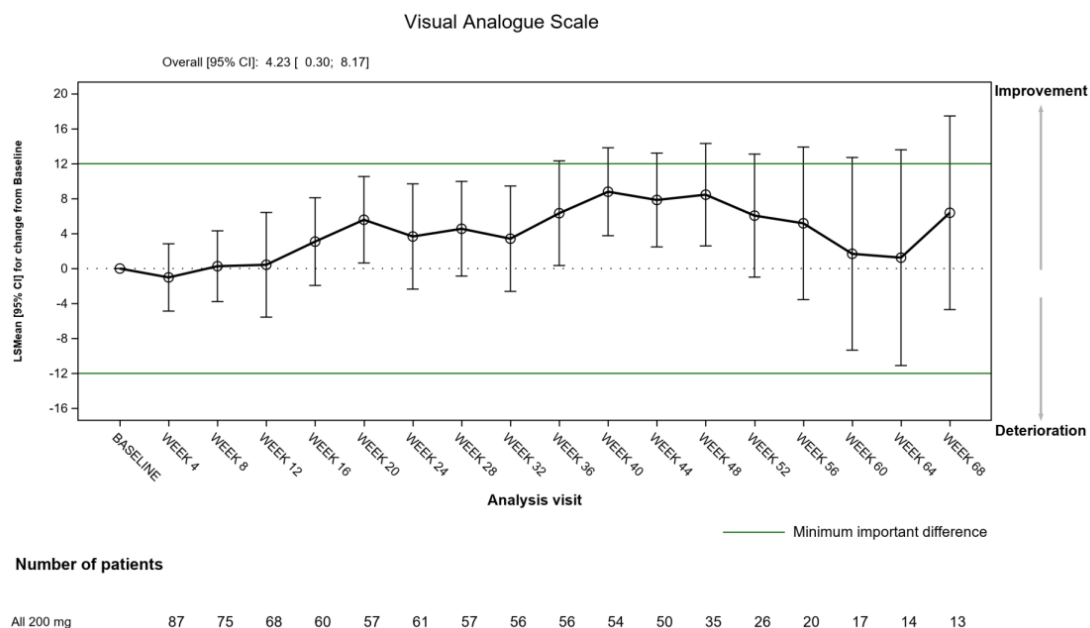


Abbildung 4-23: Veränderung des VAS-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt
CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; VAS: Visual Analog Scale

Phase 2, Kohorte 2

Die Veränderung des mittleren VAS-Scores von Baseline wurde mittels eines MMRM ausgewertet, wobei Erhebungszeitpunkte bis Woche 60, als letztem Zeitpunkt mit verfügbarem VAS-Score für mehr als 10 Patienten, in die Analyse einbezogen wurden. Als adjustierter Gesamtschätzwert für die über alle Erhebungszeitpunkte hinweg gemittelte Veränderung ergab sich ein Wert von 4,16 Punkten (LS-MW, SE: 1,92 Punkte, 95%-KI: [0,33 Punkte; 7,99 Punkte]). Dies entsprach einer statistisch signifikanten Verbesserung des mittleren VAS-Scores, deren Ausmaß jedoch nicht die für LINKER-MM1 prädefinierte MID von 12 Punkten erreichte.

Bei Betrachtung der Veränderung des VAS-Scores von Baseline zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten im Beobachtungszeitraum von 60 Wochen blieb der VAS-Score überwiegend stabil. In Woche 28 sowie im Zeitraum von Woche 40 bis Woche 48 lagen nominell statistisch signifikante Ergebnisse vor, die jedoch nicht die klinisch relevante MID von 12 Punkten erreichten (siehe Anhang 4-G).

Dies bestätigte sich auch in einer Responderanalyse, die Patienten gemäß der Veränderung im VAS-Score von Baseline – unter Verwendung der präspezifizierten MID von ± 12 Punkten – in Patienten mit klinisch relevant verbessertem, stabilem oder verschlechtertem allgemeinem Gesundheitszustand einteilte. Zu allen Erhebungszeitpunkten war der kombinierte Anteil an Patienten mit entweder verbessertem oder stabilem allgemeinem Gesundheitszustand höher als der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung und lag zu Woche 12 bei 90,4 %, zu Woche 24 bei 87,1 % und zu Woche 52 bei 90,0 % (siehe Anhang 4-G).

Alle 200-mg-Patienten

Die Auswertung der Veränderung des mittleren VAS-Scores von Baseline für alle 200-mg-Patienten schloss Erhebungszeitpunkte bis Woche 68 ein. Als adjustierter Gesamtschätzwert für die über alle Erhebungszeitpunkte hinweg gemittelte Veränderung ergab sich ein Wert von 4,23 Punkten (LS-MW, SE: 1,98 Punkte, 95%-KI: [0,30 Punkte; 8,17 Punkte]). Dies entsprach einer statistisch signifikanten Verbesserung des mittleren VAS-Scores, deren Ausmaß jedoch nicht die für LINKER-MM1 prädefinierte MID von 12 Punkten erreichte.

Bei Betrachtung der Veränderung des VAS-Scores von Baseline zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten im Beobachtungszeitraum von 68 Wochen blieb der VAS-Score überwiegend stabil. Im Zeitraum von Woche 36 bis Woche 48 lagen nominell statistisch signifikante Ergebnisse vor, die jedoch nicht die klinisch relevante MID von 12 Punkten erreichten (siehe Anhang 4-G).

Auch für alle 200-mg-Patienten war der kombinierte Anteil an Patienten mit entweder verbessertem oder stabilem allgemeinem Gesundheitszustand höher als der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung. Die Ergebnisse der Responderanalyse zeigen, dass zu Woche 12 88,2 % der Patienten einen verbesserten oder stabilen allgemeinen Gesundheitszustand hatten, zu Woche 24 waren es 86,9 % und zu Woche 52 waren es 88,5 % (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
Dauerhafte Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands ^a				
	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis
Ereignisrate, n (%)	13 (12,4)	19 (18,1)	16 (13,7)	24 (20,5)
Zensiert, n (%)	92 (87,6)	86 (81,9)	101 (86,3)	93 (79,5)
Kein Wert zu Baseline	6 (5,7)	6 (5,7)	7 (6,0)	7 (6,0)
Kein Wert nach Baseline	11 (10,5)	11 (10,5)	11 (9,4)	11 (9,4)
Keine Verschlechterung möglich	8 (7,6)	8 (7,6)	9 (7,7)	9 (7,7)
Keine dauerhafte Verschlechterung	67 (63,8)	61 (58,1)	74 (63,2)	66 (56,4)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95%-KI] ^b	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]	18,96 [18,69; NR]	18,96 [15,93; NR]
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; FAS-Population				
a) Als dauerhafte Verschlechterung zu einem Erhebungszeitpunkt wurde eine Änderung des VAS-Scores gegenüber dem Baselinewert um mindestens 12 Punkte zu diesem Erhebungszeitraum gewertet, wenn eine solche Verschlechterung auch zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten beobachtet wurde oder es sich um die letzte verfügbare Erhebung des Patienten handelte.				
b) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode.				
EQ-5D-3L: EuroQoL-5 Dimension-3 Level Scale; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; NR: not reached; VAS: Visual Analog Scale				

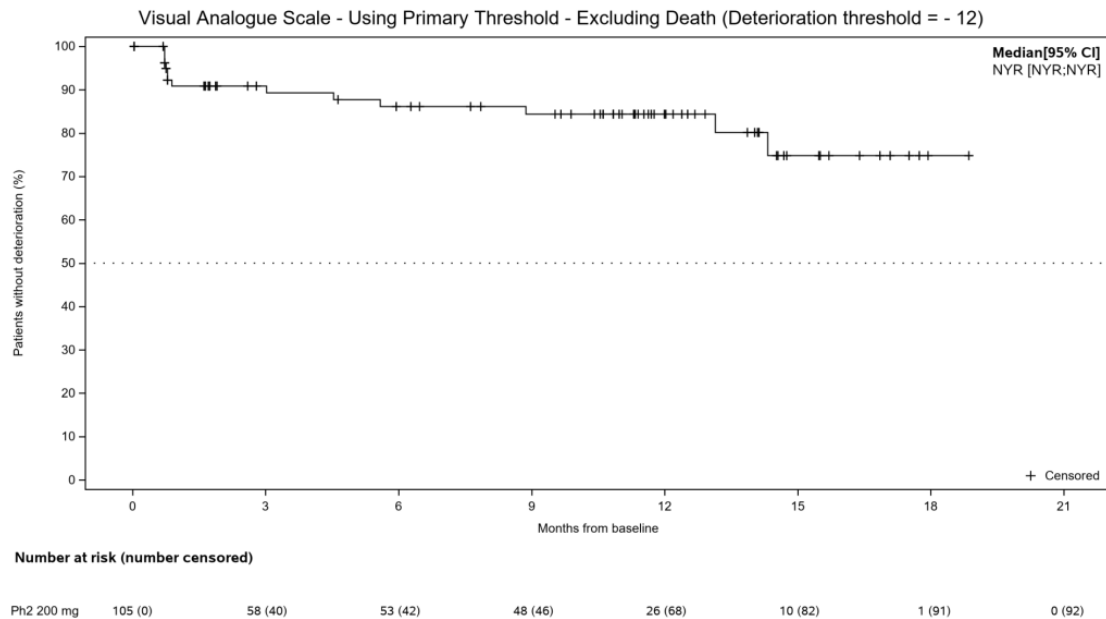


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des VAS-Scores für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2; VAS: Visual Analog Scale

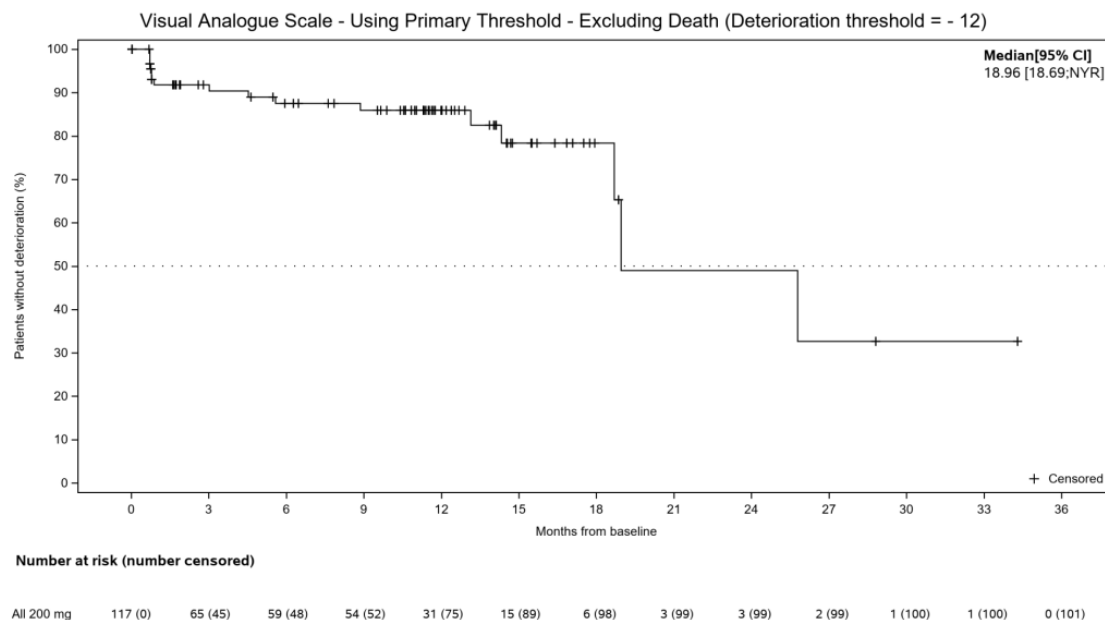


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des VAS-Scores für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; VAS: Visual Analog Scale

Phase 2, Kohorte 2

Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde auf Basis des gesamten FAS der Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 ausgewertet. In der Hauptanalyse (d. h. ohne Wertung von Todesfällen als Ereignis) war bei 13 der 105 Patienten (12,4 %) ein Ereignis der dauerhaften Verschlechterung eingetreten und die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung noch nicht erreicht.

In einer zusätzlichen Analyse mit Wertung von Todesfällen als Ereignis der dauerhaften Verschlechterung war bei 19 der 105 Patienten (18,1 %) ein Ereignis der dauerhaften Verschlechterung eingetreten und die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung noch nicht erreicht.

Alle 200-mg-Patienten

Für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1 wurde unabhängig davon, ob Todesfälle als Ereignis berücksichtigt wurden oder nicht, der Median der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bei Ausschluss von Todesfällen als Ereignis nach 18,96 Monaten (95-%-KI: [18,69; NR]) und bei Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignis nach 18,96 Monaten (95-%-KI: [15,93; NR]) erreicht. In der Hauptanalyse (d. h. ohne Wertung von Todesfällen als Ereignis) war bei 16 der 117 Patienten (13,7 %) ein Ereignis der dauerhaften Verschlechterung eingetreten. In der zusätzlichen Analyse mit Wertung von Todesfällen als Ereignis der dauerhaften Verschlechterung war bei 24 der 117 Patienten (20,5 %) ein Ereignis der dauerhaften Verschlechterung eingetreten.

Fazit zum allgemeinen Gesundheitszustand

Die MMRM-Analyse der Veränderung des EQ-5D-3L VAS-Gesamtscore zeigt, dass der allgemeine Gesundheitszustand bei einem Großteil, der mit Linvoseltamab behandelten Patienten, im Verlauf der Behandlung mindestens stabil blieb oder sich tendenziell gar leicht besserte. Diese Beständigkeit des allgemeinen Gesundheitszustands wurde auch durch Responderanalysen sowie die Analyse zur beobachteten Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gestützt, deren Median für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht war und für alle 200-mg-Patienten 18,96 Monate betrug (95-%-KI: [15,93; NE]).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 diskutiert. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Somit wird von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.1.6 Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Operationalisierung für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LINKER-MM1	In der Studie LINKER-MM1 wurde die Symptomatik anhand der folgenden Symptom-Skalen des patientenberichteten EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2.2): • Fatigue (3 Items) • Übelkeit/Erbrechen (2 Items) • Schmerz (2 Items) • Dyspnoe (1 Item) • Schlaflosigkeit (1 Item) • Appetitverlust (1 Item) • Obstipation (1 Item) • Diarrhö (1 Item) Der Score für jede Skala wurde mittels linearer Transformation der Rohwerte auf einen Wert zwischen 0 und 100 berechnet. Höhere Werte in den Scores der Symptomskalen weisen auf eine stärkere Symptomatik hin. Fehlende Daten wurden entsprechend den Vorgaben der Entwickler unter Verwendung des EORTC QLQ-C30-Scoring-Manuals behandelt [78]. Der EORTC QLQ-C30 wurde als ausgefüllt betrachtet, wenn mindestens die Hälfte aller Fragen beantwortet wurden. Skalen, für die weniger als die Hälfte der Items beantwortet worden waren, wurden entsprechend den Vorgaben des EORTC QLQ-C30-Handbuchs als fehlende Antworten gezählt. Die Erhebung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 war zu folgenden Zeitpunkten vorgesehen: Während der Screening-Phase zu Baseline, an Tag 1 der Woche 1, Woche 4, Woche 8, Woche 12 und Woche 16 und anschließend alle 4 Wochen. Zudem war die Erhebung während des <i>Follow-Up</i> vorgesehen: 30 Tage sowie 8 und 12 Wochen nach der letzten Dosis Linvoseltamab und anschließend alle 8 Wochen. Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation, jeglichen anderen Untersuchungen oder Gesprächen über den Gesundheitszustand des Patienten. Als MID zur Ermittlung einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung der Scores in den Skalen des EORTC QLQ-C30 war ein Wert von ± 10 Punkten definiert (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2), d. h. die Symptomatik wurde als verbessert/stabil/verschlechtert gewertet, falls eine Veränderung um ≤ -10 Punkte / zwischen -10 und +10 Punkten / um $\geq +10$ Punkte vorlag. Zur Auswertung der longitudinalen Veränderung des Skalen-Scores von Baseline war gemäß SAP eine MMRM-Analyse vorgesehen, unter der Annahme, dass die Verteilung fehlender Werte zufällig ist („missing at random“). Die Analyse basierte auf den beobachteten Daten, d. h. den zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erfassten Daten ohne Fortschreibung von Werten vorheriger Erhebungszeitpunkte. Eingeschlossen wurden Daten für geplante Erhebungszeitpunkte (Visiten), an denen sich der Patient noch unter Behandlung mit Linvoseltamab befand. Daten zu außerplanmäßigen Zeitpunkten/Visiten und Daten nach Beendigung der Behandlung mit Linvoseltamab wurden nicht berücksichtigt. Um eine adäquate Schätzung des statistischen Modells sicherzustellen, wurden nur Erhebungszeitpunkte bis zu derjenigen Visite berücksichtigt, an der erstmalig für weniger als 10 Patienten nicht-fehlende Daten vorlagen. Die Reaktionsvariable im Modell war die Veränderung der Skalen-Scores vom Baselinewert zu jedem Erhebungszeitpunkt. Das Modell umfasste den Zeitpunkt als kategorialen Faktor mit festen Effekten, den Baselinewert der Skalen-Scores als Variable mit festen Effekten und die Interaktion Baseline*Zeit. Neben der Schätzung der mittleren Veränderung vom Baselinewert zu jedem

Studie	Operationalisierung
	Erhebungszeitpunkt (LS-Mittelwert) wurde aus dem Modell auch ein adjustierter Gesamtschätzwert für die über alle Erhebungszeitpunkte gemittelte Veränderung ermittelt, unter gleicher Gewichtung aller Zeitpunkte. Zudem erfolgte die Auswertung anhand von deskriptiven Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einem verbesserten, stabilen oder verschlechterten Skalen-Score zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Es wurden ausschließlich Patienten in der Analyse berücksichtigt, für die ein Wert zu Baseline und zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt vorlag. Die Responderanalysen wurden ergänzend im Anhang berichtet. Darüber hinaus wurde die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (TTDD) der Symptomatik erhoben. Diese war definiert als Zeit vom Behandlungsbeginn mit Linvoseltamab (Verabreichung der ersten Dosis) bis zu dem Zeitpunkt, an dem eine Verschlechterung der Skalen-Scores des EORTC QLQ-C30 gegenüber dem Baselinewert um mindestens 10 Punkte vorlag (d. h. eine Veränderung um $\geq +10$ Punkte), wenn auch zu allen verfügbaren nachfolgenden Erhebungszeitpunkten eine entsprechende Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn zu allen nachfolgenden Erhebungszeitpunkten keine nicht-fehlenden Daten verfügbar waren. Die TTDD wird mittels Kaplan-Meier Methode ausgewertet und berücksichtigt alle Erhebungszeitpunkte während der Behandlungsphase und des <i>Follow-Up</i>. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine dauerhafte Verschlechterung erlitten hatten und für die ein nicht-fehlender Baselinewert vorlag, wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Baselinewert oder ohne nicht-fehlende Werte nach Baseline sowie Patienten, für die keine dauerhafte Verschlechterung möglich war (z. B. im Falle eines Baselinewerts unterhalb der Relevanzschwelle von 10 Punkten), wurden zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zensiert. Todesfälle wurden nicht als dauerhafte Verschlechterung der Symptomatik gewertet. Ergänzend wird jedoch auch eine Analyse unter Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignis dargestellt. Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Auswertungen zu Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 wurden auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt. Dabei wurden nur Patienten berücksichtigt, für die ein Wert zu Baseline und zu mindestens einem weiteren Erhebungszeitpunkt nach Baseline vorlag (PRO Analysis Set) (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Dargestellte Analysen Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt einzeln für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 sowie kombiniert für alle Patienten, die in der Studie LINKER-MM1 mit 200 mg Linvoseltamab behandelt wurden (Phase 1, Kohorte 7 + Phase 2, Kohorte 2). • Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30-Fragebogens: Anteil an Patienten mit verfügbaren Werten je Erhebungszeitpunkt, bezogen auf die Gesamtzahl an Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt eine Erhebung des EORTC QLQ-C30 erwartet wurde. • Veränderung der Symptomatik: ○ Mittlere Veränderung der Symptomskalen-Scores von Baseline anhand einer MMRM-Analyse: Dargestellt wurden die Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, der Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) von Baseline sowie die mittlere Veränderung der Skalen-Scores über alle Erhebungszeiträume hinweg (Gesamtscore LS-MW) mit zugehörigem Standardfehler (SE) und 95-%-KI. Zudem wurde eine grafische Auswertung der LS-MW der Veränderung von Baseline für jeden Skalen-Score im zeitlichen Verlauf dargestellt. - Die mittlere Veränderung der Skalen-Scores von Baseline im MMRM zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde in Anhang 4-G dargestellt. ○ Zudem wurden ergänzend Responderanalysen mit dem Anteil der Patienten mit gegenüber dem Baselinewert verbessertem/stabilem/verschlechtertem

Studie	Operationalisierung
	Skalen-Score je Erhebungszeitpunkt, unter Verwendung einer MID von ± 10 Punkten in Anhang 4-G dargestellt. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30: Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik unter Verwendung einer MID von 10 Punkten, einschließlich der Anteile an Patienten mit dauerhafter Verschlechterung, des Anteils zensierter Patienten, der medianen Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und des Kaplan-Meier-Plots. Neben der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ohne Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignissen wird ergänzend auch eine Auswertung unter Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignissen dargestellt. Datenschnitte Die Analysen zur Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 werden zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023 dargestellt. Imputation Bei der Ermittlung des Skalen-Scores wurde mit fehlenden Werten entsprechend den Angaben im Handbuch zum EORTC QLQ-C30 [78] umgegangen. Der EORTC QLQ-C30 wurde als ausgefüllt betrachtet, wenn mindestens die Hälfte aller Fragen beantwortet wurden. Skalen, für die weniger als die Hälfte der Items beantwortet worden waren, wurden entsprechend den Vorgaben des EORTC QLQ-C30-Handbuchs als fehlende Antworten gezählt. EORTC QLQ-C30: Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; PRO: Patient-reported Outcomes; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TTDD: Time to Definitive Deterioration

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LINKER-MM1	—*	nein	nein	ja	ja	—*
*) Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: Intention to Treat						

Bei der zulassungsbegründenden Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Aufgrund dieses Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen

endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Effekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie LINKER-MM1

Auswertungen zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Rücklaufquoten EORTC QLQ-C30 pro Erhebungszeitpunkt

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung	Rücklaufquoten EORTC QLQ-C30 n (%)	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung	Rücklaufquoten EORTC QLQ-C30 n (%)
Baseline	105	101 (96,2)	117	113 (96,6)
Woche 4	99	80 (80,8)	111	92 (82,9)
Woche 8	79	72 (91,1)	88	78 (88,6)
Woche 12	69	65 (94,2)	78	71 (91,0)
Woche 16	65	55 (84,6)	74	62 (83,8)
Woche 20	63	54 (85,7)	71	61 (85,9)
Woche 24	63	58 (92,1)	71	66 (93,0)
Woche 28	62	57 (91,9)	69	63 (91,3)
Woche 32	60	53 (88,3)	67	59 (88,1)
Woche 36	59	56 (94,9)	66	61 (92,4)
Woche 40	59	48 (81,4)	66	54 (81,8)
Woche 44	58	46 (79,3)	65	53 (81,5)
Woche 48	52	33 (63,5)	59	39 (66,1)
Woche 52	38	22 (57,9)	44	28 (63,6)
Woche 56	28	15 (53,6)	34	20 (58,8)
Woche 60	24	12 (50,0)	30	17 (56,7)
Woche 64	19	8 (42,1)	25	14 (56,0)
Woche 68	13	7 (53,8)	19	13 (68,4)
Woche 72	9	5 (55,6)	15	10 (66,7)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung	Rücklaufquoten EORTC QLQ- C30 n (%)	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung	Rücklaufquoten EORTC QLQ- C30 n (%)
Woche 76	6	4 (66,7)	12	10 (83,3)
Woche 80	2	0	8	5 (62,5)
Woche 84	0	0	6	6 (100,0)
Woche 88	0	0	6	5 (83,3)
Woche 92	0	0	6	5 (83,3)
Woche 96	0	0	6	6 (100,0)
Woche 100	0	0	6	5 (83,3)
Woche 104	0	0	6	6 (100,0)
Woche 108	0	0	5	2 (40,0)
Woche 112	0	0	5	3 (60,0)
Woche 116	0	0	5	2 (40,0)
Woche 120	0	0	4	3 (75,0)
Woche 124	0	0	4	2 (50,0)
Woche 128	0	0	2	1 (50,0)
Woche 132	0	0	2	0
Woche 136	0	0	2	0
Woche 140	0	0	2	0
Woche 144	0	0	2	0
Woche 148	0	0	2	0
Woche 152	0	0	0	0
Woche 156	0	0	0	0
Woche 160	0	0	0	0
Woche 164	0	0	0	0
Ende der Behandlungsphase/ vorzeitiger Behandlungsabbruch	65	16 (24,6)	74	21 (28,4)
Sicherheits <i>Follow-Up</i> W8	49	0	53	0
Sicherheits <i>Follow-Up</i> W12	50	1 (2,0)	54	1 (1,9)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung	Rücklaufquoten EORTC QLQ- C30 n (%)	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung	Rücklaufquoten EORTC QLQ- C30 n (%)
Q8W post Sicherheits Follow-Up	50	1 (2,0)	55	2 (3,6)
Q8W post Sicherheits Follow-Up 2	49	0	54	1 (1,9)
Q8W post Sicherheits Follow-Up 3	49	0	54	1 (1,9)
Q8W post Sicherheits Follow-Up 4	49	0	54	1 (1,9)
Q8W post Sicherheits Follow-Up 5	49	0	54	1 (1,9)
Q8W post Sicherheits Follow-Up 6	49	0	54	1 (1,9)
Q8W post Sicherheits Follow-Up 7	49	0	54	1 (1,9)
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; PRO-Analysis Set (basierend auf der FAS-Population) ^{a)} Die Rücklaufquoten wurden berechnet, indem die Anzahl der Patienten, die die Mindestvoraussetzungen für eine Auswertung erfüllten, durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter EORTC QLQ-C30-Erhebung geteilt wurde. Als Mindestvoraussetzung galt, dass bei mindestens einer Skala verwertbare (d. h. nicht fehlende) Werte vorlagen. EORTC QLQ-C30: Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q8W: Achtwöchentlich; W: Woche				

Phase 2, Kohorte 2

Zu Baseline lag für 101 der 105 Patienten (96,2 %) in Phase 2, Kohorte 2 ein ausgefüllter EORTC QLQ-C30-Fragebogen vor. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 44 über 70 %. Zu Woche 60, dem letzten Erhebungszeitpunkt mit nicht-fehlenden Werten für mehr als 10 Patienten, betrug die Rücklaufquote 50,0 %.

Alle 200-mg-Patienten

Für alle 200-mg-Patienten lag die Rücklaufquote zu Baseline bei 96,6 %. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 44 über 70 %. Zu Woche 76, dem letzten Erhebungszeitpunkt mit nicht-fehlenden Werten für ≥ 10 Patienten, betrug die Rücklaufquote 83,3 %.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Veränderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 (MMRM)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Fatigue (Gesamtscore)^a		
n ^b	91	103
Baseline MW (SD)	36,02 (25,68)	36,46 (24,52)
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95-%-KI] ^c	-5,66 (1,36) [-8,37; -2,94]	-7,58 (1,20) [-9,95; -5,20]
Übelkeit/Erbrechen (Gesamtscore)^a		
n ^b	91	103
Baseline MW (SD)	6,59 (11,88)	7,61 (12,52)
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95-%-KI] ^c	-1,13 (0,80) [-2,71; 0,44]	-2,75 (0,91) [-4,56; -0,93]
Schmerz (Gesamtscore)^a		
n ^b	91	103
Baseline MW (SD)	39,19 (29,33)	40,29 (29,20)
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95-%-KI] ^c	-10,17 (1,86) [-13,87; -6,46]	-10,15 (1,76) [-13,66; -6,65]
Dyspnoe (Gesamtscore)^a		
n ^b	91	103
Baseline MW (SD)	17,95 (23,47)	18,45 (22,74)
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95-%-KI] ^c	-0,72 (1,49) [-3,69; 2,25]	-2,69 (1,26) [-5,17; -0,20]
Schlaflosigkeit (Gesamtscore)^a		
n ^b	91	103
Baseline MW (SD)	26,74 (28,21)	28,16 (28,68)
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95-%-KI] ^c	-5,73 (1,86) [-9,43; -2,03]	-8,80 (1,57) [-11,90; -5,70]
Appetitverlust (Gesamtscore)^a		
n ^b	91	103

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Baseline MW (SD)	20,88 (27,51)	20,71 (26,86)
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95-%-KI] ^c	-8,13 (1,22) [-10,57; -5,70]	-9,46 (1,21) [-11,86; -7,07]
Obstipation (Gesamtscore)^a		
n ^b	91	103
Baseline MW (SD)	15,38 (21,83)	14,56 (21,73)
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95-%-KI] ^c	-6,36 (1,49) [-9,36; -3,37]	-6,51 (1,04) [-8,56; -4,46]
Diarrhö (Gesamtscore)^a		
n ^b	90	102
Baseline MW (SD)	19,63 (27,77)	19,28 (27,92)
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95-%-KI] ^c	-3,52 (1,70) [-6,90; -0,15]	-4,59 (1,44) [-7,43; -1,75]
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; PRO-Analysis Set (basierend auf der FAS-Population) ^a) Für den Gesamtscore wurden die (bereits pro Erhebungszeitraum über die Patienten gemittelten) Skalen-Score-Mittelwerte über alle Erhebungszeitpunkte hinweg gemittelt für die nicht-fehlende Daten von ≥ 10 Patienten vorlagen. ^b) Anzahl der Patienten in der Analyse, für die ein Wert zu Baseline und ein Wert zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt, der in das MMRM-Model einging, vorlag. ^c) Die Schätzungen basieren auf einem MMRM. Die abhängige Variable für das MMRM-Modell ist die Veränderung der Skalen-Werte im Vergleich zum Baselinewert. Die Prädiktoren sind die Skalen-Werte zu Baseline, der Erhebungszeitpunkt sowie die Interaktion zwischen dem Skalen-Wert zu Baseline und dem Erhebungszeitpunkt. EORTC QLQ-C30: Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; PRO: Patient-reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler		

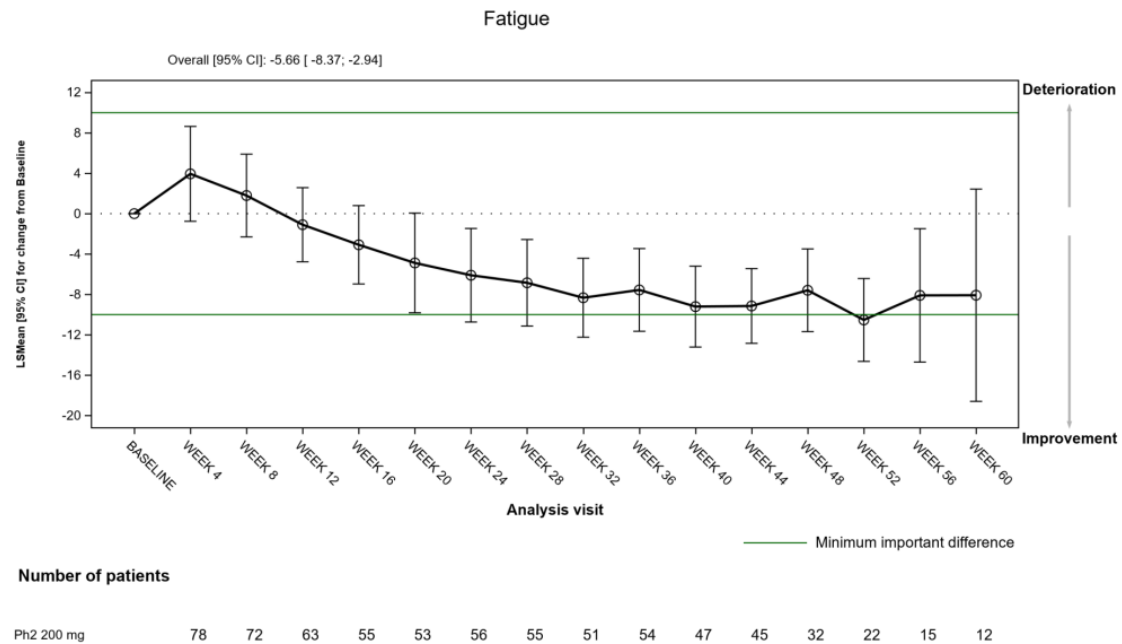


Abbildung 4-26: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Fatigue

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2

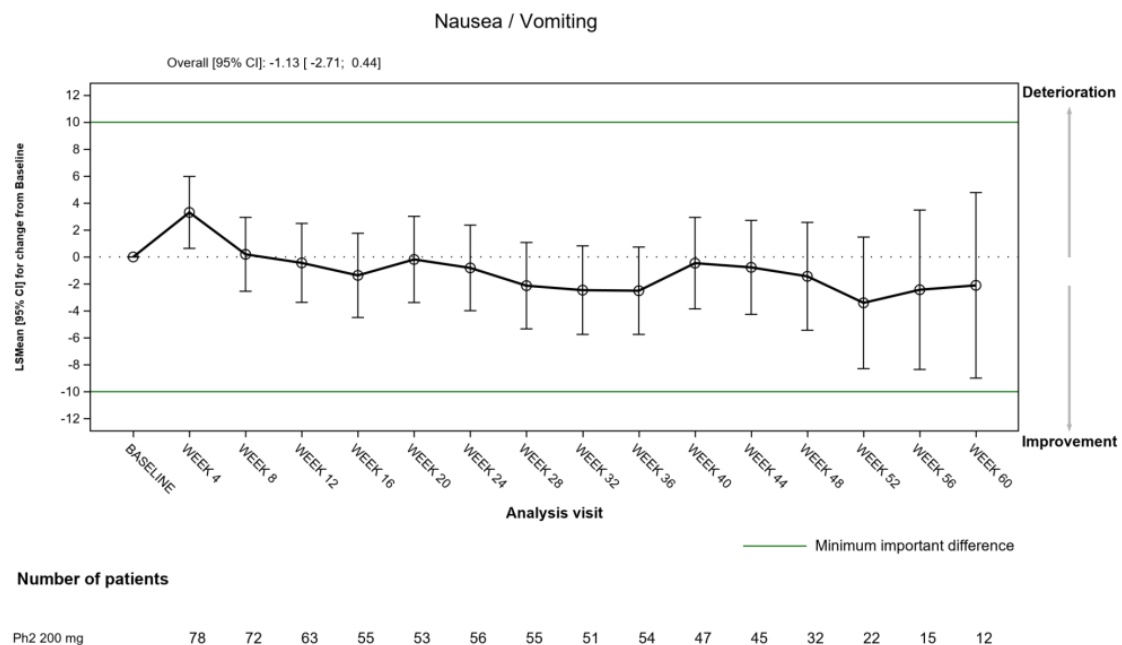


Abbildung 4-27: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Übelkeit/Erbrechen

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2

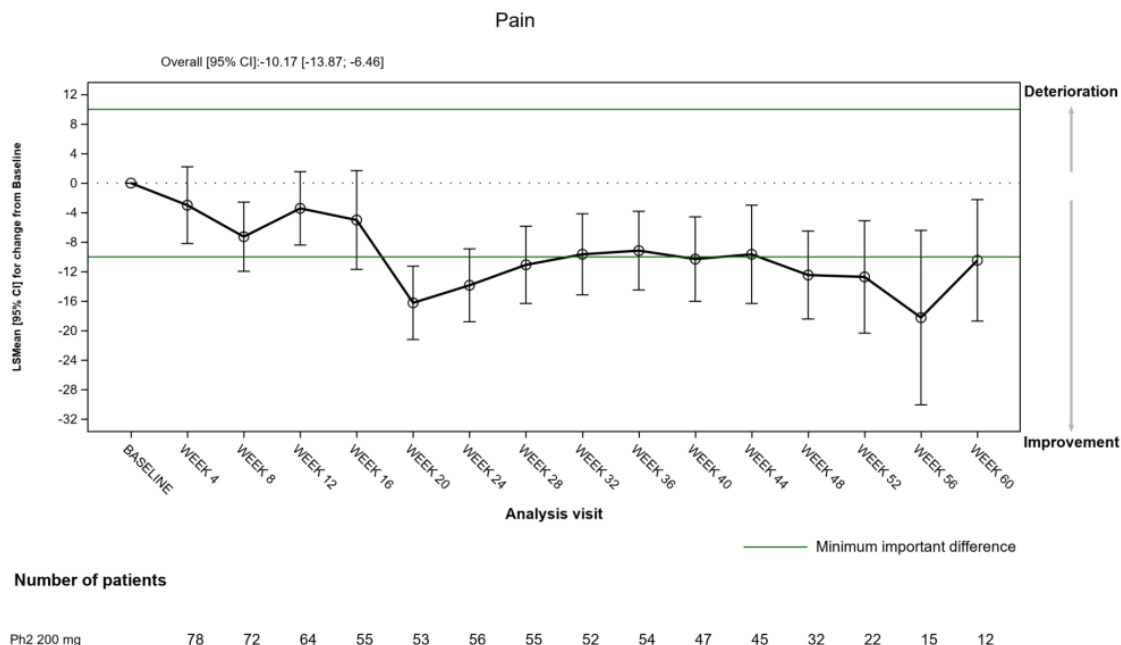


Abbildung 4-28: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Schmerz

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2

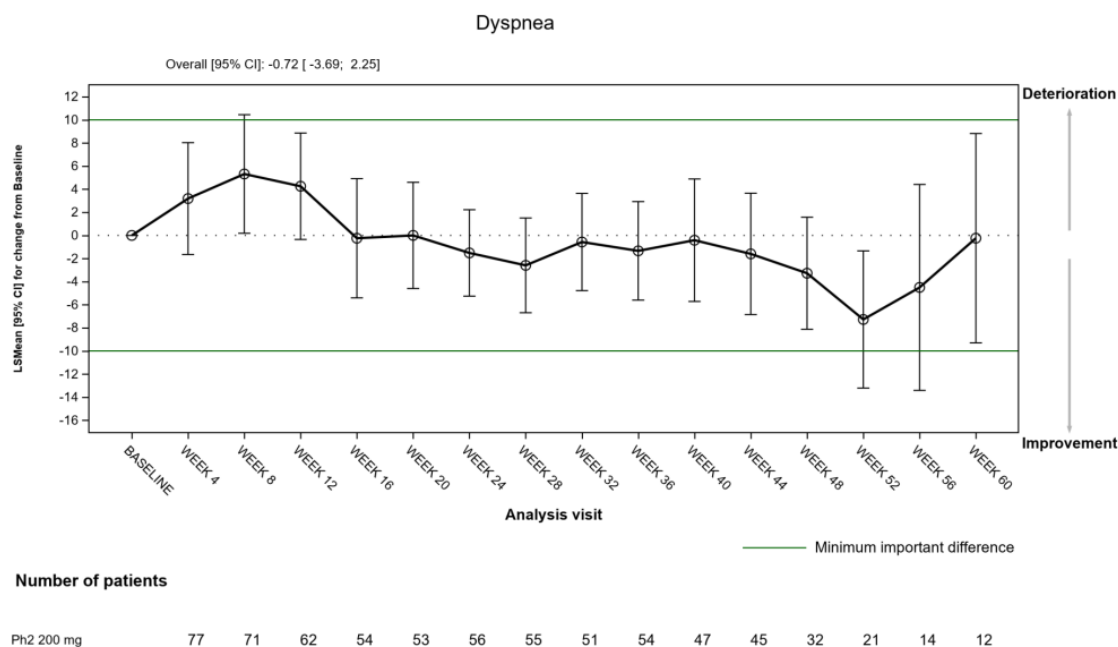


Abbildung 4-29: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Dyspnoe

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2

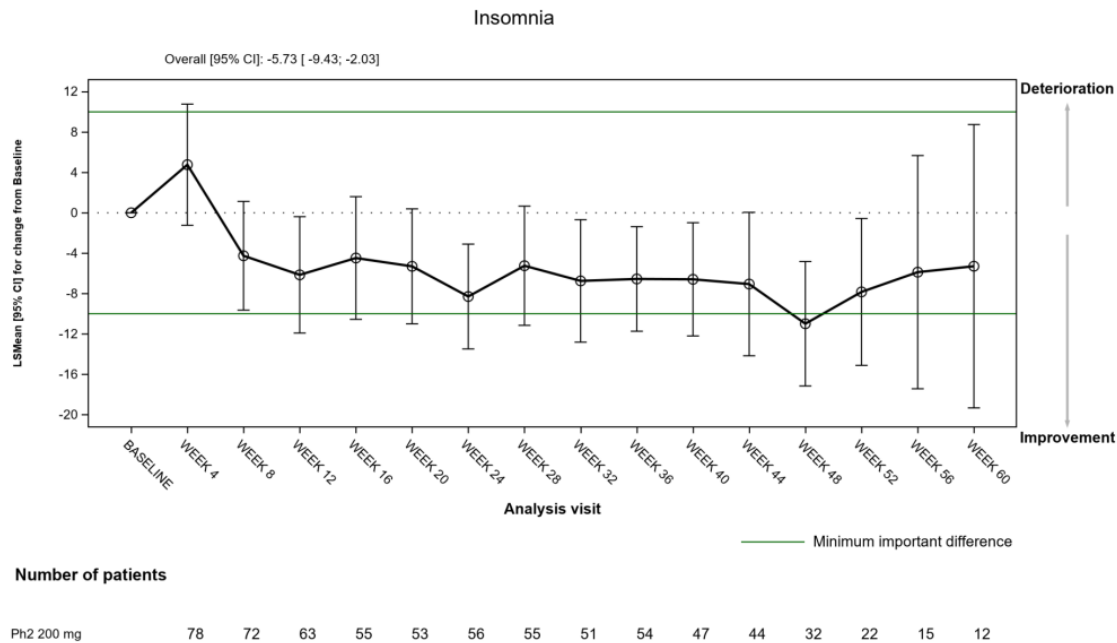


Abbildung 4-30: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Schlaflosigkeit

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2

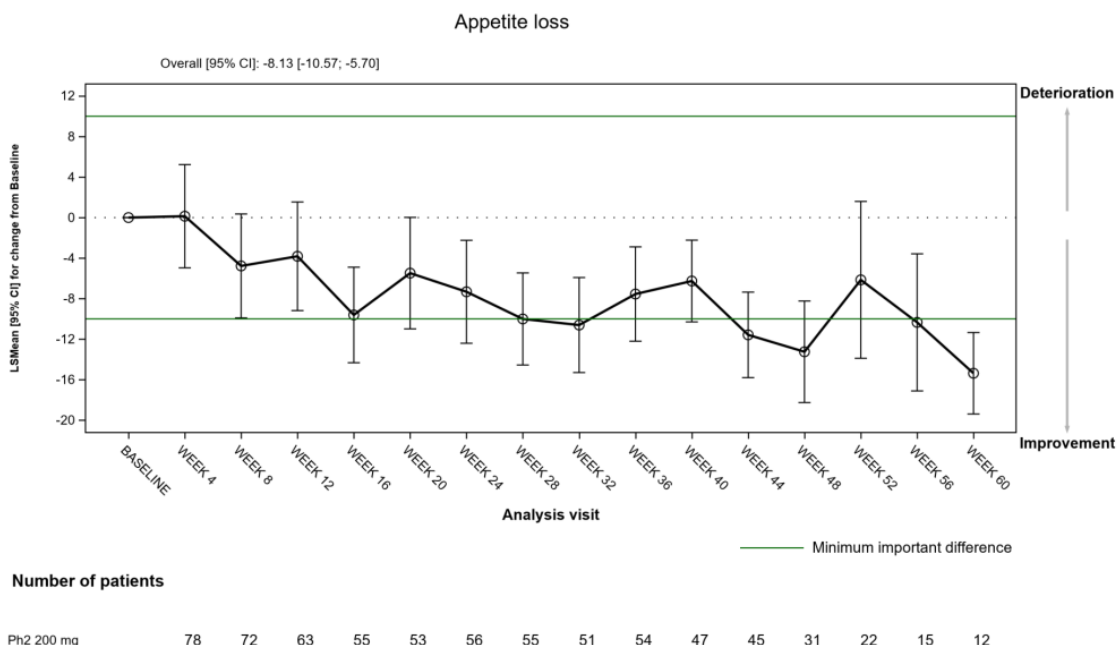


Abbildung 4-31: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Appetitverlust

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2

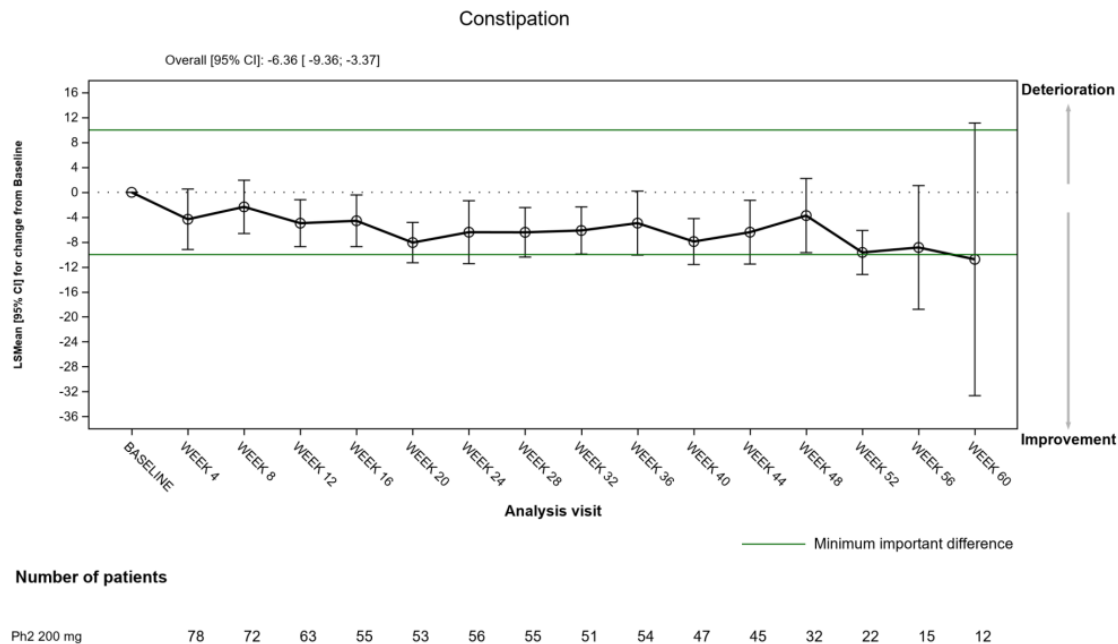


Abbildung 4-32: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Obstipation

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2

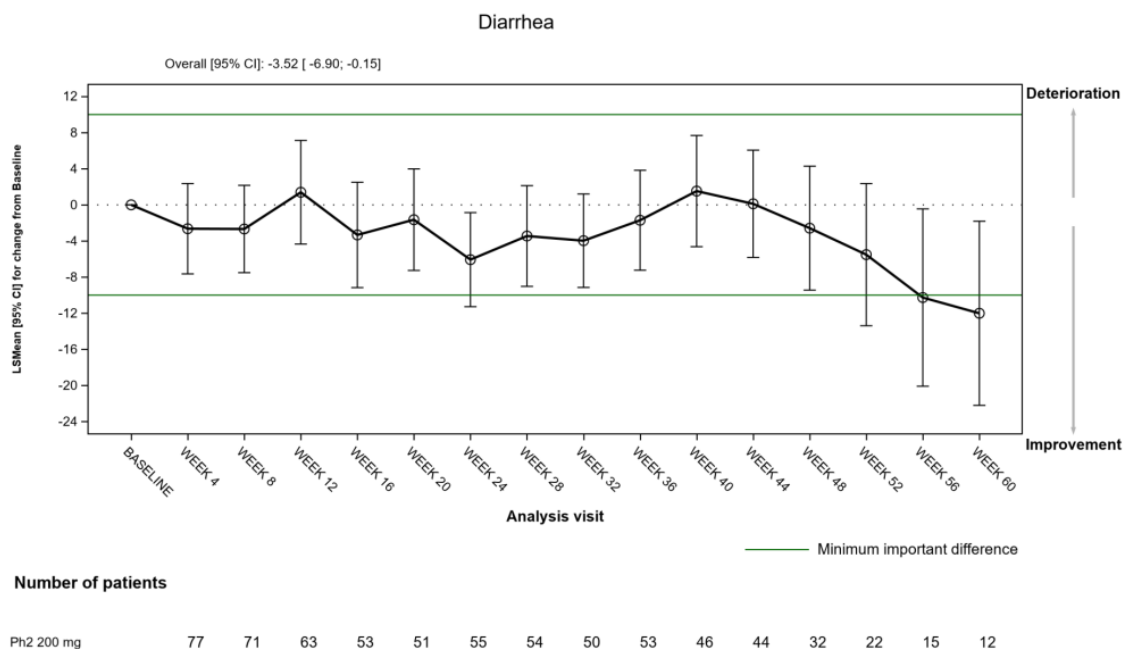


Abbildung 4-33: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Diarrhö

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2

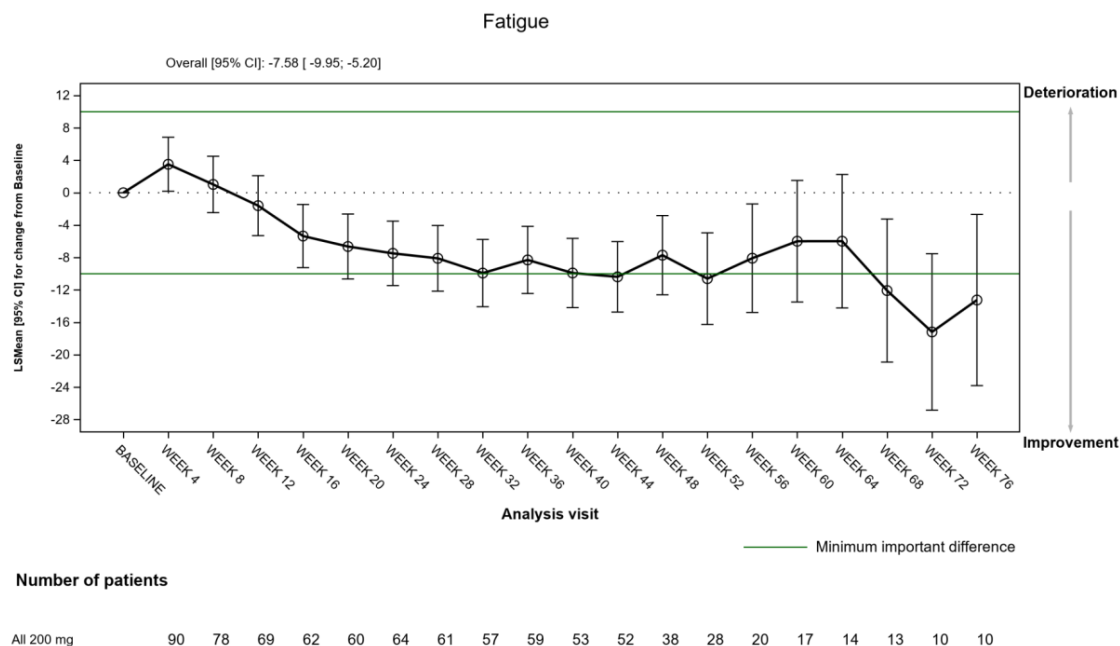


Abbildung 4-34: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Fatigue

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

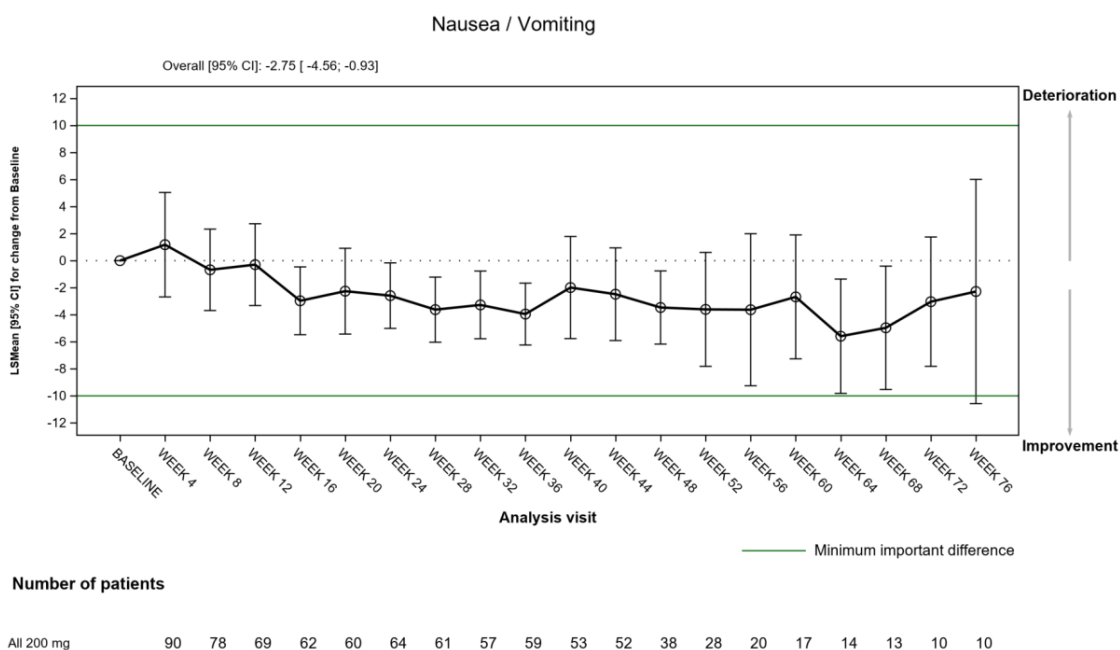


Abbildung 4-35: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Übelkeit/Erbrechen

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

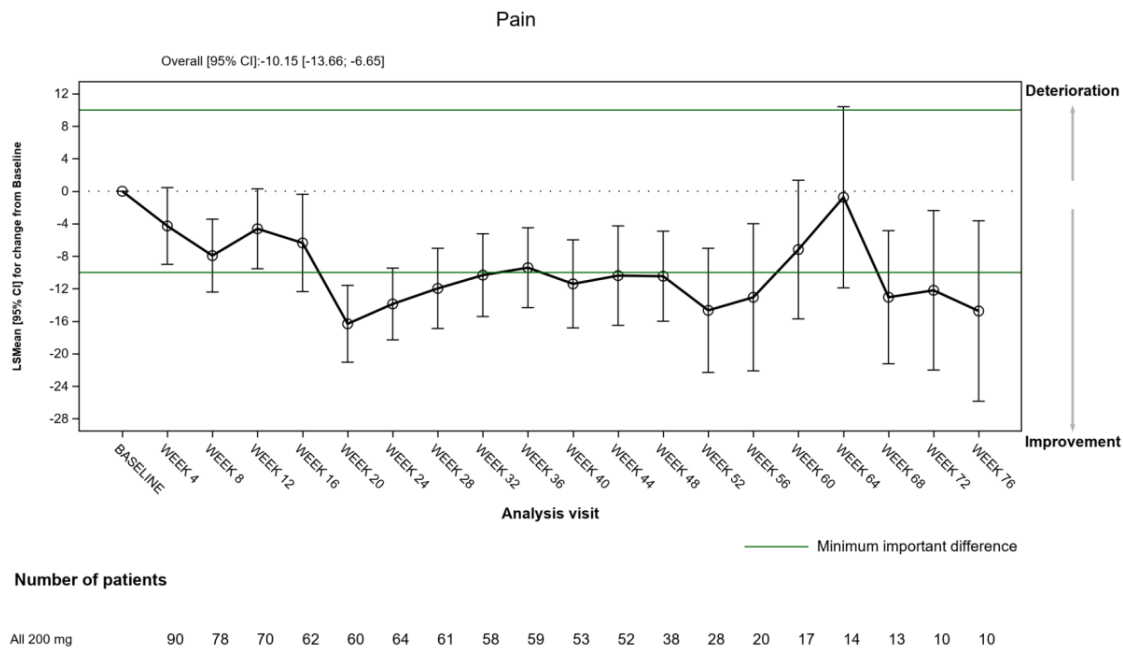


Abbildung 4-36: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Schmerz

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

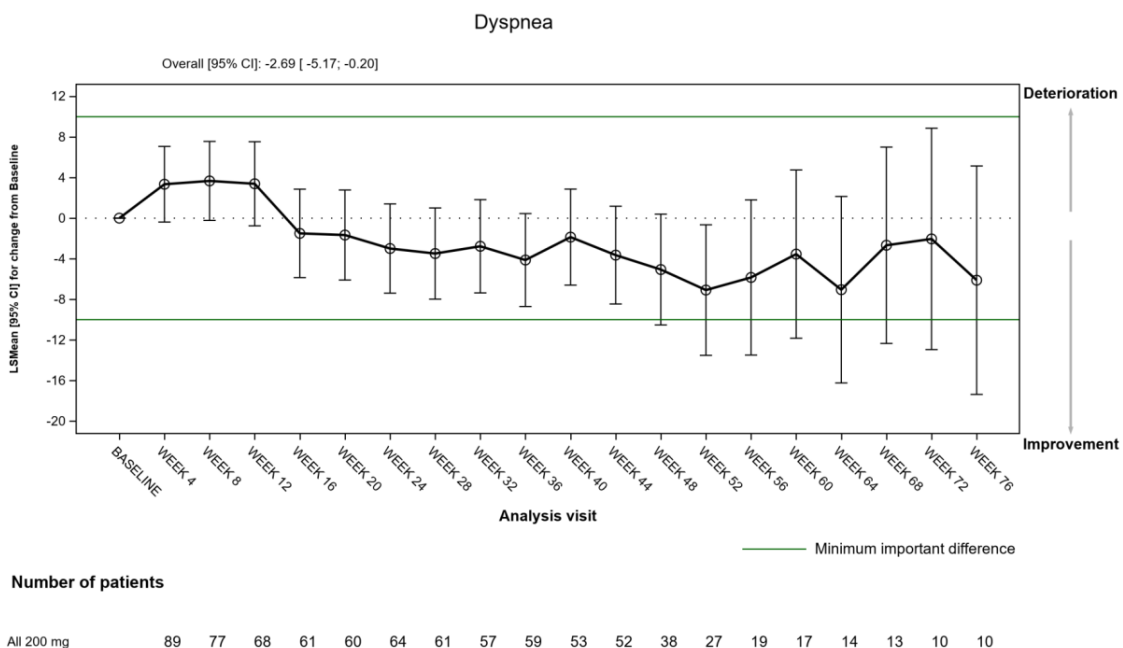


Abbildung 4-37 Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Dyspnoe

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

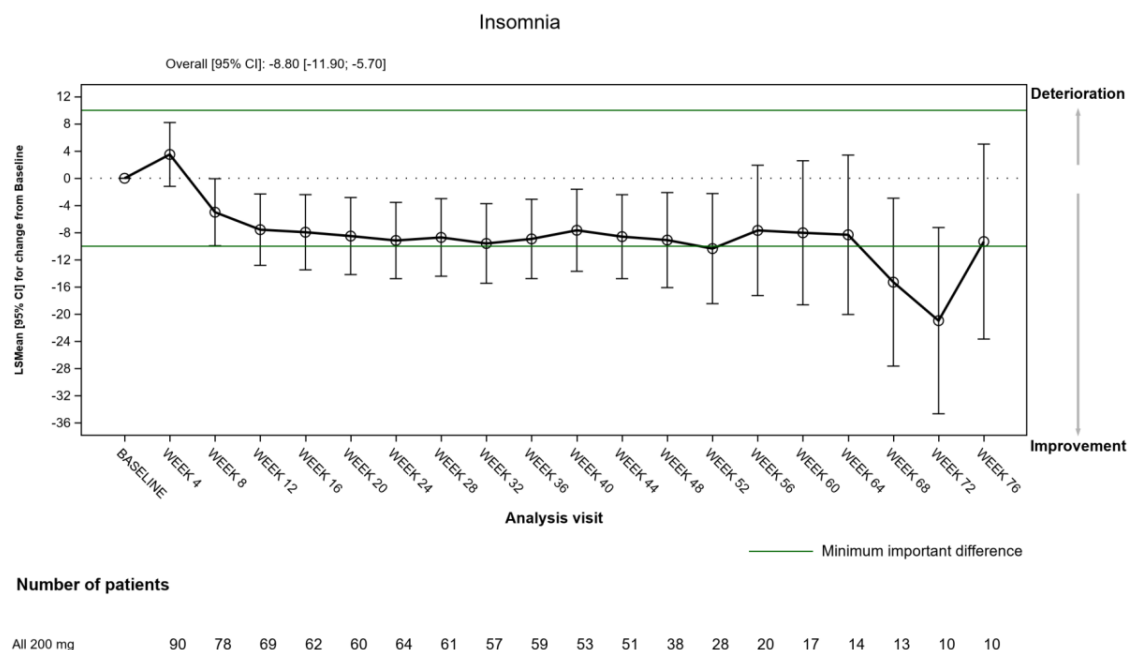


Abbildung 4-38: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Schlaflosigkeit

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

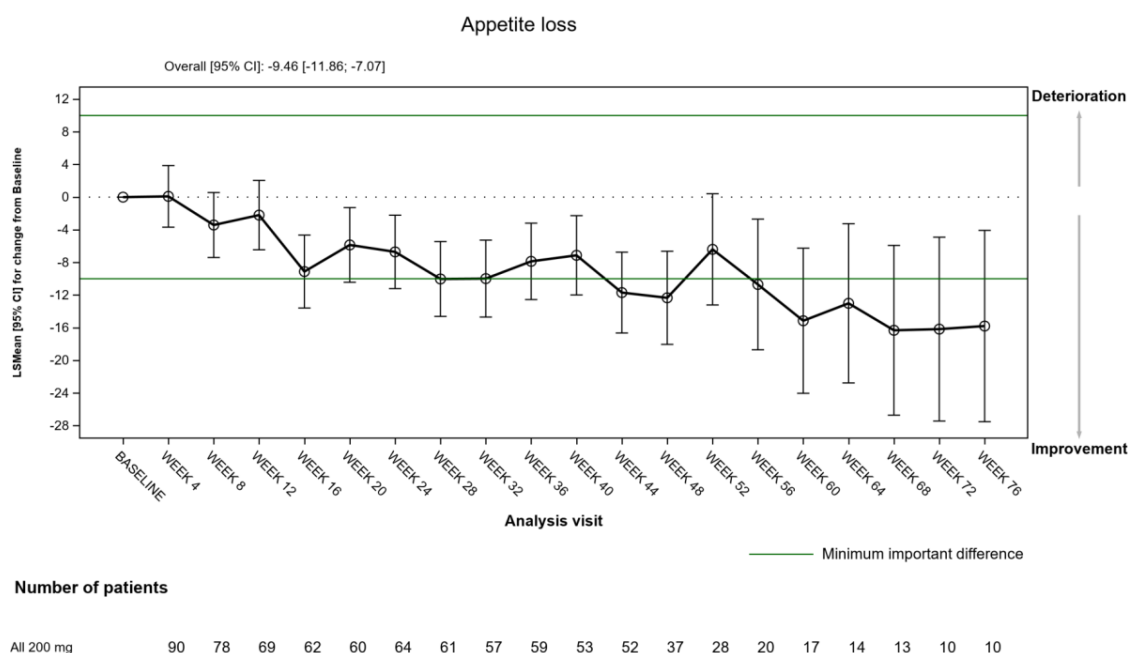


Abbildung 4-39: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Appetitverlust

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

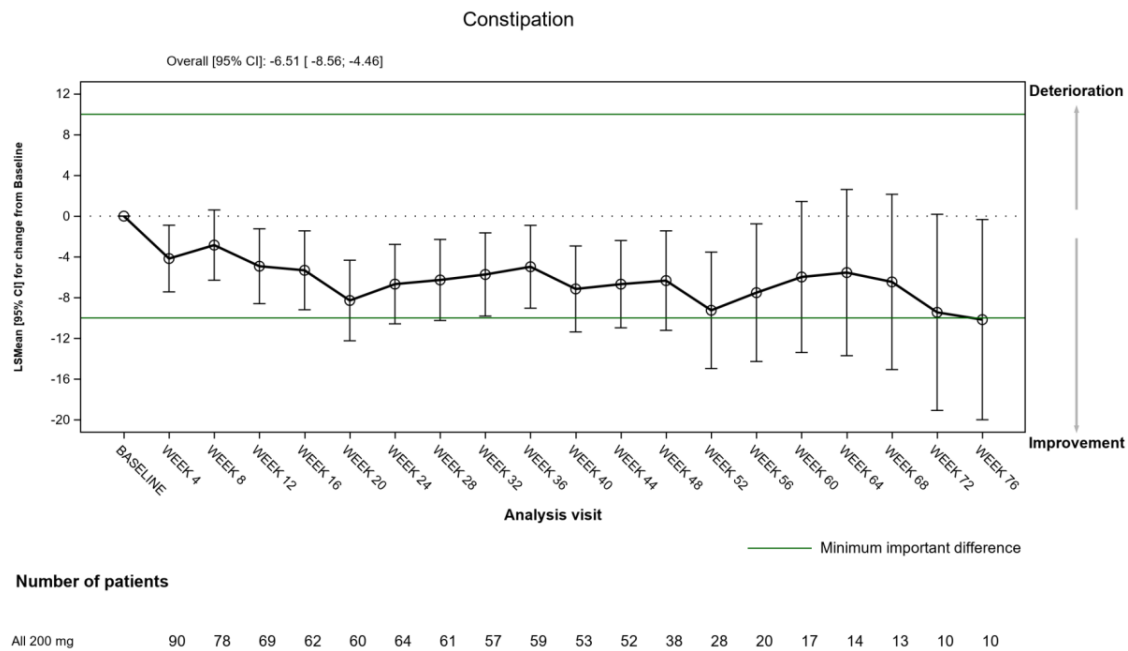


Abbildung 4-40: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Obstipation

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

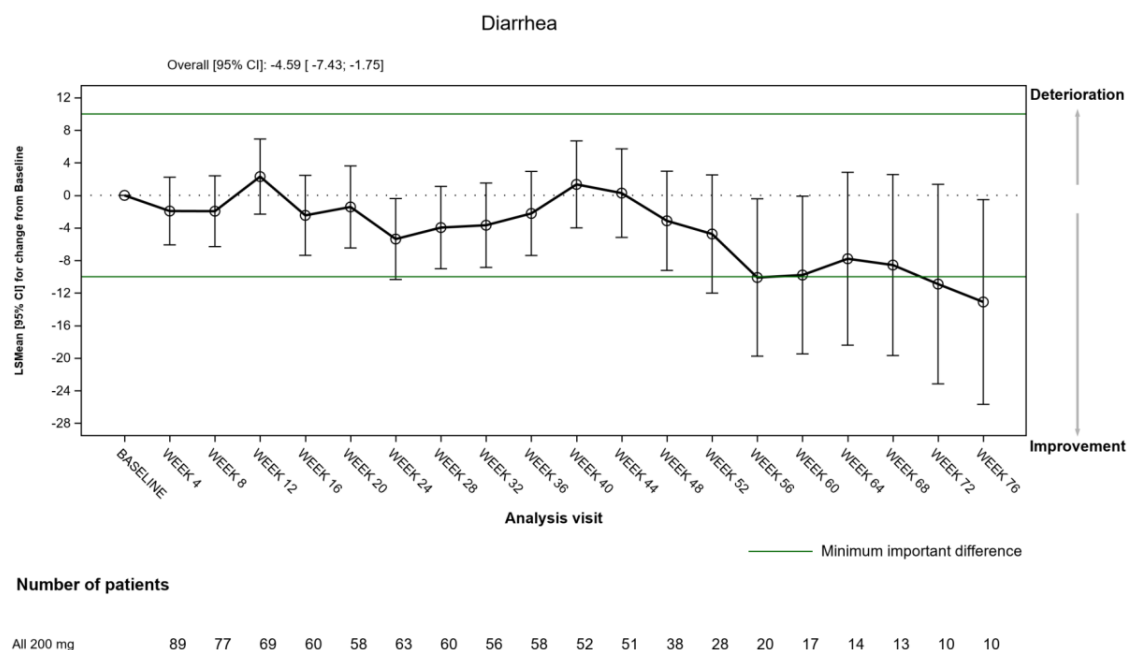


Abbildung 4-41: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Diarrhö

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Phase 2, Kohorte 2

Die mittlere Veränderung der Gesamtscores von Baseline in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurde mittels eines MMRM ausgewertet, wobei Erhebungszeitpunkte bis Woche 60, als letztem Zeitpunkt mit verfügbaren Skalen-Scores für ≥ 10 Patienten, in die Analyse einbezogen wurden. Die geschätzte mittlere Veränderung der Skalen-Scores von Baseline zeigte für alle Symptomskalen nominal statistisch signifikante Verbesserungen, deren Ausmaß – mit einer Ausnahme – jedoch nicht die für LINKER-MM1 prädefinierte MID von -10 Punkten erreichte. In der Symptomskala Schmerz ergab sich ein LS-MW von -10,17 Punkten (SE: 1,86 Punkte, 95-%-KI: [-13,87 Punkte; -6,46 Punkte]) und erreichte damit die MID für eine Verbesserung von -10 Punkten.

Bei Betrachtung der Veränderung der Skalen-Scores von Baseline zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten im Beobachtungszeitraum von 60 Wochen blieben die Skalen-Scores überwiegend stabil oder verbesserten sich über die Zeit. In den Symptomskalen Fatigue und Appetitverlust zeigte sich eine schrittweise Verbesserung, die ab Woche 24 bzw. Woche 16 sowohl nominal als auch statistisch signifikant war (mit Ausnahme von Woche 60 bzw. Woche 52). In Woche 52 wurde die MID für eine Verbesserung von -10 Punkten in der Skala Fatigue erreicht (LS-MW [95 % KI]: -10,53 [-14,64; -6,43]). In der Skala Appetitverlust wurde die MID von -10 Punkten zu mehreren Erhebungszeitpunkten erreicht. Für die Symptomskala Schmerz wurde ab Woche 20 eine nominelle statistisch signifikante Verbesserung im Zeitverlauf beobachtet, die an mehreren Zeitpunkten (ab Woche 20, mit Ausnahme von Woche 32, Woche 36 und Woche 44) die MID von -10 Punkten überschritt (siehe Anhang 4-G).

Dies bestätigte sich auch in einer Responderanalyse, die Patienten gemäß der Veränderung in den Skalen-Scores von Baseline – unter Verwendung der präspezifizierten MID von ± 10 Punkten – in Patienten mit klinisch relevant verbesserter, stabiler oder verschlechterter Symptomatik einteilte. Zu allen Erhebungszeitpunkten war der kombinierte Anteil an Patienten mit entweder verbesserter oder stabiler Symptomatik höher als der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung (siehe Anhang 4-G).

Alle 200-mg-Patienten

Die Auswertung der Veränderung der mittleren Skalen-Scores von Baseline für alle 200-mg-Patienten schloss Erhebungszeitpunkte bis Woche 76 ein. Die geschätzte mittlere Veränderung der Skalen-Scores von Baseline zeigte für alle Symptomskalen nominal statistisch signifikante Verbesserungen, deren Ausmaß – mit einer Ausnahme – jedoch nicht die für LINKER-MM1 prädefinierte MID von -10 Punkten erreichte. In der Symptomskala Schmerz ergab sich ein LS-MW von -10,15 Punkten (SE: 1,76 Punkte, 95-%-KI: [-13,66 Punkte; -6,65 Punkte]) und erreichte damit die MID für eine Verbesserung von -10 Punkten.

Bei Betrachtung der Veränderung der Skalen-Scores von Baseline zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten im Beobachtungszeitraum von 76 Wochen zeigte sich mindestens eine leichte Verbesserung in allen Symptomskalen. Für die Skala Fatigue zeigte sich eine graduelle Verbesserung, die ab Woche 16 (mit Ausnahme der Wochen 60 und 64) statistisch signifikant

war. Ab den Wochen 44 und 52 sowie ab Woche 68 wurde der klinisch relevante Schwellenwert für eine Verbesserung von -10 Punkten überschritten. In der Skala Schmerz war ab Woche 8 eine nominell statistisch signifikante Verbesserung im Zeitverlauf festzustellen. Mit Ausnahme der Wochen 12, 60 und 64 überschritt der Wert ab Woche 20 die MID von -10 Punkten in den meisten Fällen (mit Ausnahme der Wochen 36, 60 und 64). In der Skala Schlaflosigkeit zeigte sich ab Woche 8 eine statistisch signifikante Verbesserung, die während des gesamten Analysezeitraums stabil aufrechterhalten wurde. In den Wochen 52, 68 und 72 erreichten die LS-Mittelwerte die MID für eine Verbesserung von -10 Punkten. In der Skala Appetitverlust konnte ab Woche 16 eine statistisch signifikante Verbesserung beobachtet werden, die über den gesamten Analysezeitraum hinweg stabil blieb. Der klinisch relevante Schwellenwert für eine Verbesserung von -10 Punkten wurde zu mehreren Erhebungszeitpunkten überschritten. In allen anderen Skalen blieb die Symptomatik entweder stabil oder verbesserte sich im Verlauf der Zeit, ohne jedoch den Schwellenwert für eine klinisch relevante Verbesserung von -10 Punkten zu erreichen (siehe Anhang 4-G):

In den Responderanalysen überwog zu allen Erhebungszeitpunkten mit verfügbaren Daten von ≥ 10 Patienten der kombinierte Anteil mit stabiler oder gebesserter Symptomatik gegenüber dem Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
Dauerhafte Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 ^a				
	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis
Fatigue				
Ereignisrate, n (%)	27 (25,7)	34 (32,4)	27 (23,1)	36 (30,8)
Zensiert, n (%)	78 (74,3)	71 (67,6)	90 (76,9)	81 (69,2)
Kein Wert zu Baseline	4 (3,8)	4 (3,8)	4 (3,4)	4 (3,4)
Kein Wert nach Baseline	10 (9,5)	10 (9,5)	10 (8,5)	10 (8,5)
Keine Verschlechterung möglich	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (0,9)	1 (0,9)
Keine dauerhafte Verschlechterung	63 (60,0)	56 (53,3)	75 (64,1)	66 (56,4)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95%-KI] ^b	NR [11,76; NR]	15,93 [11,60; NR]	NR [NR; NR]	NR [11,63; NR]
Übelkeit/Erbrechen				
Ereignisrate, n (%)	10 (9,5)	16 (15,2)	11 (9,4)	19 (16,2)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
Dauerhafte Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 ^a				
	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis
Zensiert, n (%)	95 (90,5)	89 (84,8)	106 (90,6)	98 (83,8)
Kein Wert zu Baseline	4 (3,8)	4 (3,8)	4 (3,4)	4 (3,4)
Kein Wert nach Baseline	10 (9,5)	10 (9,5)	10 (8,5)	10 (8,5)
Keine Verschlechterung möglich	0	0	0	0
Keine dauerhafte Verschlechterung	81 (77,1)	75 (71,4)	92 (78,6)	84 (71,8)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95-%-KI] ^b	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]
Schmerz				
Ereignisrate , n (%)	24 (22,9)	30 (28,6)	25 (21,4)	33 (28,2)
Zensiert, n (%)	81 (77,1)	75 (71,4)	92 (78,6)	84 (71,8)
Kein Wert zu Baseline	4 (3,8)	4 (3,8)	4 (3,4)	4 (3,4)
Kein Wert nach Baseline	10 (9,5)	10 (9,5)	10 (8,5)	10 (8,5)
Keine Verschlechterung möglich	3 (2,9)	3 (2,9)	4 (3,4)	4 (3,4)
Keine dauerhafte Verschlechterung	64 (61,0)	58 (55,2)	74 (63,2)	66 (56,4)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95-%-KI] ^b	NR [14,75; NR]	15,93 [14,26; NR]	NR [14,75; NR]	NR [14,26; NR]
Dyspnoe				
Ereignisrate , n (%)	14 (13,3)	20 (19,0)	14 (12,0)	22 (18,8)
Zensiert, n (%)	91 (86,7)	85 (81,0)	103 (88,0)	95 (81,2)
Kein Wert zu Baseline	4 (3,8)	4 (3,8)	4 (3,4)	4 (3,4)
Kein Wert nach Baseline	10 (9,5)	10 (9,5)	10 (8,5)	10 (8,5)
Keine Verschlechterung möglich	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (0,9)	1 (0,9)
Keine dauerhafte Verschlechterung	76 (72,4)	70 (66,7)	88 (75,2)	80 (68,4)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95-%-KI] ^b	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]
Schlaflosigkeit				
Ereignisrate , n (%)	13 (12,4)	20 (19,0)	13 (11,1)	22 (18,8)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
Dauerhafte Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 ^a				
	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis
Zensiert, n (%)	92 (87,6)	85 (81,0)	104 (88,9)	95 (81,2)
Kein Wert zu Baseline	4 (3,8)	4 (3,8)	4 (3,4)	4 (3,4)
Kein Wert nach Baseline	10 (9,5)	10 (9,5)	10 (8,5)	10 (8,5)
Keine Verschlechterung möglich	2 (1,9)	2 (1,9)	3 (2,6)	3 (2,6)
Keine dauerhafte Verschlechterung	76 (72,4)	69 (6,7)	87 (74,4)	78 (66,7)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95-%-KI] ^b	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]
Appetitverlust				
Ereignisrate, n (%)	11 (10,5)	17 (16,2)	11 (9,4)	19 (16,2)
Zensiert, n (%)	94 (89,5)	88 (83,8)	106 (90,6)	98 (83,8)
Kein Wert zu Baseline	4 (3,8)	4 (3,8)	4 (3,4)	4 (3,4)
Kein Wert nach Baseline	10 (9,5)	10 (9,5)	10 (8,5)	10 (8,5)
Keine Verschlechterung möglich	3 (2,9)	3 (2,9)	3 (2,6)	3 (2,6)
Keine dauerhafte Verschlechterung	77 (73,3)	71 (67,6)	89 (76,1)	81 (69,2)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95-%-KI] ^b	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]
Obstipation				
Ereignisrate, n (%)	10 (9,5)	18 (17,1)	10 (8,5)	20 (17,1)
Zensiert, n (%)	95 (90,5)	87 (82,9)	107 (91,5)	97 (82,9)
Kein Wert zu Baseline	4 (3,8)	4 (3,8)	4 (3,4)	4 (3,4)
Kein Wert nach Baseline	10 (9,5)	10 (9,5)	10 (8,5)	10 (8,5)
Keine Verschlechterung möglich	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (0,9)	1 (0,9)
Keine dauerhafte Verschlechterung	80 (76,2)	72 (68,6)	92 (78,6)	82 (70,1)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95-%-KI] ^b	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]
Diarrhö				
Ereignisrate, n (%)	13 (12,4)	20 (19,0)	13 (11,1)	22 (18,8)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
Dauerhafte Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 ^a				
	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis
Zensiert, n (%)	92 (87,6)	85 (81,0)	104 (88,9)	95 (81,2)
Kein Wert zu Baseline	5 (4,8)	5 (4,8)	5 (4,3)	5 (4,3)
Kein Wert nach Baseline	10 (9,5)	10 (9,5)	10 (8,5)	10 (8,5)
Keine Verschlechterung möglich	5 (4,8)	5 (4,8)	5 (4,3)	5 (4,3)
Keine dauerhafte Verschlechterung	72 (68,6)	65 (61,9)	84 (71,8)	75 (64,1)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95%-KI] ^b	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; PRO-Analysis Set (basierend auf der FAS-Population)				
a) Als dauerhafte Verschlechterung zu einem Erhebungszeitpunkt wurde eine Änderung der Skalen-Scores gegenüber dem Baselinewert um mindestens 10 Punkte zu diesem Erhebungszeitraum gewertet, wenn eine solche Verschlechterung auch zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten beobachtet wurde oder es sich um die letzte verfügbare Erhebung des Patienten handelte.				
b) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode.				
EORTC QLQ-C30: Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; NR: not reached; PRO: Patient-reported Outcomes				

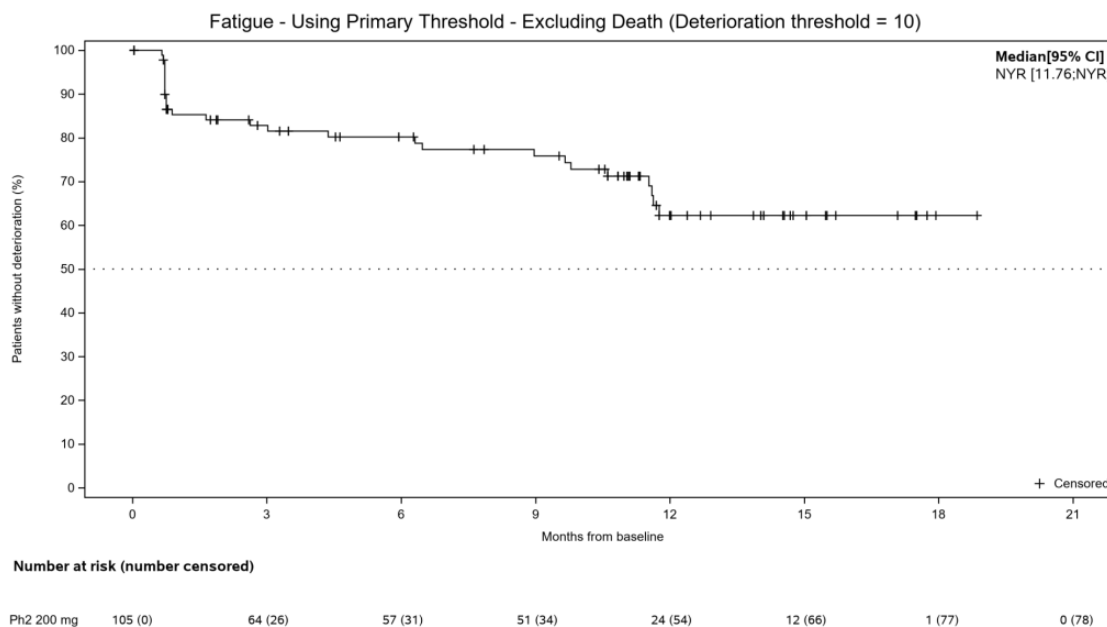


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Fatigue für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1

zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2

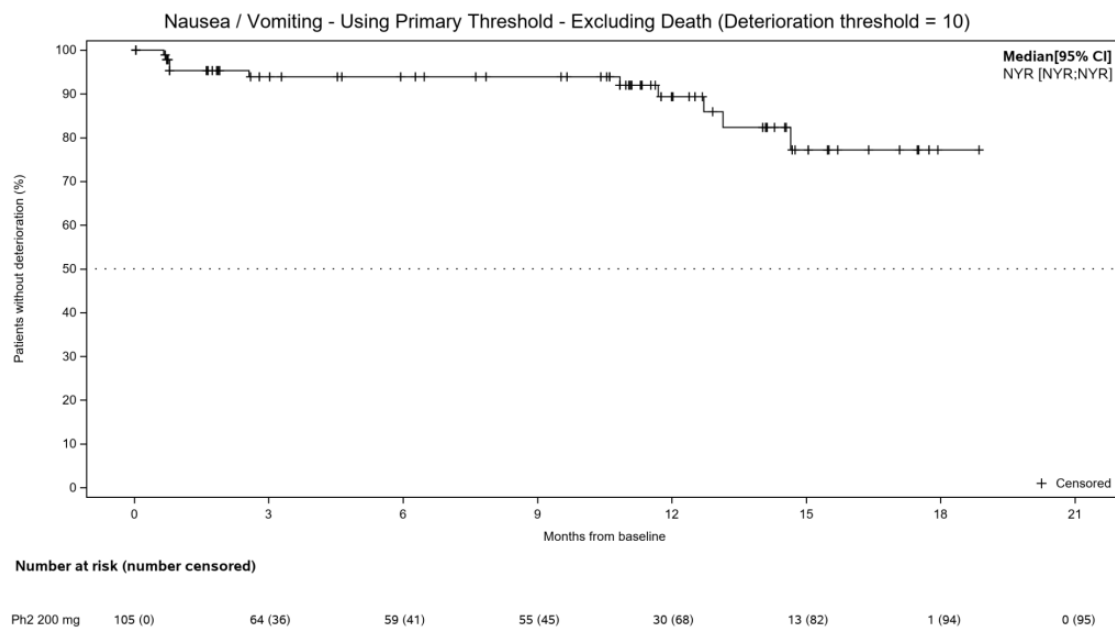


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Übelkeit/Erbrechen für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2

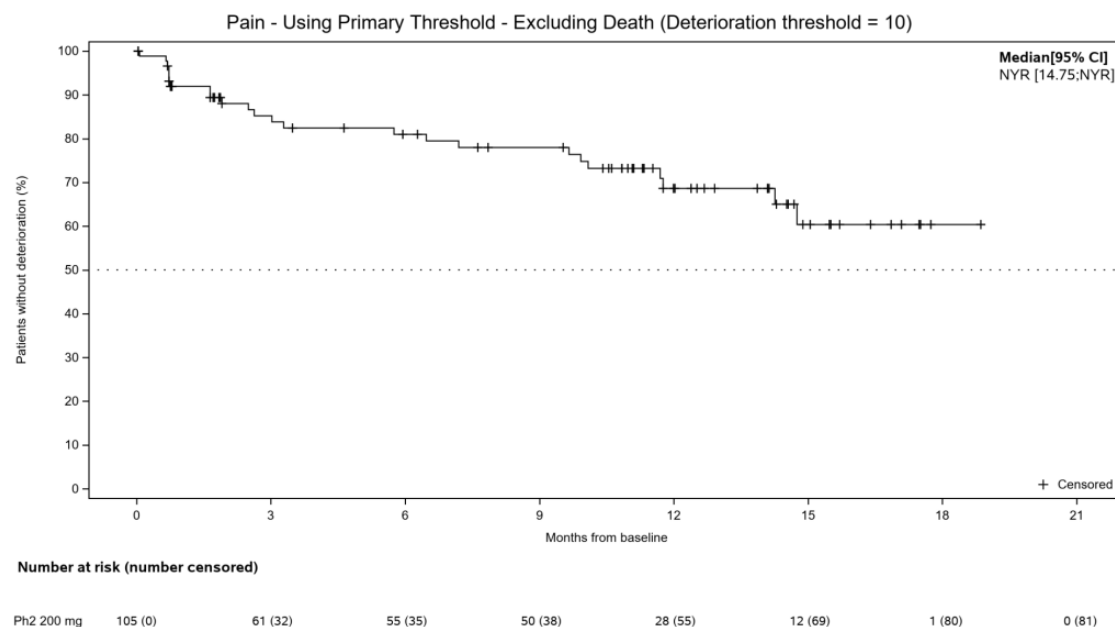


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Schmerz für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2

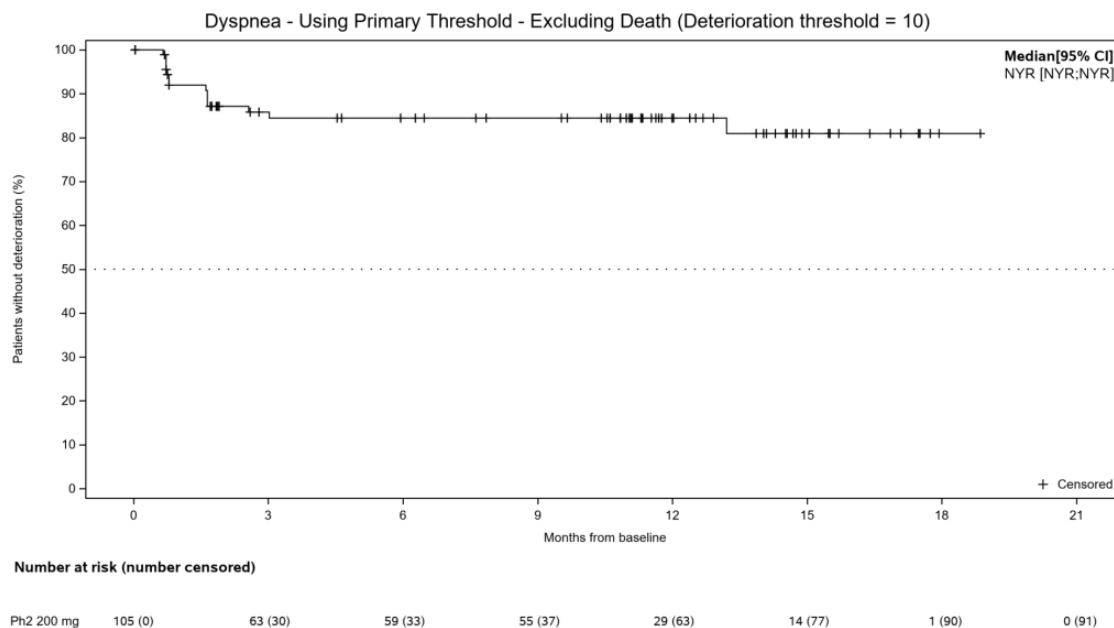


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Dyspnoe für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2

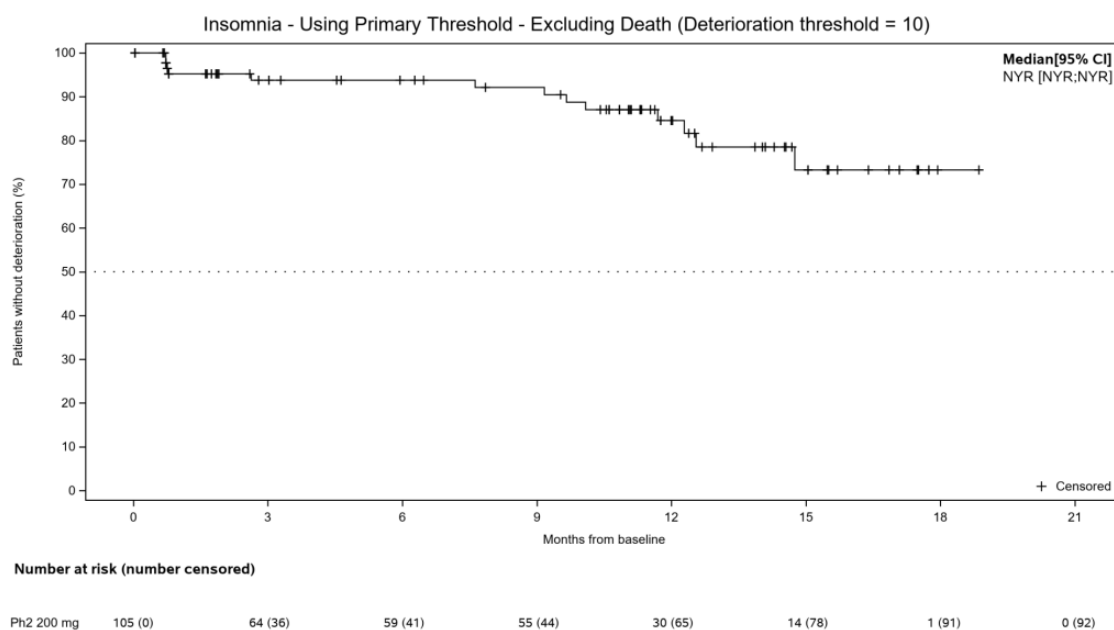


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Schlaflosigkeit für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2

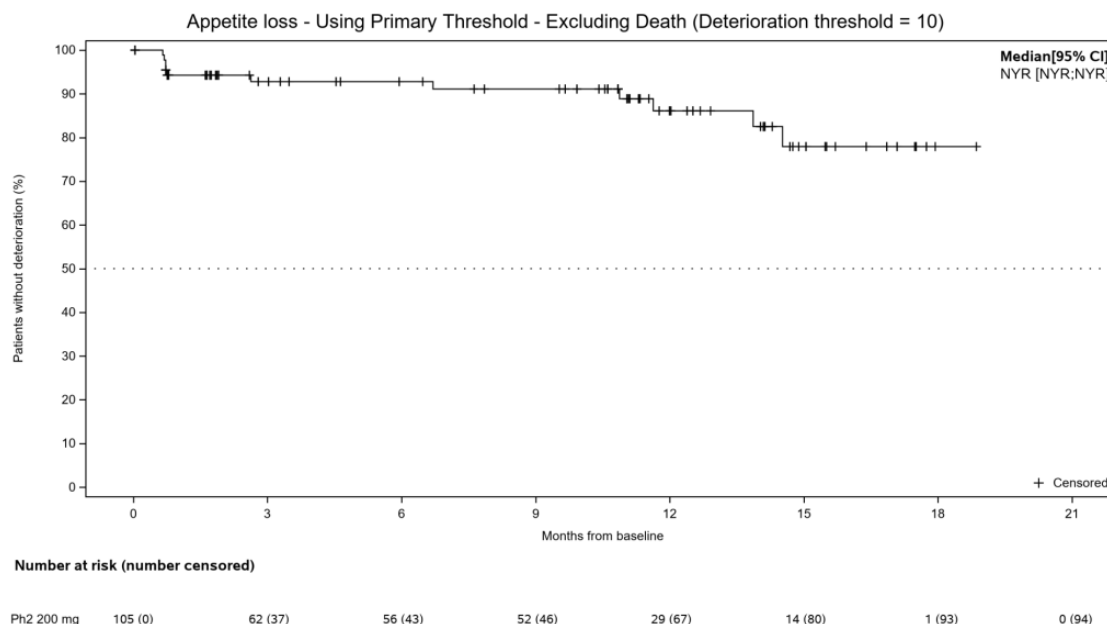


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Appetitverlust für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2

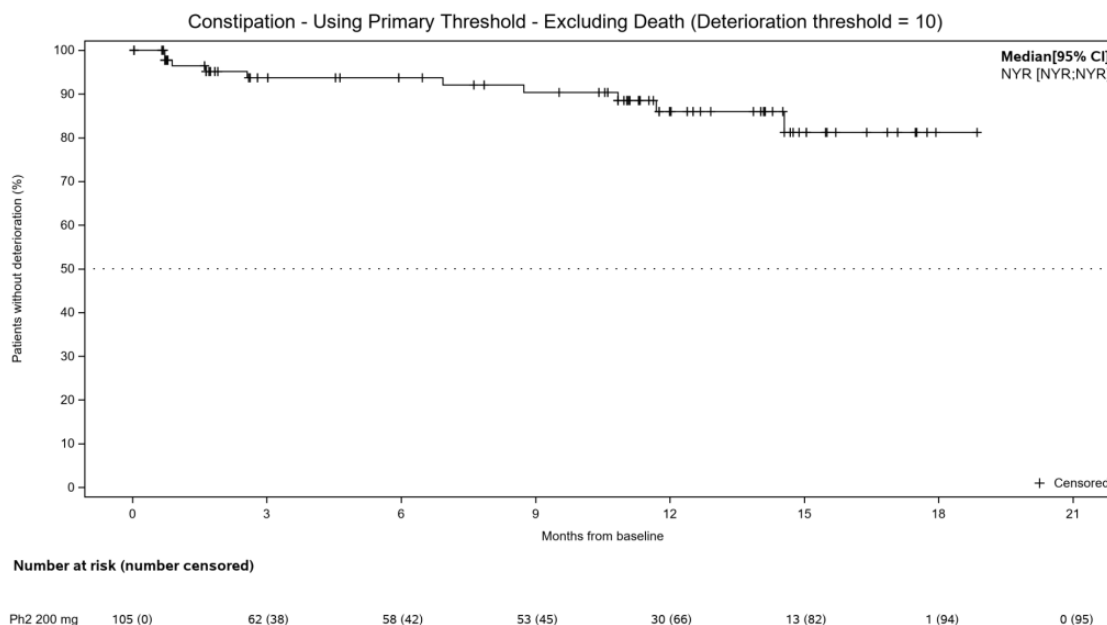


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Obstipation für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2

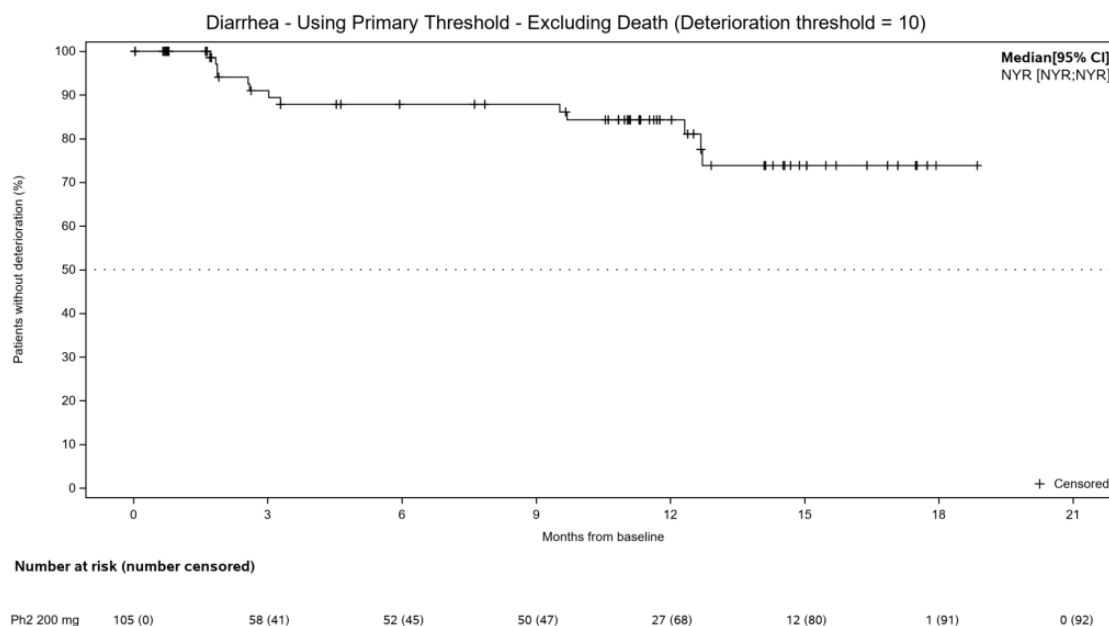


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Diarrhö für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2

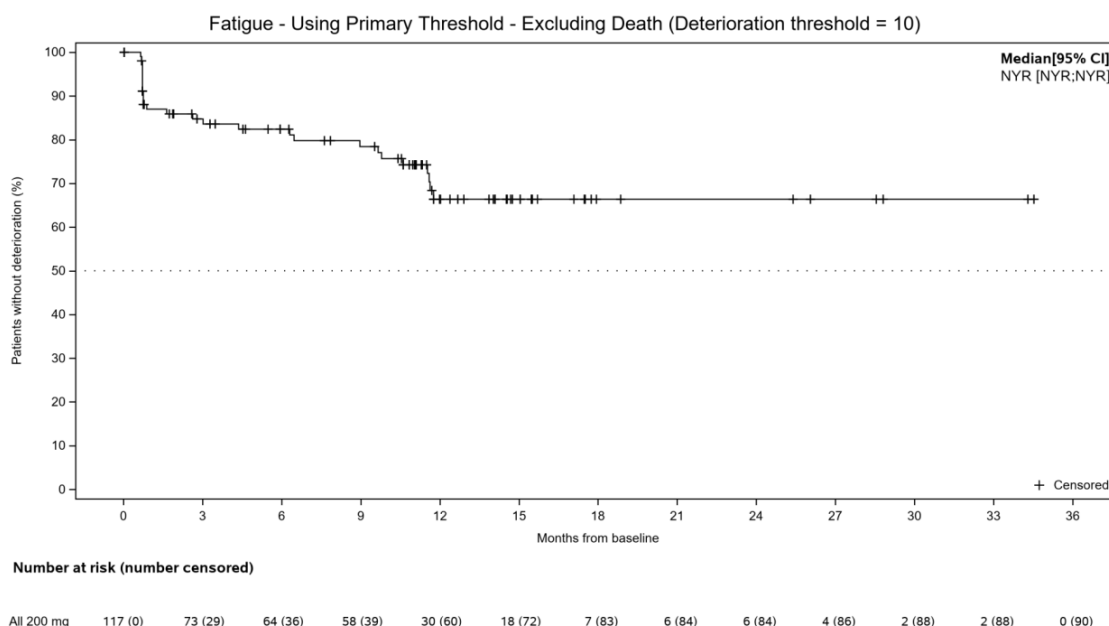


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Fatigue für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached

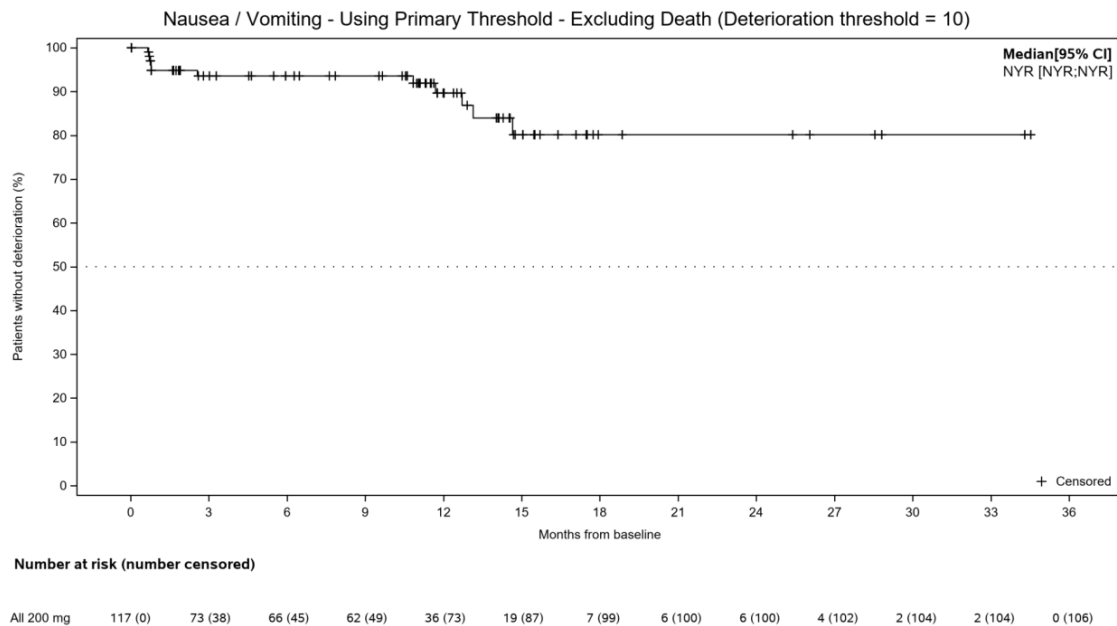


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Übelkeit/Erbrechen für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached

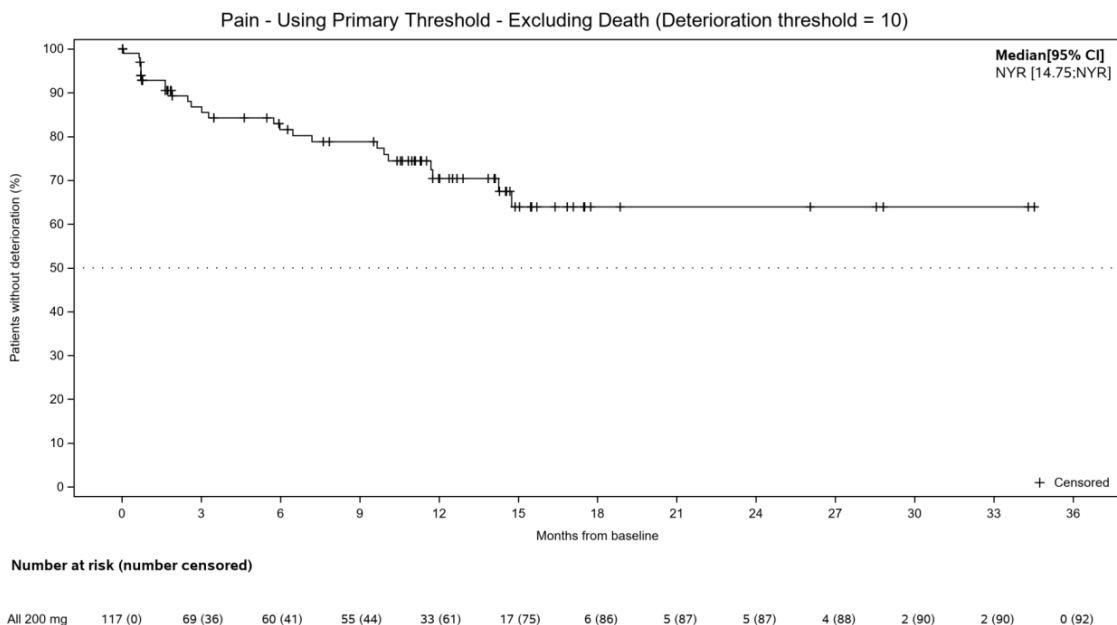


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Schmerz für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached

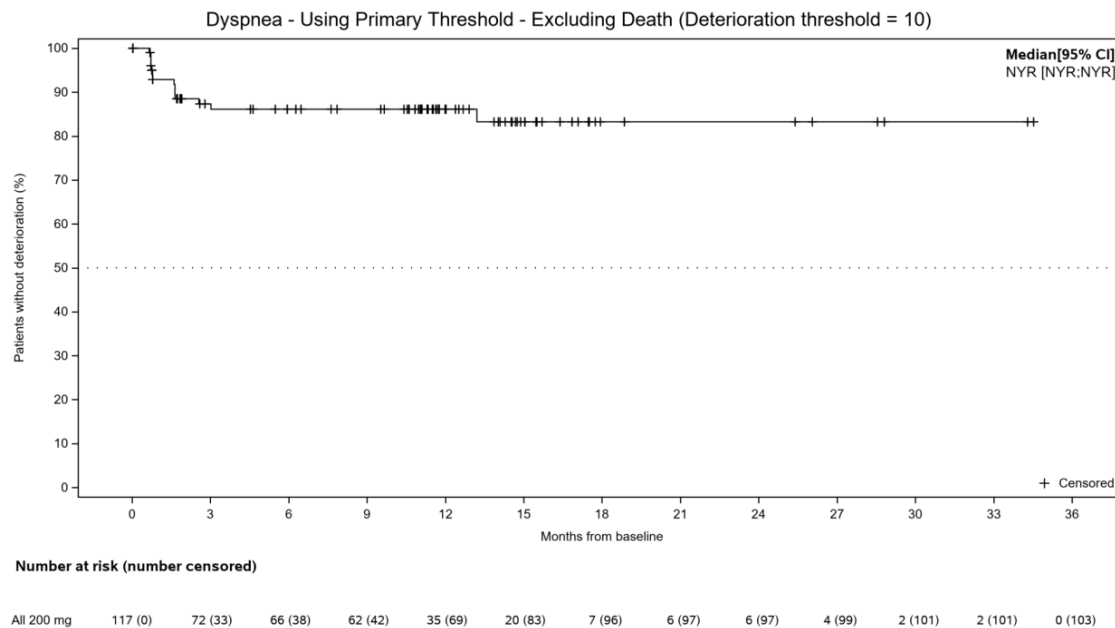


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Dyspnoe für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached

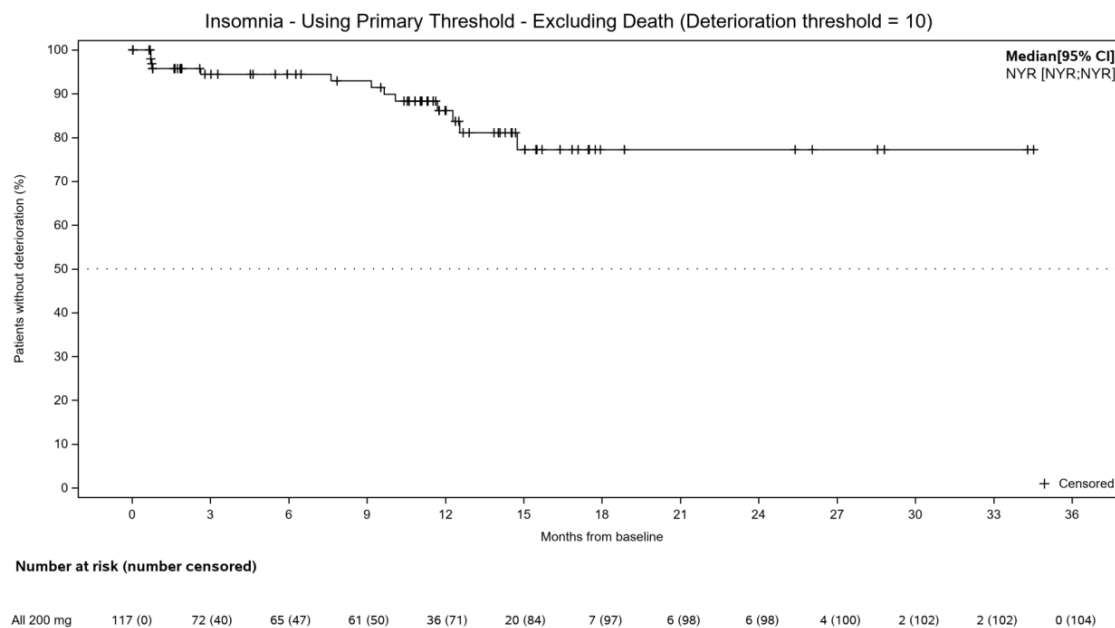


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Schlaflosigkeit für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached

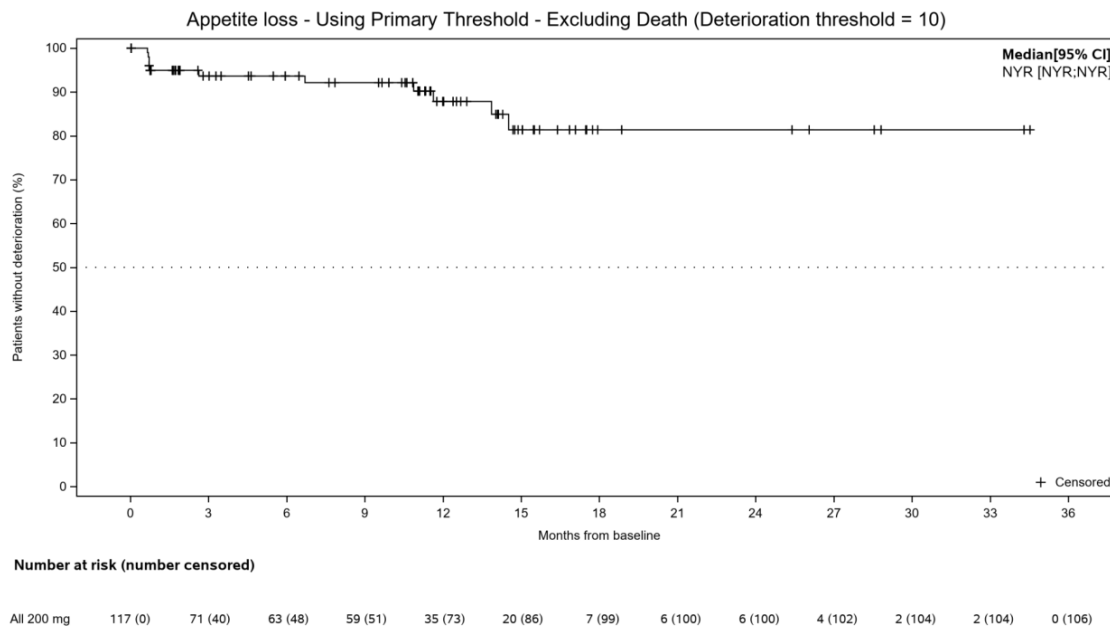


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Appetitverlust für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached

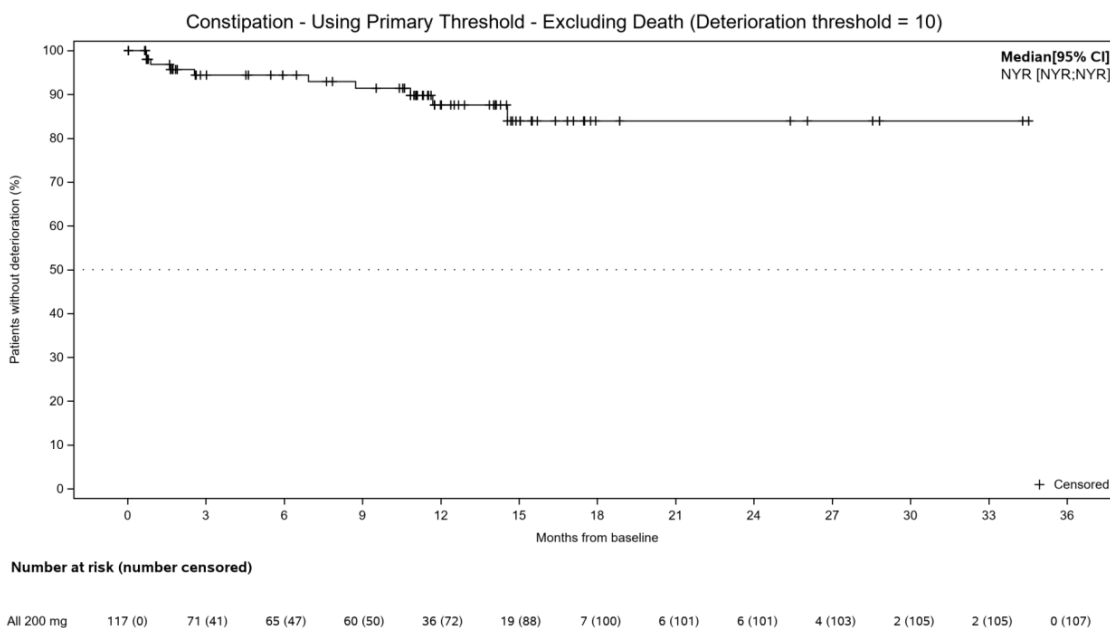


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Obstipation für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached

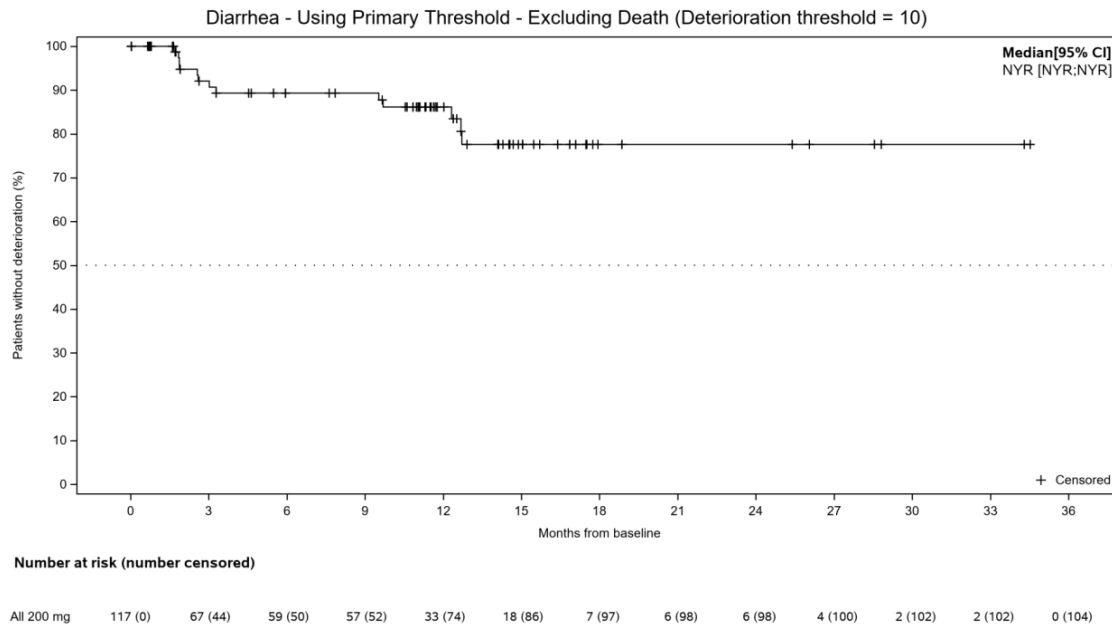


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Diarrhö für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached

Phase 2, Kohorte 2

Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurde auf Basis des gesamten FAS der Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 ausgewertet. In der Hauptanalyse (d. h. ohne Wertung von Todesfällen als Ereignis) wurde die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in keiner der Symptomskalen erreicht.

In einer zusätzlichen Analyse mit Wertung von Todesfällen als Ereignis der dauerhaften Verschlechterung war bei 34 der 105 Patienten (32,4 %) ein Ereignis der dauerhaften Verschlechterung in der Skala Fatigue eingetreten. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der Skala Fatigue betrug 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]), wobei bei 30 Patienten (28,6 %) ein entsprechendes Ereignis eingetreten war.

Alle 200-mg-Patienten

Für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1 wurde unabhängig davon, ob Todesfälle als Ereignis berücksichtigt wurden oder nicht, der Median der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in keiner der Symptomskalen erreicht.

Fazit zur Symptomatik

Die MMRM-Analyse der Veränderung der Gesamtscores in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte, dass die Symptomatik bei einem Großteil, der mit Linvoseltamab behandelten Patienten im Verlauf der Behandlung mindestens stabil blieb oder sich tendenziell gar leicht besserte. In der Symptomskala Schmerz ergab sich sowohl für Patienten in Phase 2, Kohorte 2, als auch für alle 200-mg-Patienten eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung (LS-MW = -10,17 Punkte (SE: 1,86 Punkte, 95%-KI: [-13,87 Punkte; -6,46 Punkte]) bzw. LS-MW= -10,15 Punkte (SE: 1,76 Punkte, 95%-KI: [-13,66 Punkte; -6,65 Punkte])).

Diese Beständigkeit der Symptomatik wurde auch durch Responderanalysen sowie die Analyse zur beobachteten Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gestützt, deren Median für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 und alle 200-mg-Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts für keine der Symptomskalen erreicht wurde, wenn Todesfälle nicht als Ereignis gewertet wurden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 diskutiert. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Somit wird von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.1.7 Myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ- MY20 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Operationalisierung für den Endpunkt myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LINKER-MM1	In der Studie LINKER-MM1 wurde die myelomspezifische Symptomatik anhand der folgenden Skalen des patientenberichteten EORTC QLQ-MY20-Fragebogens erhoben (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2.2): • Krankheitssymptome (6 Items) • Nebenwirkungen der Behandlung (10 Items) Der Score für jede Skala wurde mittels linearer Transformation der Rohwerte auf einen Wert zwischen 0 und 100 berechnet. Höhere Werte in den Scores der Symptomskalen weisen auf eine stärkere Symptomatik hin. Fehlende Daten wurden entsprechend den Vorgaben der Entwickler unter Verwendung des EORTC QLQ-MY20-Scoring-Manuals behandelt [44]. Die Erhebung der myelomspezifischen Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 war zu folgenden Zeitpunkten vorgesehen: Während der Screening-Phase zu Baseline, an Tag 1 der Woche 1, Woche 4, Woche 8, Woche 12 und Woche 16 und anschließend alle vier Wochen. Zudem war die Erhebung während des <i>Follow-Up</i> vorgesehen: 30 Tage sowie 8 und 12 Wochen nach der letzten Dosis Linvoseltamab und anschließend alle 8 Wochen. Die Erhebung des EORTC QLQ-MY20 erfolgte jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation, jeglichen anderen Untersuchungen oder Gesprächen über den Gesundheitszustand der Patienten. Zur Ermittlung einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung des Scores war für jede Skala eine eigene MID definiert, basierend auf spezifisch für MM-Patienten erhobenen Literaturdaten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2). Für die Skala Krankheitssymptome des EORTC QLQ-MY20 war ein Wert von ≤ -16 Punkten als Verbesserung der Symptomatik definiert, ein Wert zwischen -16 und 11 Punkten als stabile Symptomatik und ein Wert $\geq +11$ Punkte als Verschlechterung der myelomspezifischen Symptomatik. Für die Skala Nebenwirkungen der Behandlung des EORTC QLQ-MY20 war ein Wert von ≤ -6 Punkten als Verbesserung der Symptomatik definiert, ein Wert zwischen -1 und 9 Punkten als stabile Symptomatik und ein Wert $\geq +9$ Punkte als Verschlechterung der myelomspezifischen Symptomatik. Zur Auswertung der longitudinalen Veränderung des Skalen-Scores von Baseline war gemäß SAP eine MMRM-Analyse vorgesehen, unter der Annahme, dass die Verteilung fehlender Werte zufällig ist („missing at random“). Die Analyse basierte auf den beobachteten Daten, d. h. den zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erfassten Daten ohne Fortschreibung von Werten vorheriger Erhebungszeitpunkte. Eingeschlossen wurden Daten für geplante Erhebungszeitpunkte (Visiten), an denen sich der Patient noch unter Behandlung mit Linvoseltamab befand. Daten zu außerplanmäßigen Zeitpunkten/Visiten und Daten nach Beendigung der Behandlung mit Linvoseltamab wurden nicht berücksichtigt. Um eine adäquate Schätzung des statistischen Modells sicherzustellen, wurden nur Erhebungszeitpunkte bis zu derjenigen Visite berücksichtigt, an der erstmalig für weniger als 10 Patienten nicht-fehlende Daten vorlagen. Die Reaktionsvariable im Modell war die Veränderung der Skalen-Scores vom Baselinewert zu jedem Erhebungszeitpunkt. Das Modell umfasste den Zeitpunkt als kategorialen Faktor mit festen Effekten, den Baselinewert der Skalen-Scores als Variable mit festen Effekten und die Interaktion Baseline*Zeit. Neben der Schätzung der mittleren Veränderung vom Baselinewert zu jedem Erhebungszeitpunkt (LS-Mittelwert) wurde aus dem Modell auch ein adjustierter Gesamtschätzwert für die über alle Erhebungszeitpunkte gemittelte Veränderung ermittelt, unter gleicher Gewichtung aller Zeitpunkte.

Studie	Operationalisierung
	Zudem erfolgte die Auswertung anhand von deskriptiven Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einem verbesserten, stabilen oder verschlechterten Skalen-Scores zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Es wurden ausschließlich Patienten in der Analyse berücksichtigt, für die ein Wert zu Baseline und zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt vorlag. Die Responderanalysen wurden ergänzend im Anhang berichtet. Darüber hinaus wurde die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (TTDD) der myelomspezifischen Symptomatik erhoben. Diese war definiert als Zeit vom Behandlungsbeginn mit Linvoseltamab (Verabreichung der ersten Dosis) bis zu dem Zeitpunkt, an dem eine Verschlechterung der Skalen-Scores des EORTC QLQ-MY20 gegenüber dem Baselinewert um mindestens 11 bzw. 9 Punkte vorlag (d. h. eine Veränderung um $\geq +11$ bzw. 9 Punkte), wenn auch zu allen verfügbaren nachfolgenden Erhebungszeitpunkten eine entsprechende Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn zu allen nachfolgenden Erhebungszeitpunkten keine nicht-fehlenden Daten verfügbar waren. Die TTDD wird mittels Kaplan-Meier Methode ausgewertet und berücksichtigt alle Erhebungszeitpunkte während der Behandlungsphase und des <i>Follow-Up</i>. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine dauerhafte Verschlechterung erlitten hatten und für die ein nicht-fehlender Baselinewert vorlag, wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Baselinewert oder ohne nicht-fehlende Werte nach Baseline sowie Patienten, für die keine dauerhafte Verschlechterung möglich war (z. B. im Falle eines Baselinewerts unterhalb der Relevanzschwelle), wurden zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zensiert. Todesfälle wurden nicht als dauerhafte Verschlechterung der Symptomatik gewertet. Ergänzend wird jedoch auch eine Analyse unter Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignissen dargestellt. Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Auswertungen zum Endpunkt myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 wurden auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt. Dabei wurden nur Patienten berücksichtigt, für die ein Wert zu Baseline und zu mindestens einem weiteren Erhebungszeitpunkt nach Baseline vorlag (PRO Analysis Set) (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Dargestellte Analysen Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt einzeln für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 sowie kombiniert für alle Patienten, die in der Studie LINKER-MM1 mit 200 mg Linvoseltamab behandelt wurden (Phase 1, Kohorte 7 + Phase 2, Kohorte 2). • Rücklaufquoten des EORTC QLQ-MY20-Fragebogens: Anteil an Patienten mit verfügbaren Werten je Erhebungszeitpunkt, bezogen auf die Gesamtzahl an Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt eine Erhebung des EORTC QLQ-MY20 erwartet wurde. • Veränderung der Symptomatik: ○ Mittlere Veränderung der Symptomskalen-Scores von Baseline anhand einer MMRM-Analyse: Dargestellt wurden die Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, der Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) von Baseline sowie die mittlere Veränderung der Skalen-Scores über alle Erhebungszeiträume hinweg (Gesamtscore LS-MW) mit zugehörigem Standardfehler (SE) und 95-%-KI. Zudem wurde eine grafische Auswertung der LS-MW der Veränderung von Baseline für jeden Skalen-Score im zeitlichen Verlauf dargestellt. ○ Die mittlere Veränderung der Skalen-Scores von Baseline im MMRM zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde in Anhang 4-G dargestellt. ○ Zudem wurden ergänzend Responderanalysen mit dem Anteil der Patienten mit gegenüber dem Baselinewert verbessertem/stabilem/verschlechtertem Skalen-Score je Erhebungszeitpunkt, unter Verwendung der spezifischen MID pro Skala in Anhang 4-G dargestellt. • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20: Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik unter Verwendung einer spezifischen MID, einschließlich der Anteile an

Studie	Operationalisierung
	Patienten mit dauerhafter Verschlechterung, des Anteils zensierter Patienten, der medianen Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und des Kaplan-Meier-Plots. Neben der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ohne Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignissen wird ergänzend auch eine Auswertung unter Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignissen dargestellt. Datenschnitte Die Analysen zur Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 werden zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023 dargestellt. Imputation Bei der Ermittlung des Skalen-Scores wurde mit fehlenden Werten entsprechend den Angaben im Handbuch zum EORTC QLQ-MY20 [44] umgegangen. Der EORTC QLQ-MY20 wurde als ausgefüllt betrachtet, wenn mindestens die Hälfte aller Fragen beantwortet wurden. Skalen, für die weniger als die Hälfte der Items beantwortet worden waren, wurden entsprechend den Vorgaben des EORTC QLQ-MY20-Handbuchs als fehlende Antworten gezählt. EORTC QLQ-MY20: Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Multiple Myeloma module 20; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: least-squares; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; PRO: Patient-reported Outcomes; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TTDD: Time to Definitive Deterioration

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LINKER-MM1	—*	nein	nein	ja	ja	—*
*) Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: Intention to Treat						

Bei der zulassungsbegründenden Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Aufgrund dieses Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Effekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse für den Endpunkt myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 aus der Studie LINKER-MM1

Auswertungen zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Rücklaufquoten EORTC QLQ-MY20 nach Erhebungszeitpunkt

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung	Rücklaufquoten EORTC QLQ- MY20 n (%)	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung	Rücklaufquoten EORTC QLQ- MY20 n (%)
Baseline	105	99 (94,3)	117	109 (93,2)
Woche 4	99	81 (81,8)	111	91 (82,0)
Woche 8	79	72 (91,1)	88	78 (88,6)
Woche 12	69	65 (94,2)	78	71 (91,0)
Woche 16	65	55 (84,6)	74	62 (83,8)
Woche 20	63	54 (85,7)	71	59 (83,1)
Woche 24	63	58 (92,1)	71	65 (91,5)
Woche 28	62	57 (91,9)	69	63 (91,3)
Woche 32	60	53 (88,3)	67	58 (86,6)
Woche 36	59	56 (94,9)	66	60 (90,9)
Woche 40	59	49 (83,1)	66	54 (81,8)
Woche 44	58	46 (79,3)	65	53 (81,5)
Woche 48	52	33 (63,5)	59	39 (66,1)
Woche 52	38	22 (57,9)	44	28 (63,6)
Woche 56	28	15 (53,6)	34	20 (58,8)
Woche 60	24	12 (50,0)	30	17 (56,7)
Woche 64	19	8 (42,1)	25	14 (56,0)
Woche 68	13	7 (53,8)	19	13 (68,4)
Woche 72	9	5 (55,6)	15	10 (66,7)
Woche 76	6	4 (66,7)	12	10 (83,3)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung	Rücklaufquoten EORTC QLQ- MY20 n (%)	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung	Rücklaufquoten EORTC QLQ- MY20 n (%)
Woche 80	2	0	8	5 (62,5)
Woche 84	0	0	6	6 (100,0)
Woche 88	0	0	6	5 (83,3)
Woche 92	0	0	6	5 (83,3)
Woche 96	0	0	6	6 (100,0)
Woche 100	0	0	6	5 (83,3)
Woche 104	0	0	6	6 (100,0)
Woche 108	0	0	5	2 (40,0)
Woche 112	0	0	5	3 (60,0)
Woche 116	0	0	5	2 (40,0)
Woche 120	0	0	4	3 (75,0)
Woche 124	0	0	4	2 (50,0)
Woche 128	0	0	2	1 (50,0)
Woche 132	0	0	2	0
Woche 136	0	0	2	0
Woche 140	0	0	2	0
Woche 144	0	0	2	0
Woche 148	0	0	2	0
Woche 152	0	0	0	0
Woche 156	0	0	0	0
Woche 160	0	0	0	0
Woche 164	0	0	0	0
Ende der Behandlungsphase/ vorzeitiger Behandlungsabbruch	65	15 (23,1)	74	20 (27,0)
Sicherheits <i>Follow-Up</i> W8	49	0	53	0
Sicherheits <i>Follow-Up</i> W12	50	1 (2,0)	54	1 (1,9)
Q8W post Sicherheits <i>Follow-Up</i>	50	1 (2,0)	55	2 (3,6)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung	Rücklaufquoten EORTC QLQ- MY20 n (%)	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung	Rücklaufquoten EORTC QLQ- MY20 n (%)
Q8W post Sicherheits Follow-Up 2	49	0	54	1 (1,9)
Q8W post Sicherheits Follow-Up 3	49	0	54	1 (1,9)
Q8W post Sicherheits Follow-Up 4	49	0	54	1 (1,9)
Q8W post Sicherheits Follow-Up 5	49	0	54	1 (1,9)
Q8W post Sicherheits Follow-Up 6	49	0	54	1 (1,9)
Q8W post Sicherheits Follow-Up 7	49	0	54	1 (1,9)
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; PRO-Analysis Set (basierend auf der FAS-Population) ^{a)} Die Rücklaufquoten wurden berechnet, indem die Anzahl der Patienten, die die Mindestvoraussetzungen für eine Auswertung erfüllten, durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter EORTC QLQ-MY20-Erhebung geteilt wurde. Als Mindestvoraussetzung galt, dass bei mindestens einer Skala verwertbare (d. h. nicht fehlende) Werte vorlagen. EORTC QLQ-MY20: Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Multiple Myeloma module 20; FAS: Full Analysis Set; PRO: Patient-reported Outcomes; Q8W: Achtwöchentlich; W: Woche				

Phase 2, Kohorte 2

Zu Baseline lag für 99 der 105 Patienten (94,3 %) in Phase 2, Kohorte 2 ein ausgefüllter EORTC QLQ-MY20-Fragebogen vor. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 44 über 70 %. Zu Woche 60, dem letzten Erhebungszeitpunkt mit nicht-fehlenden Werten für mehr als 10 Patienten, betrug die Rücklaufquote 50,0 %.

Alle 200-mg-Patienten

Für alle 200-mg-Patienten lag die Rücklaufquote zu Baseline bei 93,2 %. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 44 über 70 %. Zu Woche 76, dem letzten Erhebungszeitpunkt mit nicht-fehlenden Werten für ≥ 10 Patienten, betrug die Rücklaufquote 83,3 %.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Veränderung der myelomspezifischen Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 (MMRM)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Krankheitssymptome (Gesamtscore)^a		
n ^b	90	100
Baseline MW (SD)	29,91 (21,93)	30,37 (21,64)
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95-%-KI] ^c	-5,77 (1,46) [-8,67; -2,87]	-6,25 (1,45) [-9,13; -3,36]
Nebenwirkungen der Behandlung (Gesamtscore)^a		
n ^b	90	100
Baseline MW (SD)	17,40 (13,90)	17,52 (13,57)
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95-%-KI] ^c	-3,20 (0,92) [-5,04; -1,37]	-4,04 (0,79) [-5,61; -2,48]
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; PRO-Analysis Set (basierend auf der FAS-Population) ^a) Für den Gesamtscore wurden die (bereits pro Erhebungszeitraum über die Patienten gemittelten) Skalen-Score-Mittelwerte über alle Erhebungszeitpunkte hinweg gemittelt für die nicht-fehlende Daten von ≥ 10 Patienten vorlagen. ^b) Anzahl der Patienten in der Analyse, für die ein Wert zu Baseline und ein Wert zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt, der in das MMRM-Modell einging, vorlag. ^c) Die Schätzungen basieren auf einem MMRM. Die abhängige Variable für das MMRM-Modell ist die Veränderung der Skalen-Werte im Vergleich zum Baselinewert. Die Prädiktoren sind die Skalen-Werte zu Baseline, der Erhebungszeitpunkt sowie die Interaktion zwischen dem Skalen-Wert zu Baseline und dem Erhebungszeitpunkt. EORTC QLQ-MY20: Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Multiple Myeloma module 20; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; PRO: Patient-reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler		

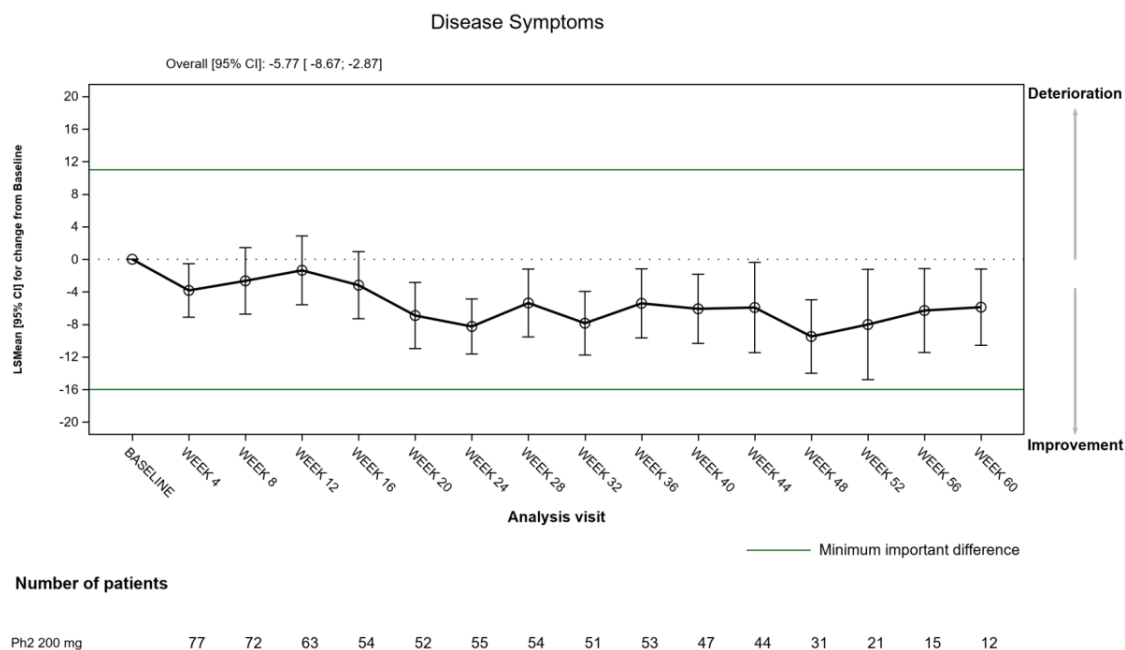


Abbildung 4-58: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Krankheitssymptome

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2

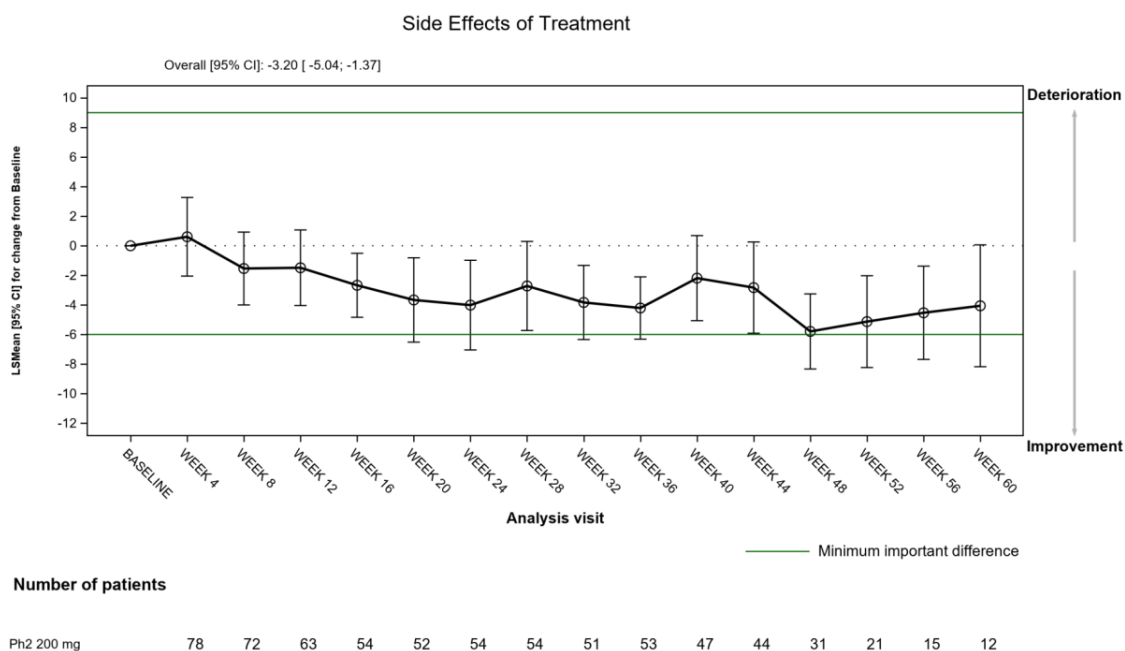


Abbildung 4-59: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Nebenwirkungen der Behandlung

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2

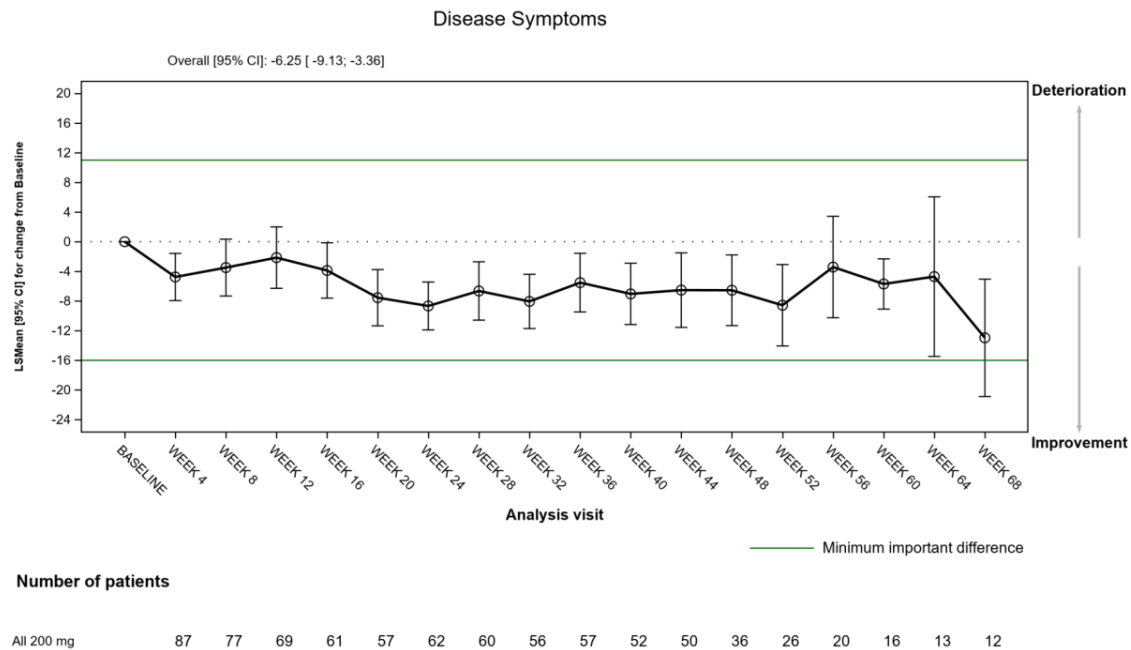


Abbildung 4-60: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Krankheitssymptome

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

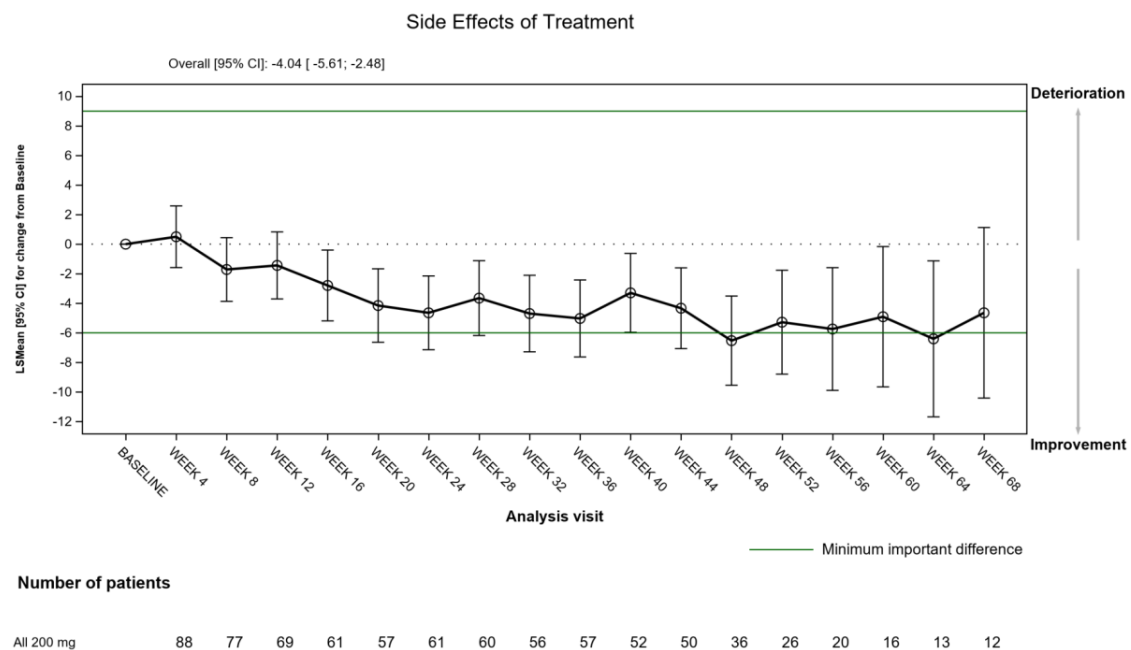


Abbildung 4-61: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Nebenwirkungen der Behandlung

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Phase 2, Kohorte 2

Die geschätzte mittlere Veränderung der Skalen-Scores von Baseline bis Woche 60 zeigte, dass sowohl für die Skala Krankheitssymptome als auch für die Skala Nebenwirkungen der Behandlung die klinisch bedeutsamen Schwellenwerte für eine Verbesserung von -16 Punkten bzw. -6 Punkten nicht erreicht wurden, obwohl die geschätzte LS-MW von Baseline für beide Skalen insgesamt eine nominelle statistisch signifikante Verbesserung zeigten (geschätzter LS-MW betrug -5,77 Punkte (SE: 1,46 Punkte, 95%-KI: [-8,67 Punkte; -2,87 Punkte] für Krankheitssymptome und -3,20 Punkte (SE: 0,92 Punkte), 95%-KI: [-5,04 Punkte; -1,37 Punkte] für Nebenwirkungen der Behandlung).

Bei Betrachtung der Veränderung gegenüber Baseline zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten für die Skalen Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung zeigte sich eine Stabilisierung zu früheren Erhebungszeitpunkten, gefolgt von einer allmählichen Verbesserung über den betrachteten Zeitraum von 60 Wochen, die von Woche 20 bis Woche 60 für die Skala Krankheitssymptome und von Woche 16 bis Woche 56 (mit Ausnahme von Woche 28, Woche 40 und Woche 44) für die Skala Nebenwirkungen der Behandlung statistisch signifikant war. Allerdings wurden die MIDs für eine Verbesserung von -16 Punkten für die Skala Krankheitssymptome und -6 Punkten für die Skala Nebenwirkungen der Behandlung zu keinem Zeitpunkt erreicht (siehe Anhang 4-G).

In den zusätzlich durchgeführten Responderanalysen lag der kombinierte Anteil an Patienten mit entweder verbesserter oder stabiler myelomspezifischer Symptomatik zu allen Erhebungszeitpunkten in beiden Symptomskalen höher als der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung (siehe Anhang 4-G).

Alle 200-mg-Patienten

Die geschätzte mittlere Veränderung der Skalen-Scores von Baseline bis Woche 68 zeigte, dass sowohl für die Skala Krankheitssymptome als auch für die Skala Nebenwirkungen der Behandlung die klinisch bedeutsamen Schwellenwerte für eine Verbesserung von -16 Punkten bzw. -6 Punkten nicht erreicht wurden, obwohl die geschätzte LS-MW von Baseline für beide Skalen insgesamt eine nominelle statistisch signifikante Verbesserung zeigten (geschätzter LS-MW betrug -6,25 Punkte (SE: 1,45 Punkte, 95%-KI: [-9,13 Punkte; -3,36 Punkte] für Krankheitssymptome und -4,04 Punkte (SE: 0,79 Punkte), 95%-KI: [-5,61 Punkte; -2,48 Punkte] für Nebenwirkungen der Behandlung).

Bei Betrachtung der Veränderung gegenüber Baseline zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten zeigte sich in der Skala Krankheitssymptome ab Woche 16 (mit Ausnahme der Wochen 56 und 64) eine nominell statistisch signifikante Verbesserung. Die MID wurde jedoch zu keinem der Erhebungszeitpunkte erreicht. In der Skala Nebenwirkungen der Behandlung wurde ab Woche 16 zu allen Erhebungszeitpunkten eine nominelle statistisch signifikante Verbesserung beobachtet. Der klinisch relevante Schwellenwert für eine Verbesserung von -6 Punkten wurde in Woche 48 erreicht (LS-MW [95%-KI]: -6,53 Punkte [-9,55 Punkte; -3,51 Punkte]) sowie in Woche 64 (siehe Anhang 4-G).

Das Ergebnis der Responderanalysen – unter Berücksichtigung der aufeinanderfolgenden Erhebungszeitpunkte an denen mindestens 10 Patienten mit einem Baselinewert und nicht fehlenden Daten für den spezifischen Erhebungszeitpunkt in die Analyse eingingen – war der Prozentsatz der Patienten, die eine klinisch bedeutsame Verbesserung oder Stabilität in den Skalen Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung zeigten, höher als der Prozentsatz der Patienten, die bis Woche 68 eine Verschlechterung berichteten. In der Skala Krankheitssymptome blieben 82,6 % der Patienten in Woche 12 stabil oder verbesserten sich, 87,1 % in Woche 24 und 88,4 % in Woche 52. Ähnliche Prozentsätze wurden für die Skala Nebenwirkungen der Behandlung festgestellt: 86,9 % in Woche 12, 91,8 % in Woche 24 und 88,5 % in Woche 52 (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der myelomspezifischen Symptomatik

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
Dauerhafte Verschlechterung der myelomspezifischen Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 ^a				
	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis
Krankheitssymptome				
Ereignisrate, n (%)	15 (14,3)	21 (20,0)	16 (13,7)	23 (19,7)
Zensiert, n (%)	90 (85,7)	84 (80,0)	101 (86,3)	94 (80,3)
Kein Wert zu Baseline	6 (5,7)	6 (5,7)	8 (6,8)	8 (6,8)
Kein Wert nach Baseline	9 (8,6)	9 (8,6)	9 (7,7)	9 (7,7)
Keine Verschlechterung möglich	0	0	0	0
Keine dauerhafte Verschlechterung	75 (71,4)	69 (65,7)	84 (71,8)	77 (65,8)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95%-KI] ^b	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]
Nebenwirkungen der Behandlung				
Ereignisrate, n (%)	8 (7,6)	15 (14,3)	9 (7,7)	17 (14,5)
Zensiert, n (%)	97 (92,4)	90 (85,7)	108 (92,3)	100 (85,5)
Kein Wert zu Baseline	6 (5,7)	6 (5,7)	8 (6,8)	8 (6,8)
Kein Wert nach Baseline	9 (8,6)	9 (8,6)	9 (7,7)	9 (7,7)
Keine Verschlechterung möglich	0	0	0	0
Keine dauerhafte Verschlechterung	82 (78,1)	75 (71,4)	91 (77,8)	83 (70,9)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
Dauerhafte Verschlechterung der myelomspezifischen Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 ^a				
	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95-%-KI] ^b	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; PRO-Analysis Set (basierend auf der FAS-Population)				
a) Als dauerhafte Verschlechterung der myelomspezifischen Symptomatik zu einem Erhebungszeitpunkt wurde für die Skala Krankheitssymptome eine Änderung des Skalen-Scores gegenüber dem Baselinewert um mindestens 11 Punkte zu diesem Erhebungszeitraum gewertet, wenn eine solche Verschlechterung auch zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten beobachtet wurde oder es sich um die letzte verfügbare Erhebung des Patienten handelte. Für die Skala Nebenwirkungen der Behandlung wurde eine Änderung des Skalen-Scores gegenüber dem Baselinewert um mindestens 9 Punkte als dauerhafte Verschlechterung zu diesem Erhebungszeitraum gewertet, wenn eine solche Verschlechterung auch zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten beobachtet wurde oder es sich um die letzte verfügbare Erhebung des Patienten handelte.				
b) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode.				
EORTC QLQ-MY20: Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Multiple Myeloma module 20; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; NR: not reached; PRO: Patient-reported Outcomes				

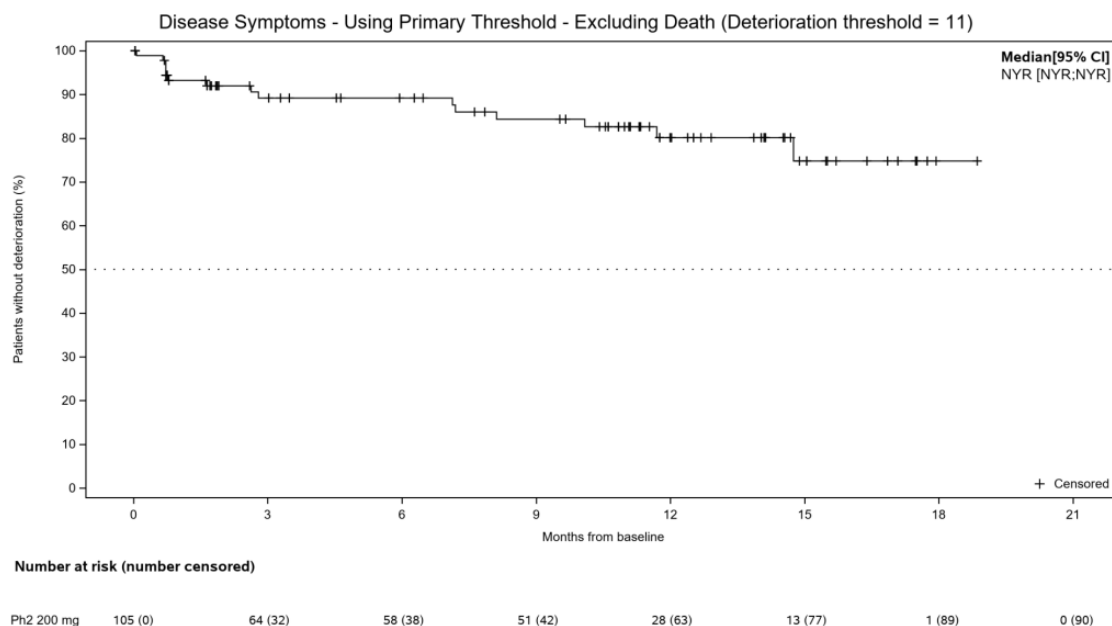


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Krankheitssymptome für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2

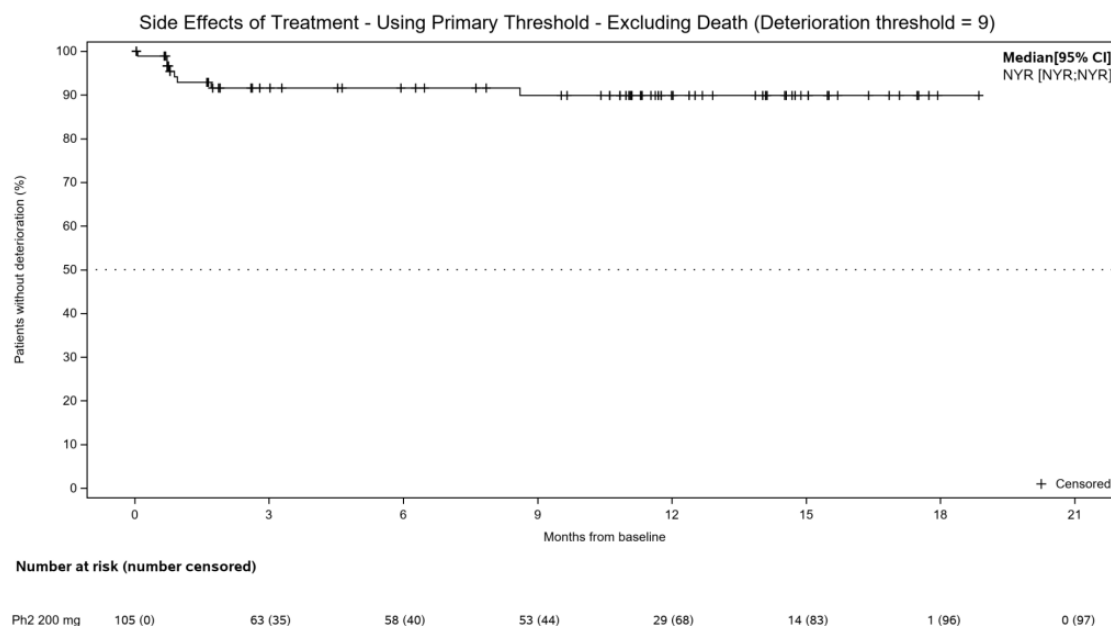


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Nebenwirkungen der Behandlung für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2

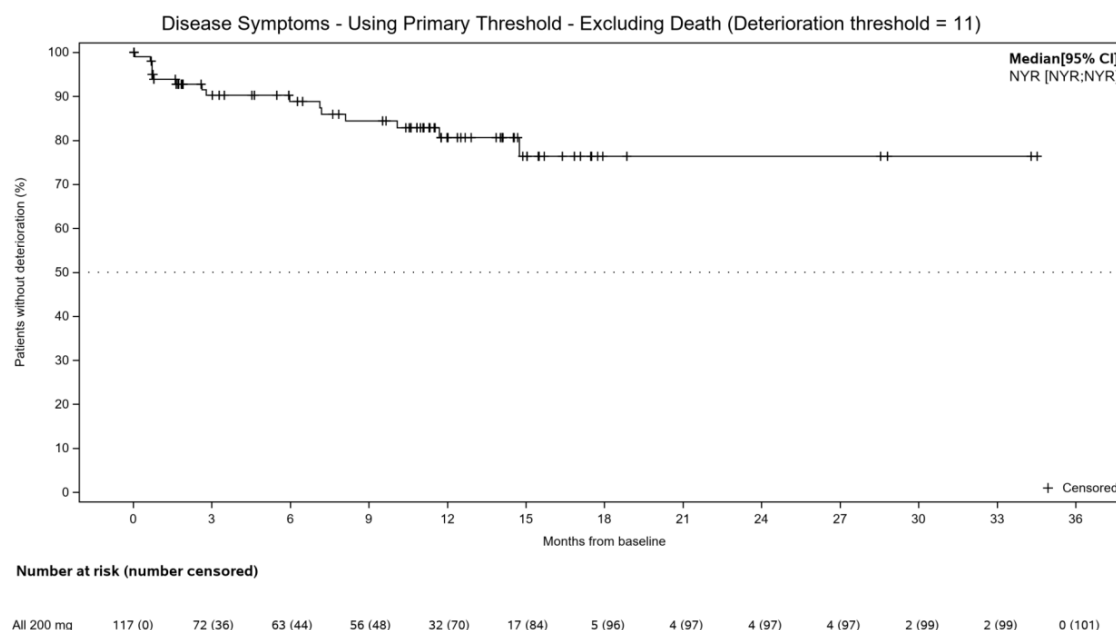


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Krankheitssymptome für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached

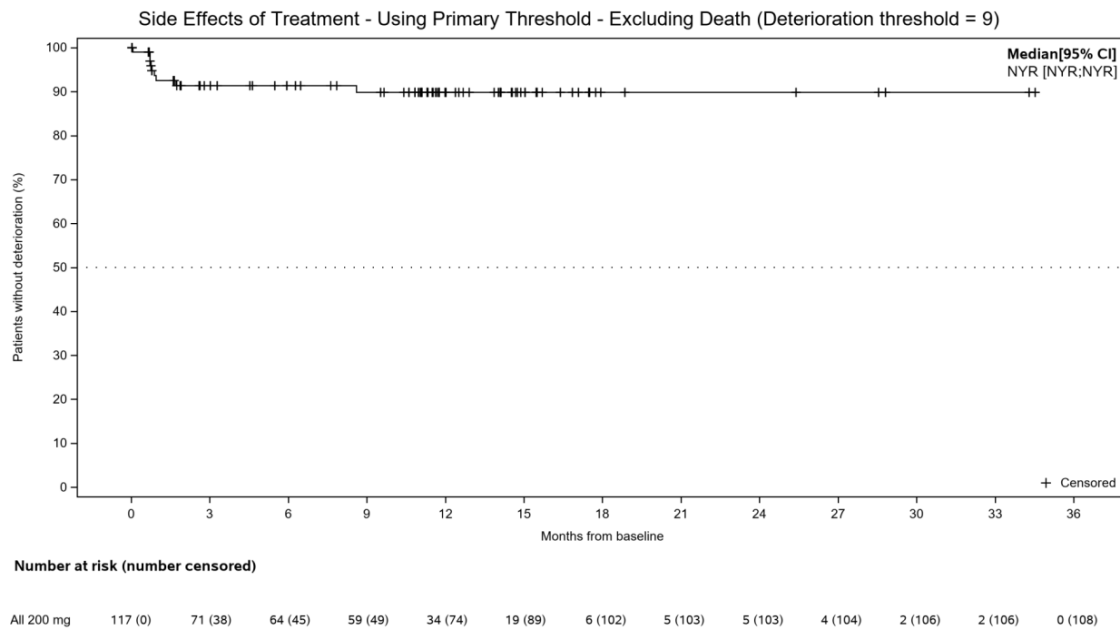


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Nebenwirkungen der Behandlung für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached

Phase 2, Kohorte 2

Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der myelomspezifischen Symptomatik in den Skalen Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung wurde auf Basis des gesamten FAS der Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 ausgewertet. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung wurde in beiden Skalen nicht erreicht – unabhängig davon, ob Todesfälle als Ereignis gewertet wurden oder nicht.

Alle 200-mg-Patienten

Für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1 wurde unabhängig davon, ob Todesfälle als Ereignis berücksichtigt wurden oder nicht, die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in den Skalen Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung nicht erreicht.

Fazit zur myelomspezifischen Symptomatik

Die MMRM-Analyse der Veränderung der Gesamtscores in den Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20 zeigte, dass die myelomspezifische Symptomatik bei einem Großteil, der mit Linvoseltamab behandelten Patienten, im Verlauf der Behandlung mindestens stabil blieb oder sich tendenziell gar leicht verbesserte.

Diese Beständigkeit der myelomspezifischen Symptomatik wurde auch durch Responderanalysen sowie die Analyse zur beobachteten Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gestützt, deren Median zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht war.

4.3.2.3.3.1.8 Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-97: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LINKER-MM1	In der Studie LINKER-MM1 wurde die Lebensqualität anhand der folgenden Funktionsskalen sowie der Skala globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität des patientenberichteten EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2.2): • Körperliche Funktion (5 Items) • Rollenfunktion (2 Items) • Emotionale Funktion (4 Items) • Kognitive Funktion (2 Items) • Soziale Funktion (2 Items) • Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität (GHS/QoL, 2 Items) Der Score für jede Skala wurde mittels linearer Transformation der Rohwerte auf einen Wert zwischen 0 und 100 berechnet. Höhere Werte in den Scores der Funktionsskalen und des GHS/QoL weisen auf eine bessere Lebensqualität hin. Fehlende Daten wurden entsprechend den Vorgaben der Entwickler unter Verwendung des EORTC QLQ-C30-Scoring-Manuals behandelt [78]. Der EORTC QLQ-C30 wurde als ausgefüllt betrachtet, wenn mindestens die Hälfte aller Fragen beantwortet wurden. Skalen, für die weniger als die Hälfte der Items beantwortet worden waren, wurden entsprechend den Vorgaben des EORTC QLQ-C30-Handbuchs als fehlende Antworten gezählt. Die Erhebung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 war zu folgenden Zeitpunkten vorgesehen: Während der Screening-Phase zu Baseline, an Tag 1 der Woche 1, Woche 4, Woche 8, Woche 12 und Woche 16 und anschließend alle 4 Wochen. Zudem war die Erhebung während des <i>Follow-Up</i> vorgesehen: 30 Tage sowie 8 und 12 Wochen nach der letzten Dosis Linvoseltamab und anschließend alle 8 Wochen. Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation, jeglichen anderen Untersuchungen oder Gesprächen über den Gesundheitszustand des Patienten. Als MID zur Ermittlung einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung der Scores in den Skalen des EORTC QLQ-C30 war ein Wert von ± 10 Punkten definiert (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2), d. h. die Lebensqualität wurde als verbessert/stabil/verschlechtert gewertet, falls eine Veränderung um ≤ -10 Punkte / zwischen -10 und +10 Punkten / um $\geq +10$ Punkte vorlag. Zur Auswertung der longitudinalen Veränderung des Skalen-Scores von Baseline war gemäß SAP eine MMRM-Analyse vorgesehen, unter der Annahme, dass die Verteilung fehlender Werte zufällig ist („missing at random“). Die Analyse basierte auf den beobachteten Daten, d. h. den zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erfassten Daten ohne Fortschreibung von Werten vorheriger Erhebungszeitpunkte. Eingeschlossen wurden Daten für geplante Erhebungszeitpunkte (Visiten), an denen sich der Patient noch unter Behandlung mit Linvoseltamab befand. Daten zu außerplanmäßigen Zeitpunkten/Visiten und Daten nach Beendigung der Behandlung mit Linvoseltamab wurden nicht berücksichtigt. Um eine adäquate Schätzung des statistischen Modells sicherzustellen, wurden nur Erhebungszeitpunkte bis zu derjenigen Visite berücksichtigt, an der erstmalig für weniger als 10 Patienten nicht-fehlende Daten vorlagen. Die Reaktionsvariable im Modell war die Veränderung der Skalen-Scores vom Baselinewert zu jedem Erhebungszeitpunkt. Das Modell umfasste den Zeitpunkt als kategorialen Faktor mit festen Effekten, den Baselinewert der Skalen-Scores als Variable mit festen Effekten und die Interaktion Baseline*Zeit. Neben der Schätzung der mittleren Veränderung vom Baselinewert zu jedem Erhebungszeitpunkt (LS-Mittelwert) wurde aus dem Modell auch ein adjustierter Gesamtschätzwert für die über alle

Studie	Operationalisierung
	Erhebungszeitpunkte gemittelte Veränderung ermittelt, unter gleicher Gewichtung aller Zeitpunkte. Zudem erfolgte die Auswertung anhand von deskriptiven Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einem verbesserten, stabilen oder verschlechterten Skalen-Score zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Es wurden ausschließlich Patienten in der Analyse berücksichtigt, für die ein Wert zu Baseline und zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt vorlag. Die Responderanalysen wurden ergänzend im Anhang berichtet. Darüber hinaus wurde die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (TTDD) der Lebensqualität erhoben. Diese war definiert als Zeit vom Behandlungsbeginn mit Linvoseltamab (Verabreichung der ersten Dosis) bis zu dem Zeitpunkt, an dem eine Verschlechterung der Skalen-Scores des EORTC QLQ-C30 gegenüber dem Baselinewert um mindestens 10 Punkte vorlag (d. h. eine Veränderung um ≤ -10 Punkte), wenn auch zu allen verfügbaren nachfolgenden Erhebungszeitpunkten eine entsprechende Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn zu allen nachfolgenden Erhebungszeitpunkten keine nicht-fehlenden Daten verfügbar waren. Die TTDD wird mittels Kaplan-Meier Methode ausgewertet und berücksichtigt alle Erhebungszeitpunkte während der Behandlungsphase und des <i>Follow-Up</i>. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine dauerhafte Verschlechterung erlitten hatten und für die ein nicht-fehlender Baselinewert vorlag, wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Baselinewert oder ohne nicht-fehlende Werte nach Baseline sowie Patienten, für die keine dauerhafte Verschlechterung möglich war (z. B. im Falle eines Baselinewerts unterhalb der Relevanzschwelle von 10 Punkten), wurden zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zensiert. Todesfälle wurden nicht als dauerhafte Verschlechterung der Symptomatik gewertet. Ergänzend wird jedoch auch eine Analyse unter Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignis dargestellt. Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Auswertungen zur Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wurden auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt. Dabei wurden nur Patienten berücksichtigt, für die ein Wert zu Baseline und zu mindestens einem weiteren Erhebungszeitpunkt nach Baseline vorlag (PRO Analysis Set) (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Dargestellte Analysen Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt einzeln für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 sowie kombiniert für alle Patienten, die in der Studie LINKER-MM1 mit 200 mg Linvoseltamab behandelt wurden (Phase 1, Kohorte 7 + Phase 2, Kohorte 2). • Veränderung der Lebensqualität: ○ Mittlere Veränderung der Funktionsskalen-Scores von Baseline anhand einer MMRM-Analyse: Dargestellt wurden die Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, der Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) von Baseline sowie die mittlere Veränderung der Skalen-Scores über alle Erhebungszeiträume hinweg (Gesamtscore LS-MW) mit zugehörigem Standardfehler (SE) und 95%-KI. Zudem wurde eine grafische Auswertung der LS-MW der Veränderung von Baseline für jeden Skalen-Score im zeitlichen Verlauf dargestellt. - Die mittlere Veränderung der Skalen-Scores von Baseline im MMRM zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde in Anhang 4-G dargestellt. ○ Zudem wurden ergänzend Responderanalysen mit dem Anteil der Patienten mit gegenüber dem Baselinewert verbessertem/stabilem/verschlechtertem Skalen-Score je Erhebungszeitpunkt, unter Verwendung einer MID von ± 10 Punkten in Anhang 4-G dargestellt. • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30: Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität unter Verwendung einer MID von 10 Punkten, einschließlich der Anteile an Patienten mit dauerhafter Verschlechterung, des Anteils zensierter Patienten, der medianen Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und des Kaplan-Meier-Plots.

Studie	Operationalisierung
	Neben der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ohne Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignissen wird ergänzend auch eine Auswertung unter Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignissen dargestellt. Datenschnitte Die Analysen zur Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 werden zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023 dargestellt. Imputation Bei der Ermittlung des Skalen-Scores wurde mit fehlenden Werten entsprechend den Angaben im Handbuch zum EORTC QLQ-C30 [78] umgegangen. Der EORTC QLQ-C30 wurde als ausgefüllt betrachtet, wenn mindestens die Hälfte aller Fragen beantwortet wurden. Skalen, für die weniger als die Hälfte der Items beantwortet worden waren, wurden entsprechend den Vorgaben des EORTC QLQ-C30-Handbuchs als fehlende Antworten gezählt. EORTC QLQ-C30: Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; PRO: Patient-reported Outcomes; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TTDD: Time to Definitive Deterioration

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LINKER-MM1	–*	nein	nein	ja	ja	–*
*) Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: Intention to Treat						

Bei der zulassungsbegründenden Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Aufgrund dieses Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Effekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie LINKER-MM1

Auswertungen zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 zum primären Datenschnitt wurden in Tabelle 4-89 dargestellt.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Veränderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (MMRM)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Körperliche Funktion (Gesamtscore)^a		
n ^b	91	103
Baseline MW (SD)	73,04 (22,02)	72,75 (21,23)
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95-%-KI] ^c	2,86 (1,21) [0,45; 5,27]	3,15 (1,13) [0,90; 5,39]
Rollenfunktion (Gesamtscore)^a		
n ^b	91	103
Baseline MW (SD)	68,86 (31,55)	68,12 (31,06)
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95-%-KI] ^c	6,57 (1,47) [3,65; 9,48]	6,49 (1,52) [3,48; 9,50]
Emotionale Funktion (Gesamtscore)^a		
n ^b	90	102
Baseline MW (SD)	81,98 (18,40)	82,05 (18,01)
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95-%-KI] ^c	5,05 (1,13) [2,80; 7,31]	6,74 (0,93) [4,90; 8,58]
Kognitive Funktion (Gesamtscore)^a		
n ^b	90	102
Baseline MW (SD)	82,41 (20,04)	81,70 (19,27)
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95-%-KI] ^c	1,57 (1,21) [-0,83; 3,97]	5,46 (1,02) [3,45; 7,47]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Soziale Funktion (Gesamtscore)^a		
n ^b	90	102
Baseline MW (SD)	70,37 (26,30)	69,44 (26,13)
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95-%-KI] ^c	8,69 (1,72) [5,27; 12,11]	8,65 (1,72) [5,24; 12,07]
Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität (Gesamtscore)^a		
n ^b	90	102
Baseline MW (SD)	63,80 (19,60)	62,91 (19,68)
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95-%-KI] ^c	4,92 (1,23) [2,46; 7,38]	6,09 (1,15) [3,81; 8,37]
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; PRO-Analysis Set (basierend auf der FAS-Population) ^a) Für den Gesamtscore wurden die (bereits pro Erhebungszeitraum über die Patienten gemittelten) Skalen-Score-Mittelwerte über alle Erhebungszeitpunkte hinweg gemittelt für die nicht-fehlende Daten von ≥ 10 Patienten vorlagen. ^b) Anzahl der Patienten in der Analyse, für die ein Wert zu Baseline und ein Wert zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt, der in das MMRM-Model einging, vorlag. ^c) Die Schätzungen basieren auf einem MMRM. Die abhängige Variable für das MMRM-Modell ist die Veränderung der Skalen-Werte im Vergleich zum Baselinewert. Die Prädiktoren sind die Skalen-Werte zu Baseline, der Erhebungszeitpunkt sowie die Interaktion zwischen dem Skalen-Wert zu Baseline und dem Erhebungszeitpunkt. EORTC QLQ-C30: Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; PRO: Patient-reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler		

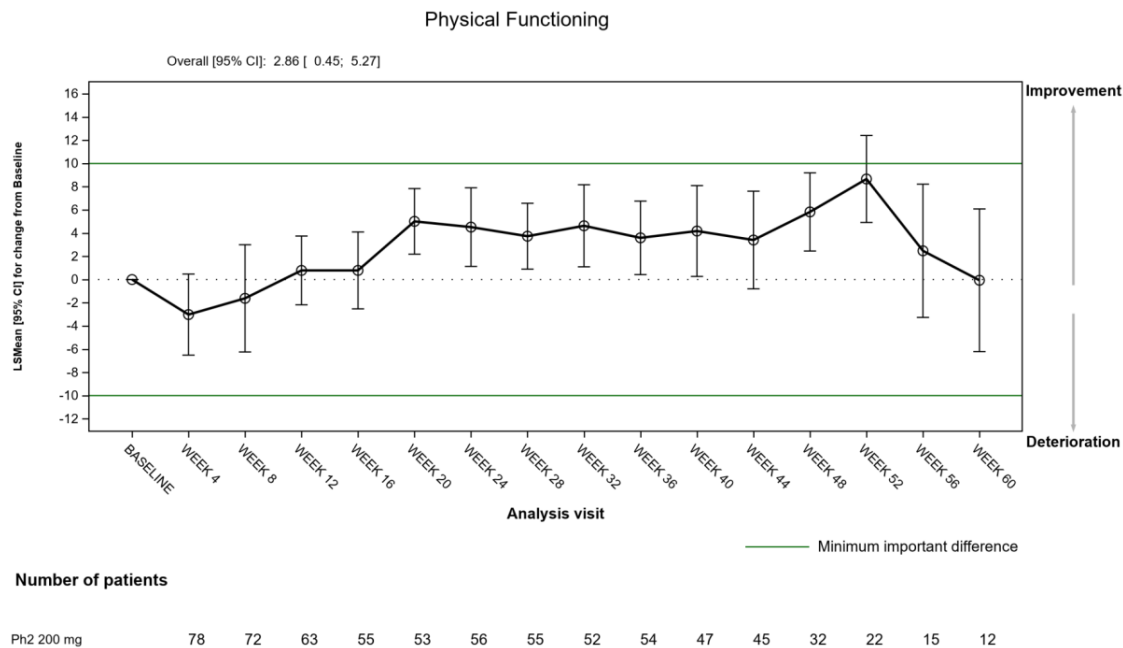


Abbildung 4-66: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Körperliche Funktion

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2

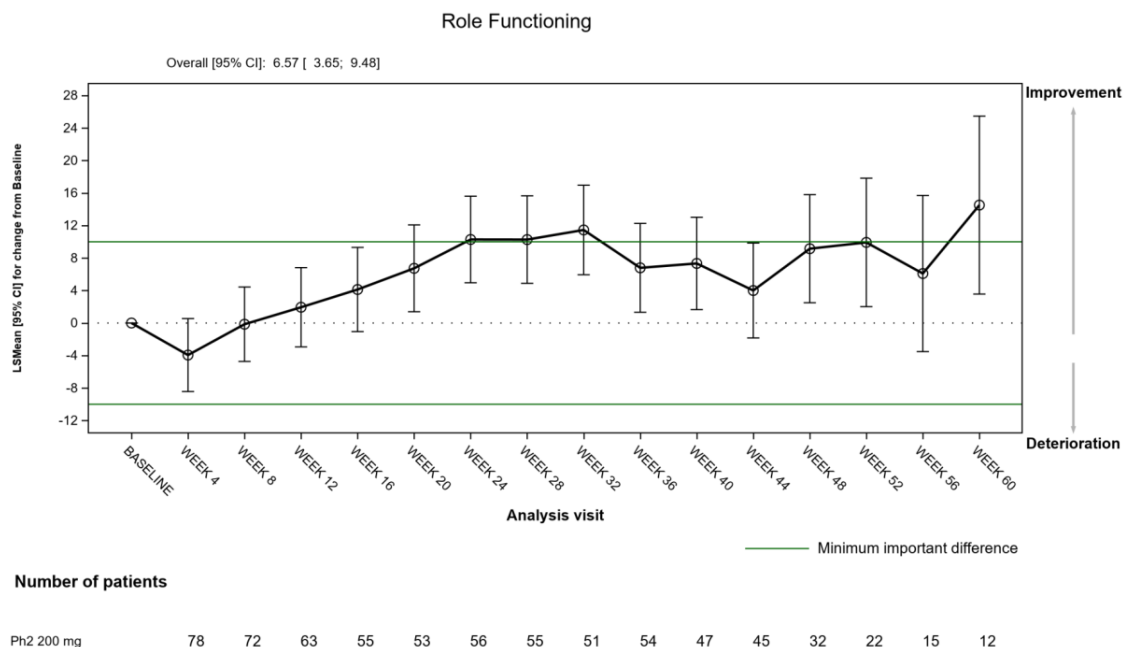


Abbildung 4-67: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Rollenfunktion

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2

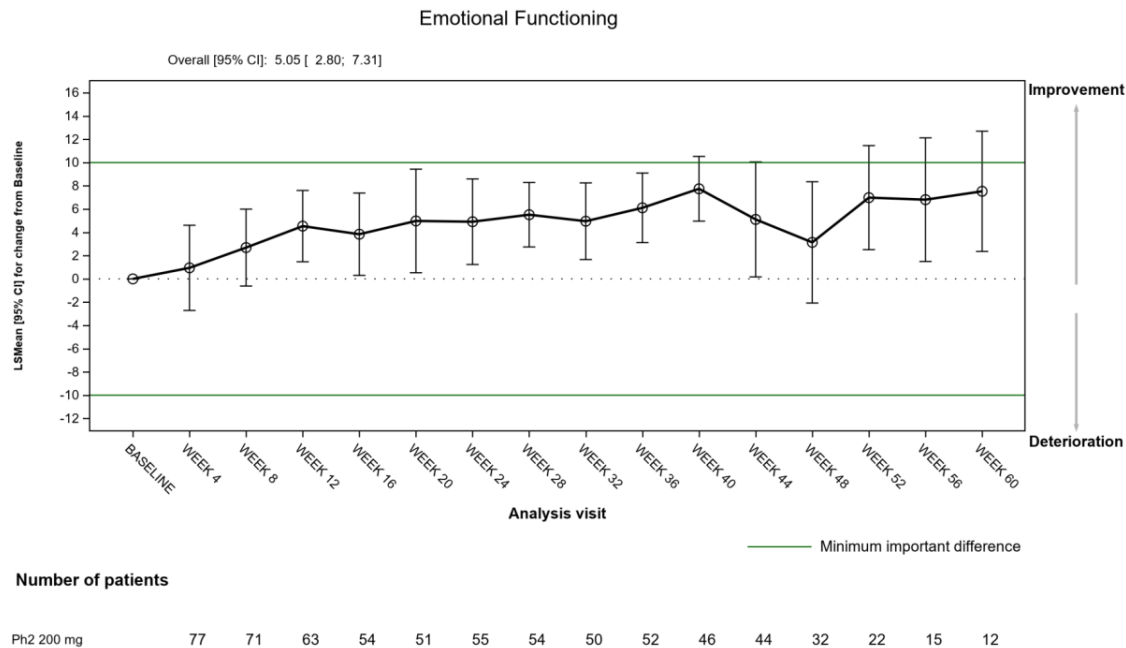


Abbildung 4-68: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Emotionale Funktion

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2

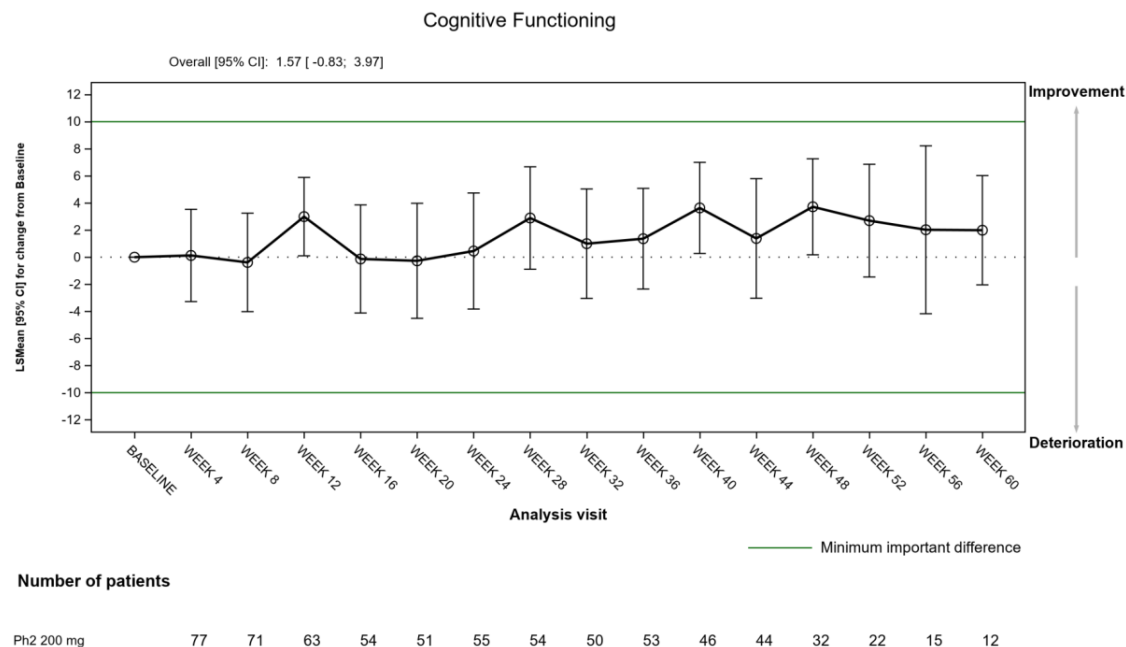


Abbildung 4-69: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Kognitive Funktion

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2

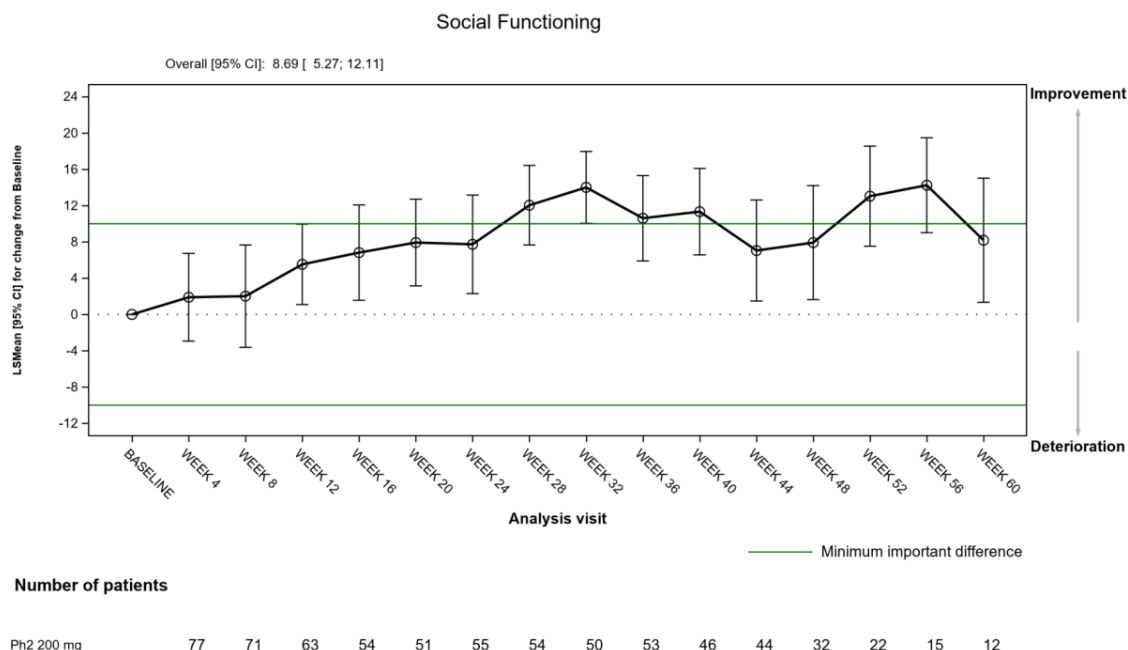


Abbildung 4-70: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Soziale Funktion

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2

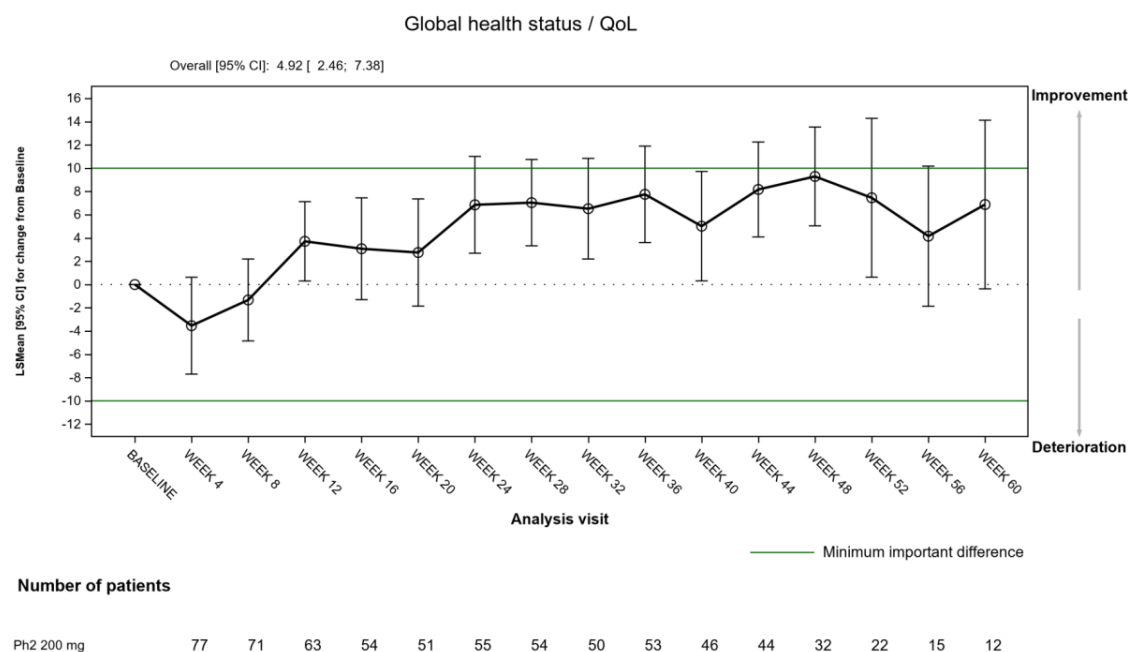


Abbildung 4-71: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2

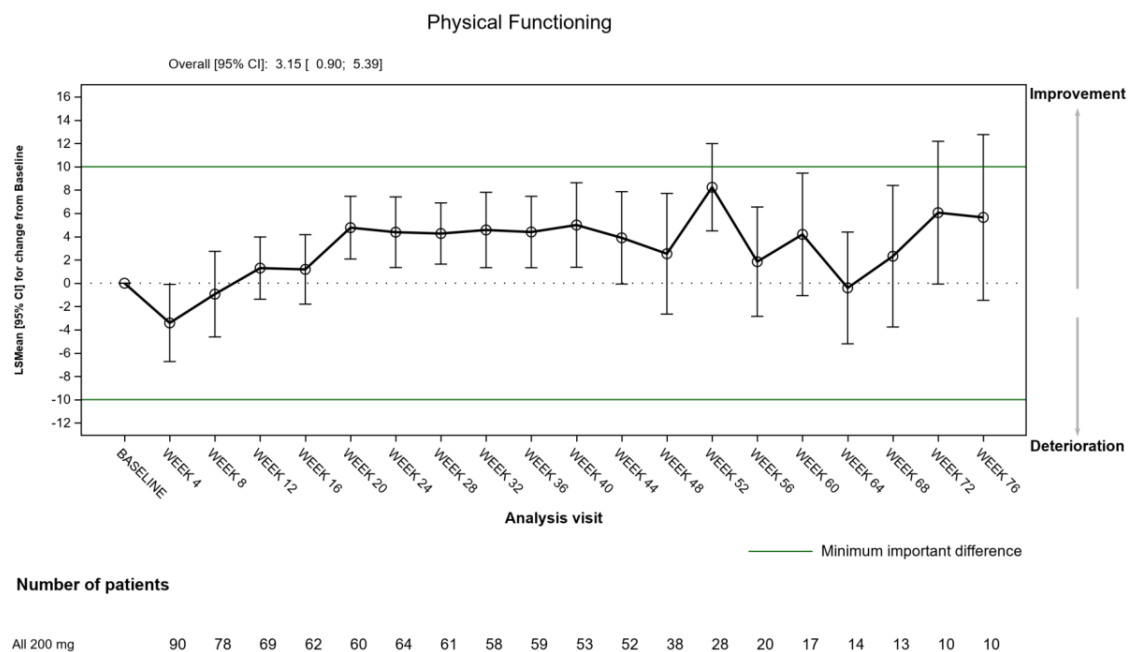


Abbildung 4-72: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Körperliche Funktion

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

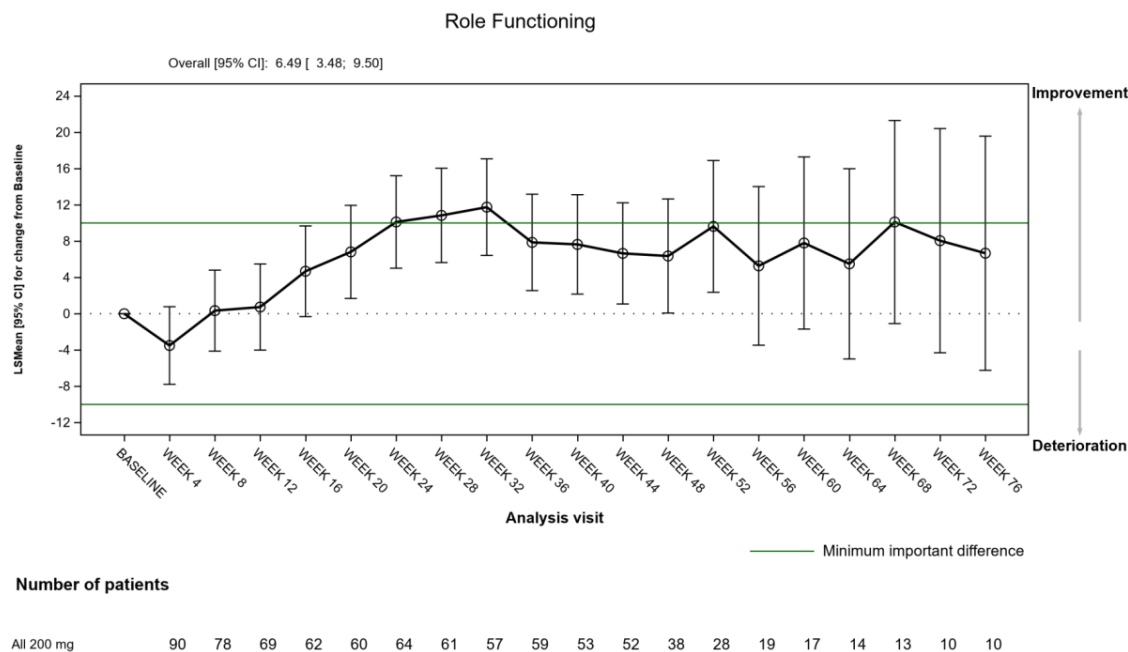


Abbildung 4-73: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Rollenfunktion

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

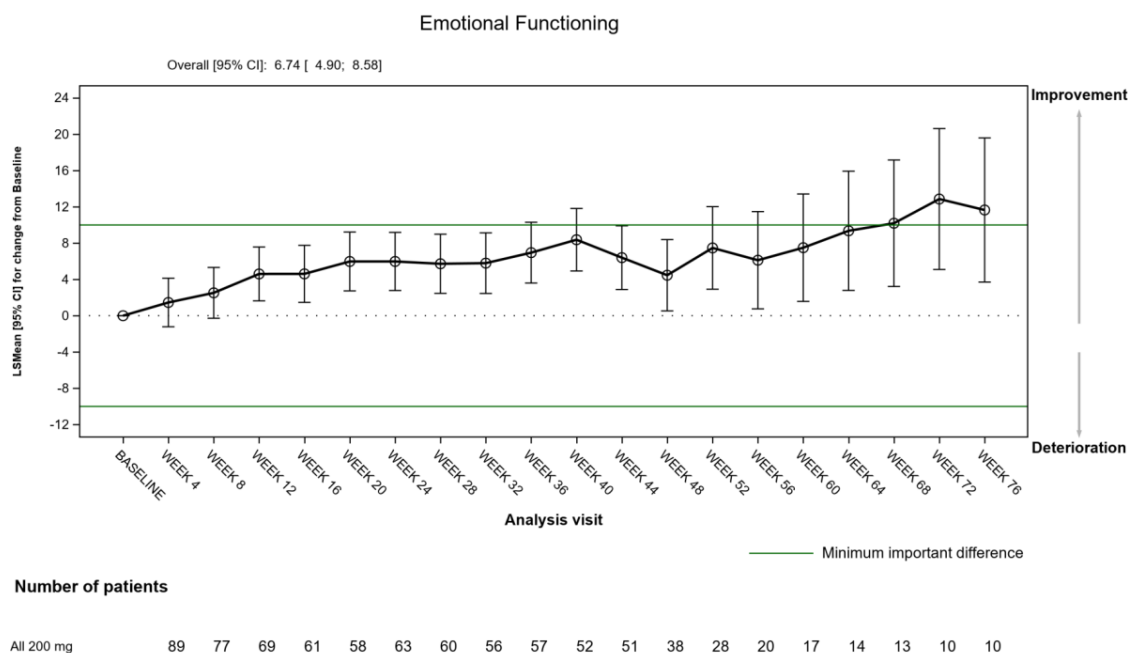


Abbildung 4-74: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Emotionale Funktion

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

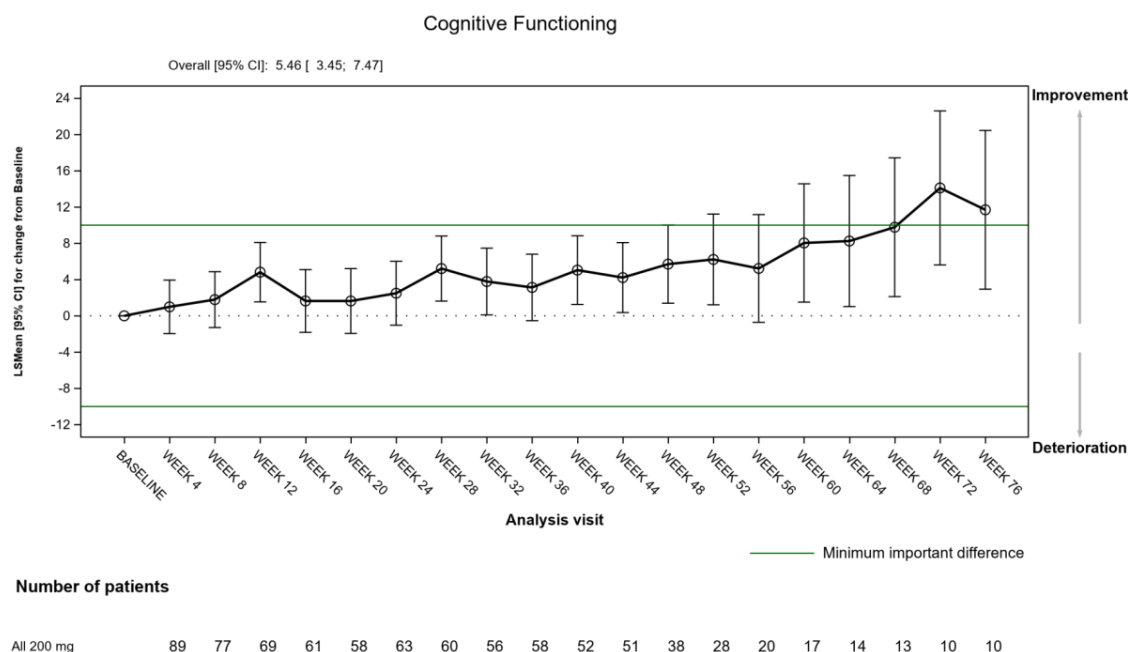


Abbildung 4-75: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Kognitive Funktion

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

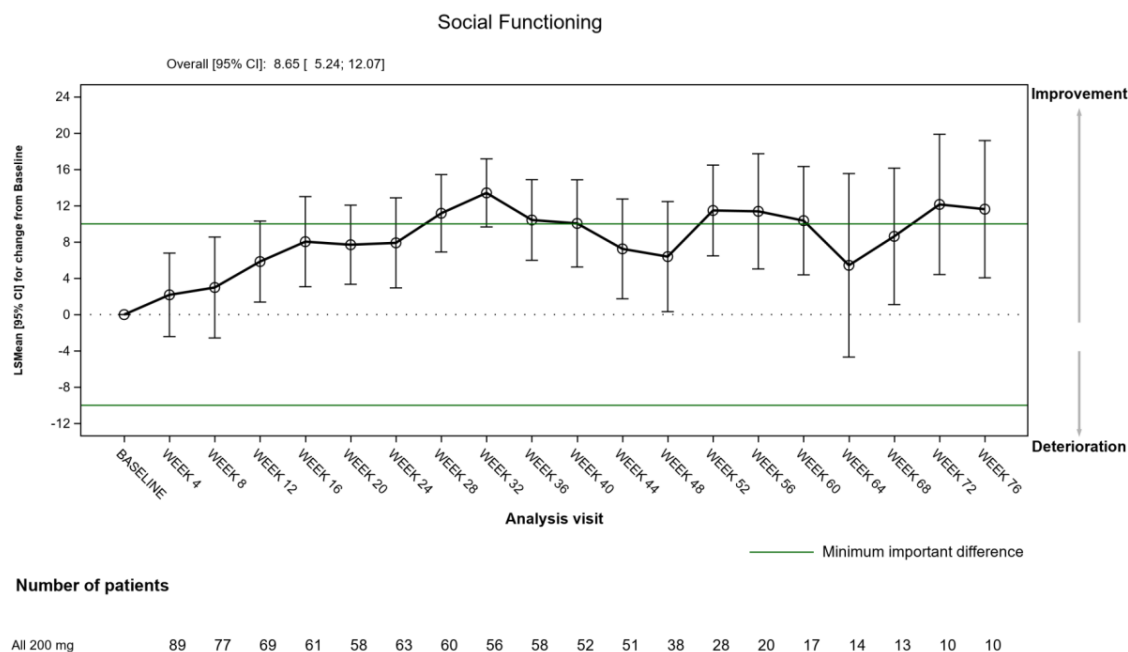


Abbildung 4-76: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Soziale Funktion

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

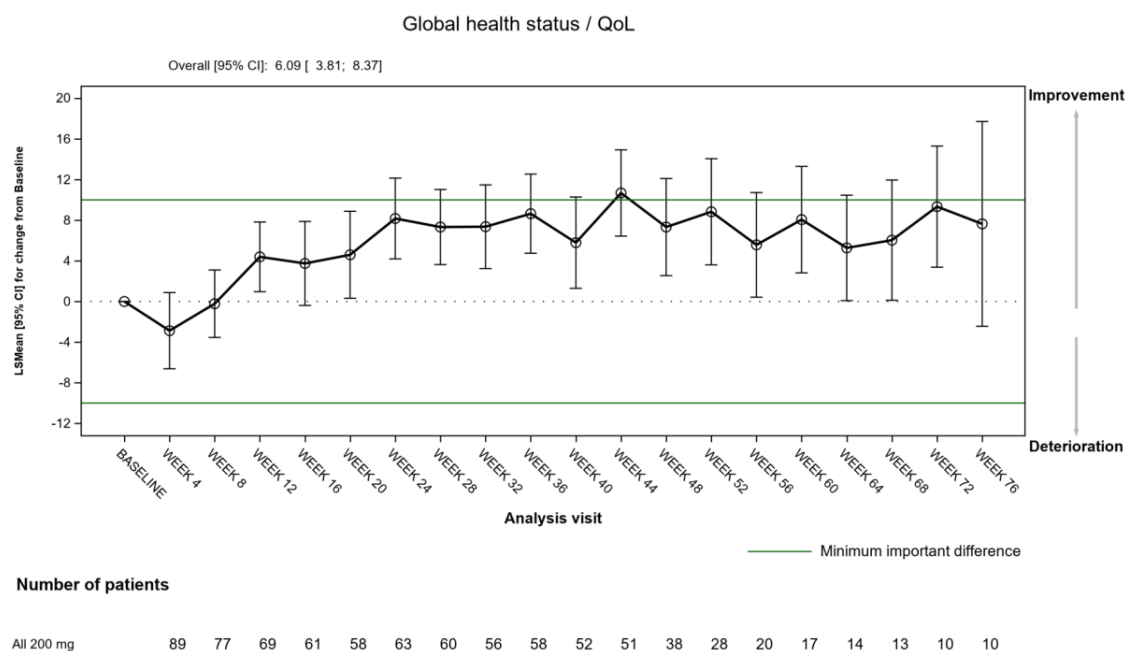


Abbildung 4-77: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Phase 2, Kohorte 2

Die mittlere Veränderung der Gesamtscores von Baseline in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurde mittels eines MMRM ausgewertet, wobei Erhebungszeitpunkte bis Woche 60, als letztem Zeitpunkt mit verfügbaren Skalen-Scores für ≥ 10 Patienten, in die Analyse einbezogen wurden. Die geschätzte mittlere Veränderung der Skalen-Scores von Baseline zeigte für alle Funktionsskalen signifikante Verbesserungen, deren Ausmaß jedoch nicht die für LINKER-MM1 prädefinierte MID von 10 Punkten erreichte.

Bei Betrachtung der Veränderung der Skalen-Scores von Baseline zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten im Beobachtungszeitraum von 60 Wochen zeigte sich für die Skalen-Scores überwiegend eine Verbesserung in den einzelnen Funktionsskalen. In der Skala körperliche Funktion zeigte sich zwischen Woche 12 und 20 eine allmähliche Verbesserung mit nominal statistisch signifikanten Veränderungen ab Woche 12 (ausgenommen Woche 44, 56 und 60). Die in Woche 20 erreichten Verbesserungen blieben im Allgemeinen bis Woche 52 stabil. Der klinisch relevante Schwellenwert für eine Verbesserung von 10 Punkten wurde zu keinem Erhebungszeitpunkt überschritten. Für die Skala Rollenfunktion zeigte sich eine schrittweise Verbesserung bis Woche 24, wobei in diesem Zeitraum auch die MID überschritten wurde (LS-MW (SE) [95 % KI]: 10,28 Punkte (2,71 Punkte) [4,96 Punkte; 15,61 Punkte]). In den Folgewochen blieb das Niveau der Verbesserung stabil, jedoch ab Woche 36 unterhalb der MID. Die Skala emotionale Funktion war über die meisten Erhebungszeitpunkte hinweg nominal statistisch signifikant verbessert, erreichte jedoch zu keinem Zeitpunkt die MID von 10 Punkten, die als klinisch relevant gilt. In der Skala soziale Funktion wurden ab Woche 12 kontinuierlich nominal signifikante Verbesserungen beobachtet. Die MID von 10 Punkten wurde in den Zeiträumen Woche 28 bis 40 sowie erneut zwischen Woche 52 und 56 überschritten, wobei der höchste LS-MW bei 14,24 Punkten (SE: 2,55 Punkte, 95-%-KI: [9,01 Punkte; 19,48 Punkte]) in Woche 56 lag. Der globale Gesundheitszustand und die Skala kognitive Funktion zeigten sich über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg stabil mit einer leichten Tendenz zur Verbesserung (siehe Anhang 4-G).

Dies bestätigte sich auch in einer Responderanalyse, die Patienten gemäß der Veränderung in den Skalen-Scores von Baseline – unter Verwendung der präspezifizierten MID von ± 10 Punkten – in Patienten mit klinisch relevant verbesserter, stabiler oder verschlechterter Lebensqualität einteilte. Zu allen Erhebungszeitpunkten war der kombinierte Anteil an Patienten mit entweder verbesserter oder stabiler Lebensqualität höher als der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung (siehe Anhang 4-G).

Alle-200-mg-Patienten

Die Auswertung der Veränderung der mittleren Skalen-Scores von Baseline für alle 200-mg-Patienten schloss Erhebungszeitpunkte bis Woche 76 ein. Die geschätzte mittlere Veränderung der Skalen-Scores von Baseline zeigte für alle Funktionsskalen signifikante Verbesserungen, deren Ausmaß jedoch nicht die für LINKER-MM1 prädefinierte MID von 10 Punkten erreichte.

Bei Betrachtung der Veränderung der Skalen-Scores von Baseline zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten im Beobachtungszeitraum von 76 Wochen wurde in der Skala körperliche Funktion eine nominelle statistisch signifikante Verbesserung zwischen Woche 20 und Woche 40 beobachtet. Die MID für eine klinisch relevante Verbesserung von 10 Punkten wurde zu keinem Erhebungszeitpunkt erreicht.

In der Skala Rollenfunktion zeigte sich zu mehreren Erhebungszeitpunkten eine nominelle statistisch signifikante Verbesserung. Die MID für eine Verbesserung von 10 Punkten wurde zum ersten Mal in Woche 24 erreicht (LS-MW (SE) [95 % KI]: 10,11 Punkte (2,59 Punkte) [5,01 Punkte; 15,21 Punkte]). Auch in Woche 28, 32 und 68 wurde die MID überschritten. Für die Skala emotionale Funktionen konnte ab Woche 12 eine nominelle statistisch signifikante Verbesserung im Laufe der Zeit festgestellt werden, wobei die MID für eine Verbesserung von 10 Punkten ab Woche 68 erreicht wurde (LS-MW (SE) [95 % KI]: 10,19 Punkte (3,55 Punkte) [3,22 Punkte; 17,16 Punkte]). In der Skala kognitive Funktion wurde die MID von 10 Punkten in Woche 72 und Woche 76 erreicht, wobei mehrere Erhebungszeitpunkte ab Woche 40 nominell statistisch signifikant waren (mit Ausnahme von Woche 56). In der Skala soziale Funktionsfähigkeit wurde von Woche 12 bis Woche 76 (mit Ausnahme von Woche 64) eine nominell statistisch signifikante Verbesserung beobachtet. In dieser Skala wurde die MID für eine klinisch relevante Verbesserung von 10 Punkten an den meisten Erhebungszeitpunkten ab Woche 28 erreicht. Für den globalen Gesundheitszustand wurde eine allmähliche Verbesserung beobachtet, die ab Woche 12 (mit Ausnahme von Woche 16 und Woche 76) statistisch signifikant war. Die MID für eine klinisch relevante Verbesserung von 10 Punkten wurde nur in Woche 44 erreicht (LS-MW (SE) [95 % KI]: 10,68 Punkte (2,12 Punkte) [6,44 Punkte; 14,92 Punkte]) (siehe Anhang 4-G).

In den Responderanalysen überwog zu allen Erhebungszeitpunkten mit verfügbaren Daten von ≥ 10 Patienten der kombinierte Anteil mit stabiler oder gebesserter Lebensqualität gegenüber dem Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
Dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ^a				
	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis
Körperliche Funktion				
Ereignisrate, n (%)	17 (16,2)	24 (22,9)	18 (15,4)	27 (23,1)
Zensiert, n (%)	88 (83,8)	81 (77,1)	99 (84,6)	90 (76,9)
Kein Wert zu Baseline	4 (3,8)	4 (3,8)	4 (3,4)	4 (3,4)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
Dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ^a				
	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis
Kein Wert nach Baseline	10 (9,5)	10 (9,5)	10 (8,5)	10 (8,5)
Keine Verschlechterung möglich	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (0,9)	1 (0,9)
Keine dauerhafte Verschlechterung	73 (69,5)	66 (62,9)	84 (71,8)	75 (64,1)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95%-KI] ^b	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]
Rollenfunktion				
Ereignisrate, n (%)	23 (21,9)	29 (27,6)	27 (23,1)	35 (29,9)
Zensiert, n (%)	82 (78,1)	76 (72,4)	90 (76,9)	82 (70,1)
Kein Wert zu Baseline	4 (3,8)	4 (3,8)	4 (3,4)	4 (3,4)
Kein Wert nach Baseline	10 (9,5)	10 (9,5)	10 (8,5)	10 (8,5)
Keine Verschlechterung möglich	5 (4,8)	5 (4,8)	5 (4,3)	5 (4,3)
Keine dauerhafte Verschlechterung	63 (60,0)	57 (54,3)	71 (60,7)	63 (53,8)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95%-KI] ^b	NR [14,75; NR]	NR [12,91; NR]	21,39 [15,05; NR]	20,80 [12,91; NR]
Emotionale Funktion				
Ereignisrate, n (%)	12 (11,4)	19 (18,1)	12 (10,3)	21 (17,9)
Zensiert, n (%)	93 (88,6)	86 (81,9)	105 (89,7)	96 (82,1)
Kein Wert zu Baseline	5 (4,8)	5 (4,8)	5 (4,3)	5 (4,3)
Kein Wert nach Baseline	10 (9,5)	10 (9,5)	10 (8,5)	10 (8,5)
Keine Verschlechterung möglich	0	0	0	0
Keine dauerhafte Verschlechterung	78 (74,3)	71 (67,6)	90 (76,9)	81 (69,2)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95%-KI] ^b	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]
Kognitive Funktion				
Ereignisrate, n (%)	19 (18,1)	26 (24,8)	21 (17,9)	29 (24,8)
Zensiert, n (%)	86 (81,9)	79 (75,2)	96 (82,1)	88 (75,2)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
Dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ^a				
	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis
Kein Wert zu Baseline	5 (4,8)	5 (4,8)	5 (4,3)	5 (4,3)
Kein Wert nach Baseline	10 (9,5)	10 (9,5)	10 (8,5)	10 (8,5)
Keine Verschlechterung möglich	0	0	0	0
Keine dauerhafte Verschlechterung	71 (67,6)	64 (61,0)	81 (69,2)	73 (62,4)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95-%-KI] ^b	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]
Soziale Funktion				
Ereignisrate, n (%)	20 (19,0)	28 (26,7)	23 (19,7)	33 (28,2)
Zensiert, n (%)	85 (81,0)	77 (73,3)	94 (80,3)	84 (71,8)
Kein Wert zu Baseline	5 (4,8)	5 (4,8)	5 (4,3)	5 (4,3)
Kein Wert nach Baseline	10 (9,5)	10 (9,5)	10 (8,5)	10 (8,5)
Keine Verschlechterung möglich	3 (2,9)	3 (2,9)	3 (2,6)	3 (2,6)
Keine dauerhafte Verschlechterung	67 (63,8)	59 (56,2)	76 (65,0)	66 (56,4)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95-%-KI] ^b	NR [NR; NR]	NR [14,75; NR]	NR [22,64; NR]	22,64 [14,75; NR]
Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität				
Ereignisrate, n (%)	16 (15,2)	22 (21,0)	17 (14,5)	25 (21,4)
Zensiert, n (%)	89 (84,8)	83 (79,0)	100 (85,5)	92 (78,6)
Kein Wert zu Baseline	5 (4,8)	5 (4,8)	5 (4,3)	5 (4,3)
Kein Wert nach Baseline	10 (9,5)	10 (9,5)	10 (8,5)	10 (8,5)
Keine Verschlechterung möglich	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (0,9)	1 (0,9)
Keine dauerhafte Verschlechterung	73 (69,5)	67 (63,8)	84 (71,8)	76 (65,0)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95-%-KI] ^b	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; PRO-Analysis Set (basierend auf der FAS-Population)				
^{a)} Als dauerhafte Verschlechterung zu einem Erhebungszeitpunkt wurde eine Änderung der Skalen-Scores gegenüber dem Baselinewert um mindestens 10 Punkte zu diesem Erhebungszeitraum gewertet, wenn eine				

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
Dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ^a				
	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis
solche Verschlechterung auch zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten beobachtet wurde oder es sich um die letzte verfügbare Erhebung des Patienten handelte.				
b) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode.				
EORTC QLQ-C30: Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; NR: not reached; PRO: Patient-reported Outcomes				

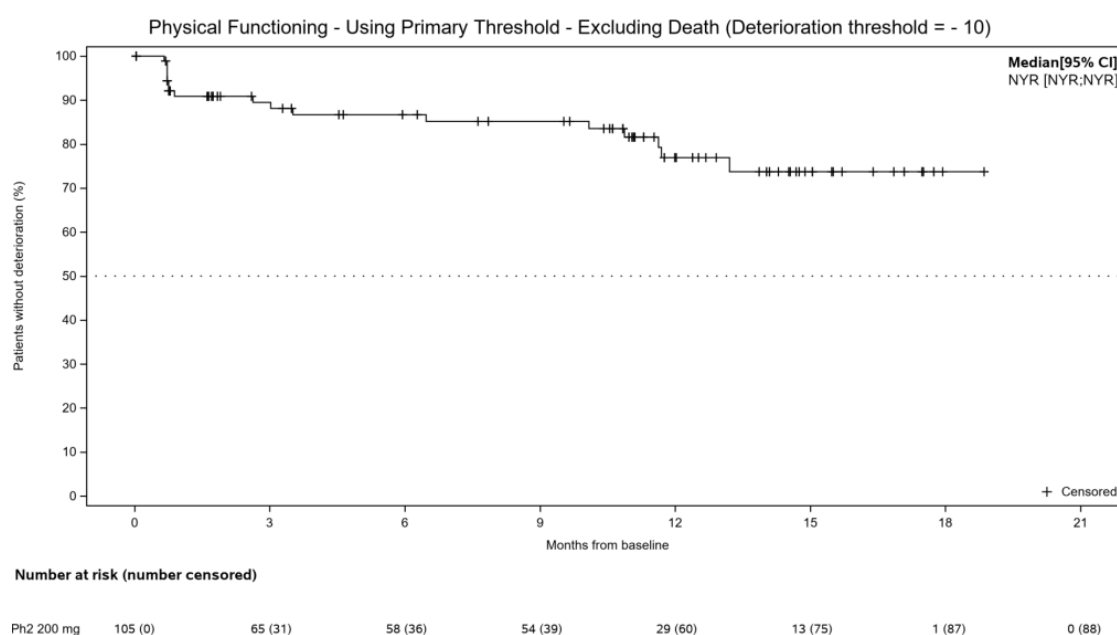


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Körperliche Funktion für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2

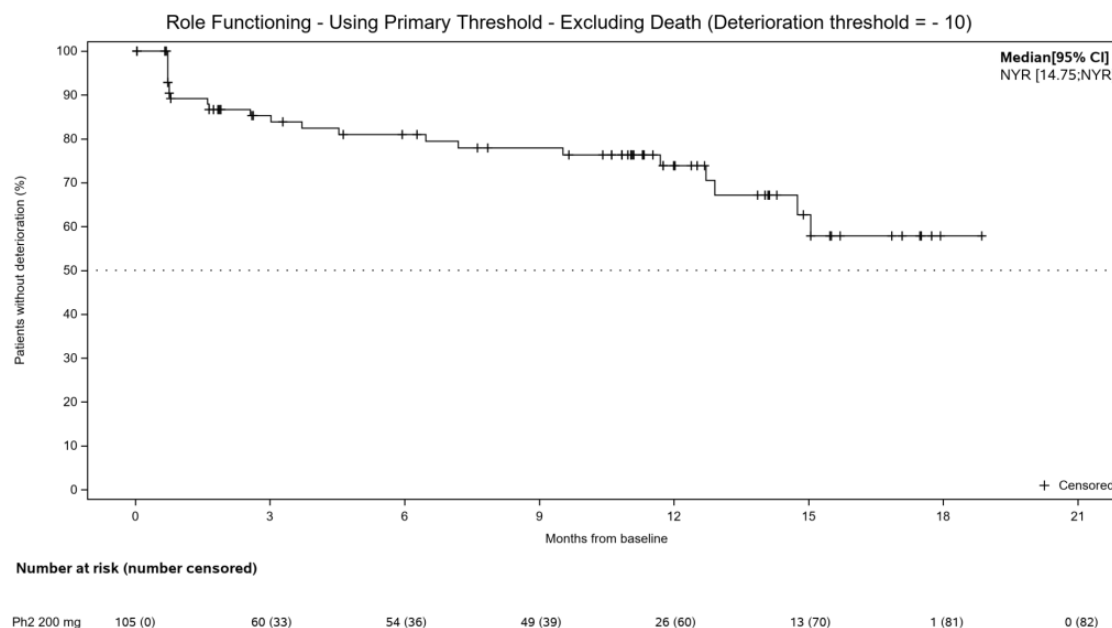


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Rollenfunktion für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2

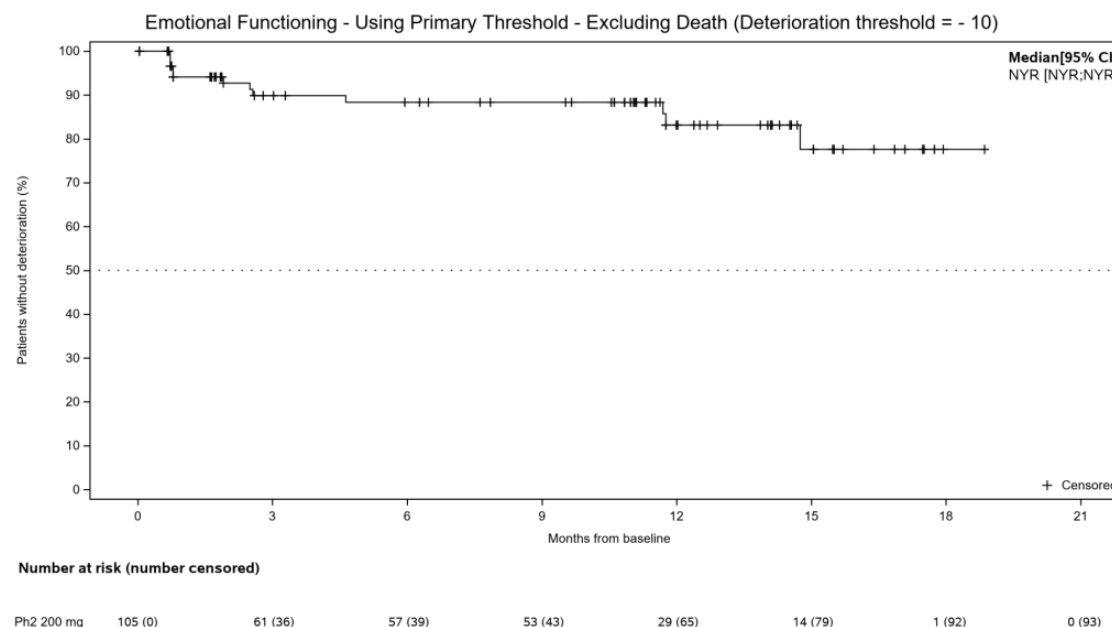


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Emotionale Funktion für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2

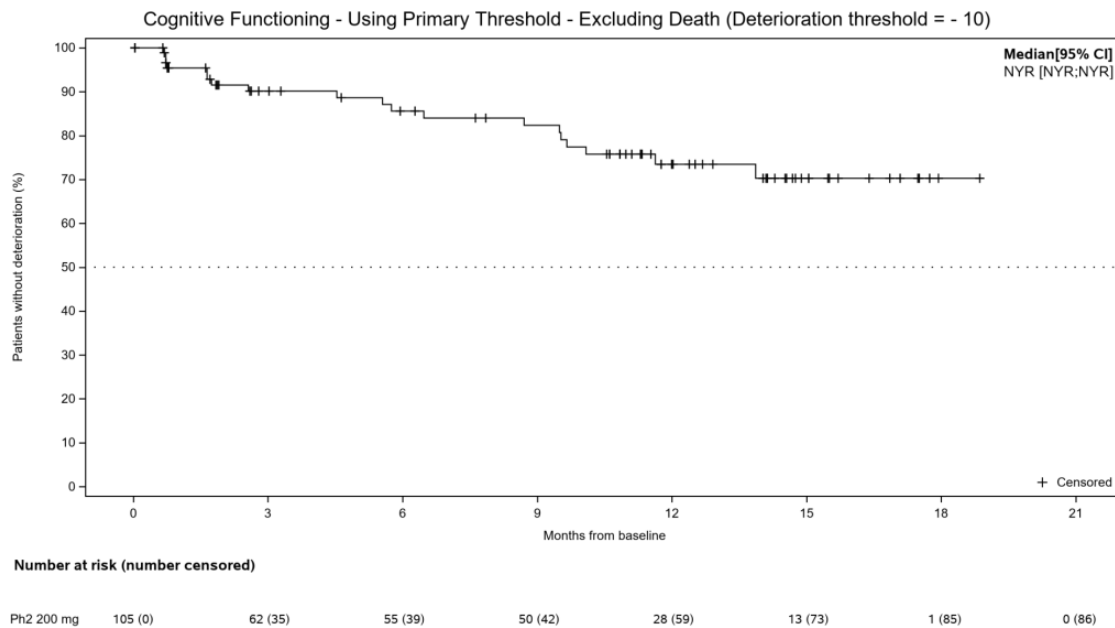


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Kognitive Funktion für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2

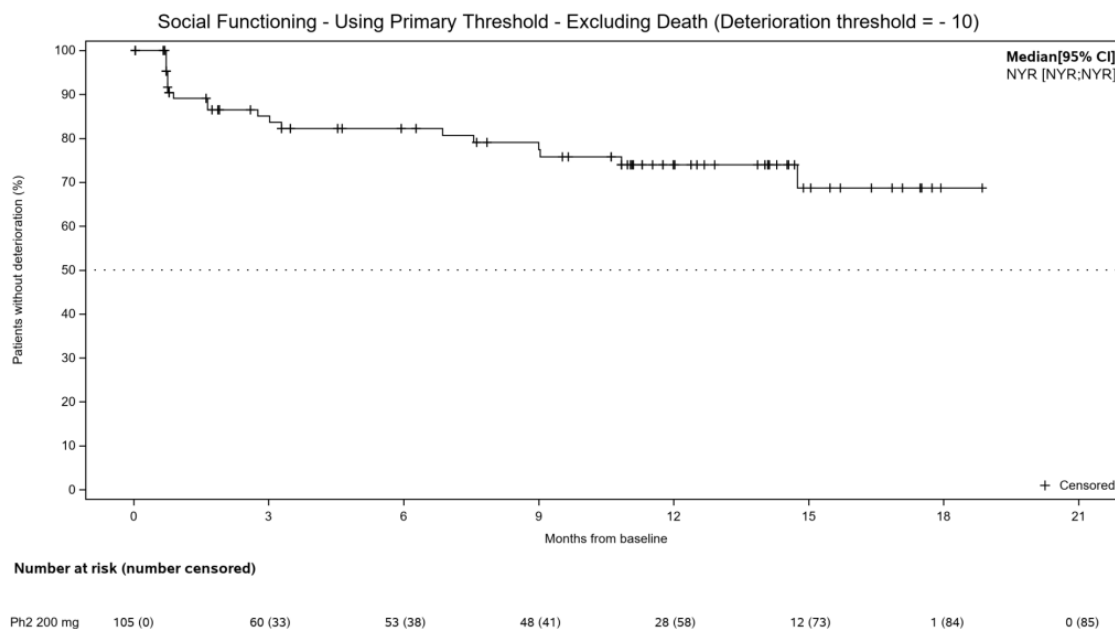


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Soziale Funktion für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2

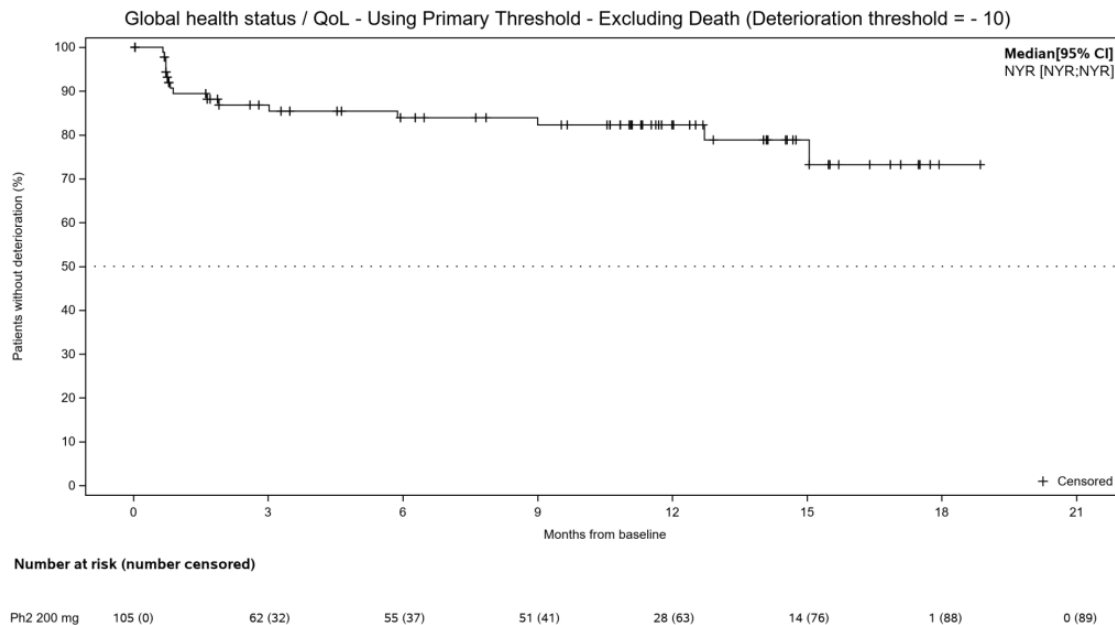


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt
CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2

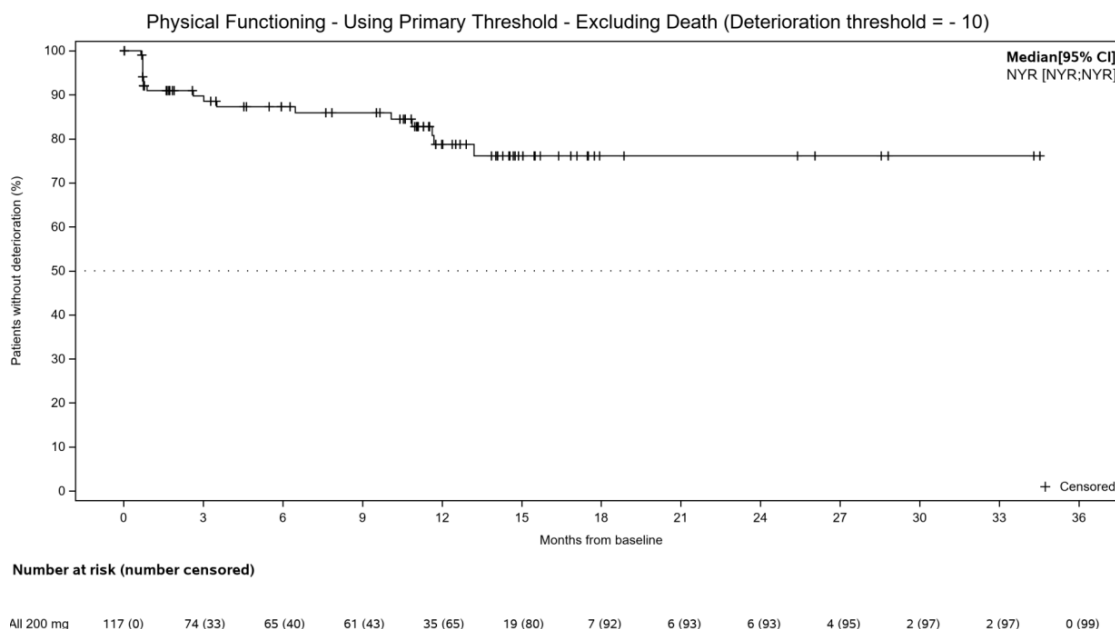


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Körperliche Funktion für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt
CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached

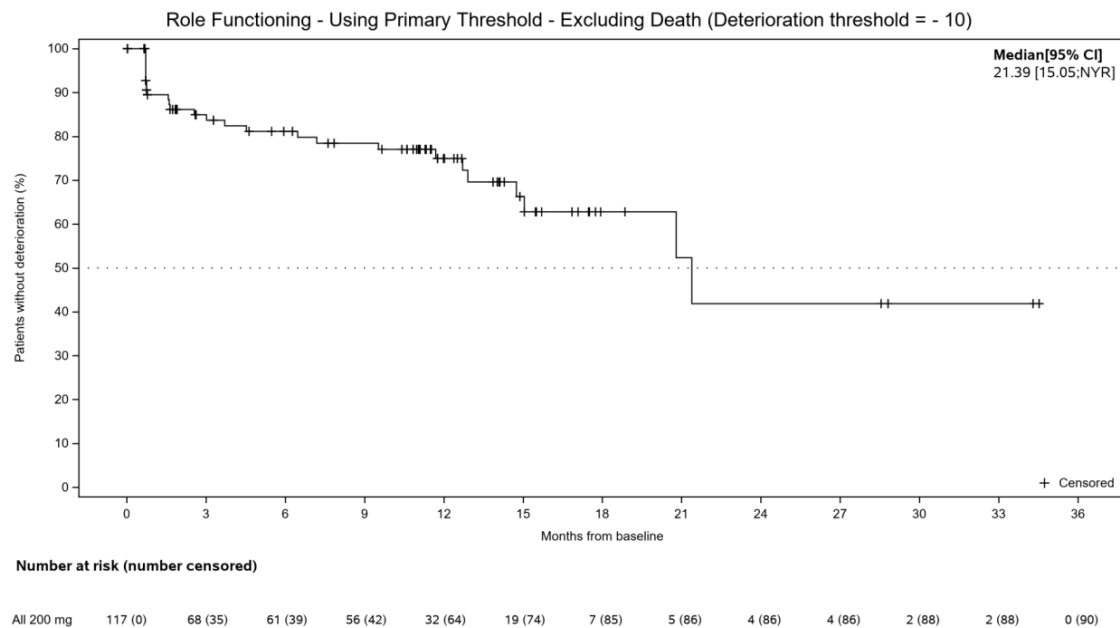


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Rollenfunktion für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached

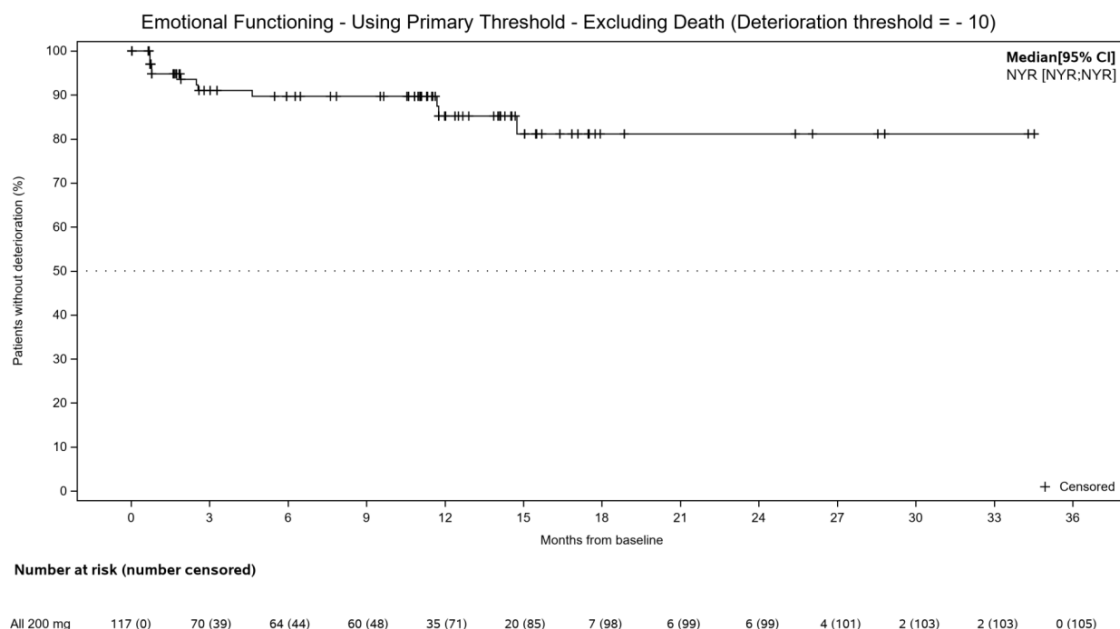


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Emotionale Funktion für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached

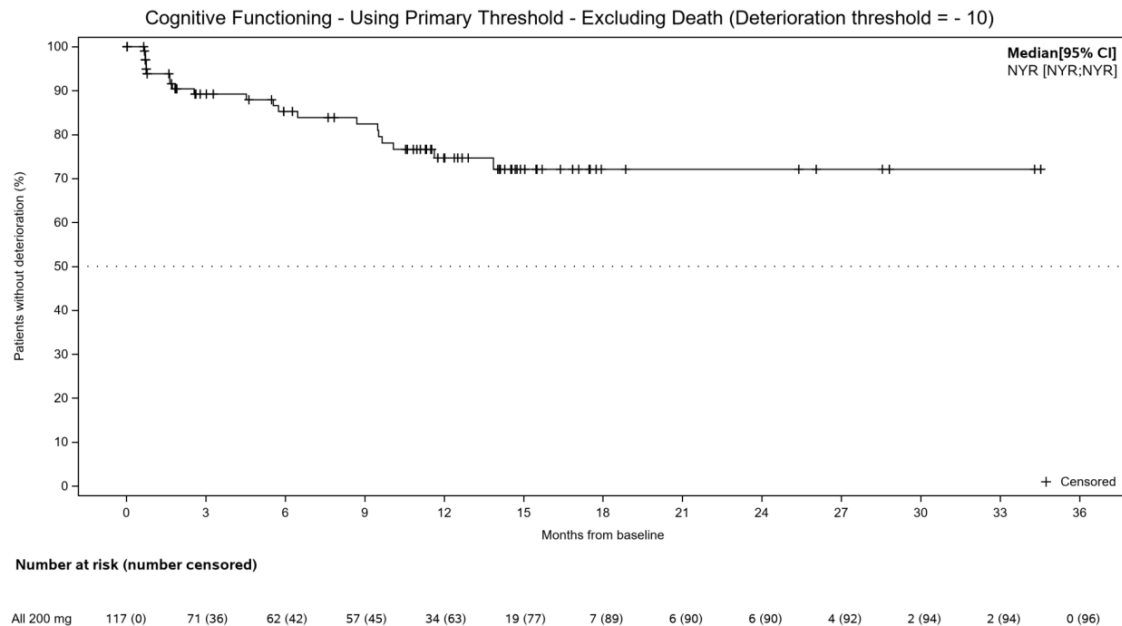


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Kognitive Funktion für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached

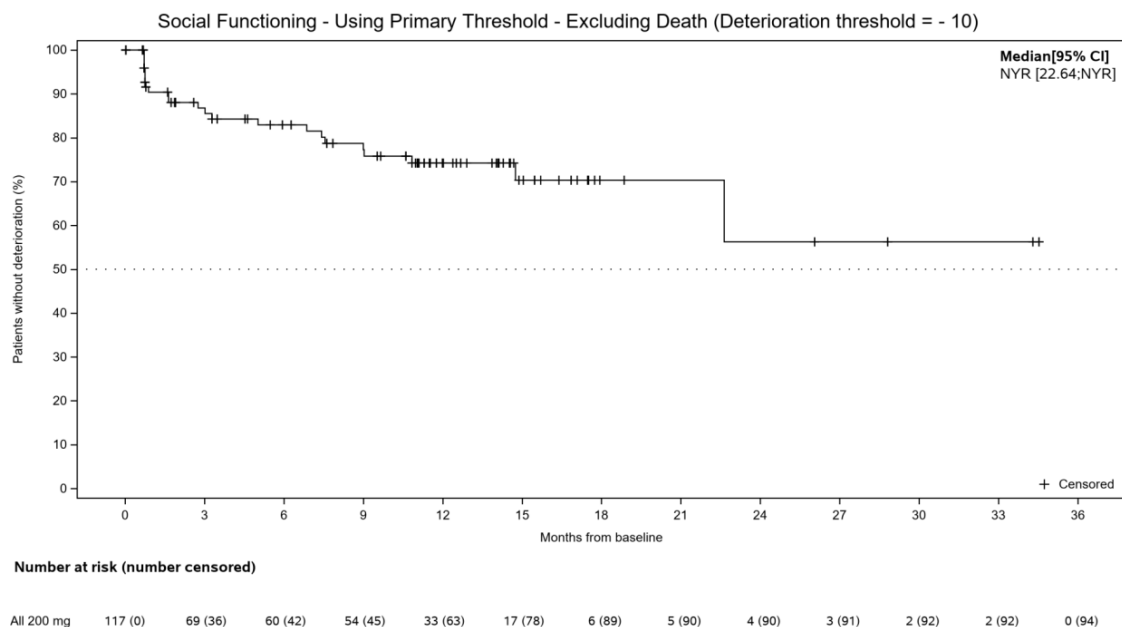


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Soziale Funktion für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached

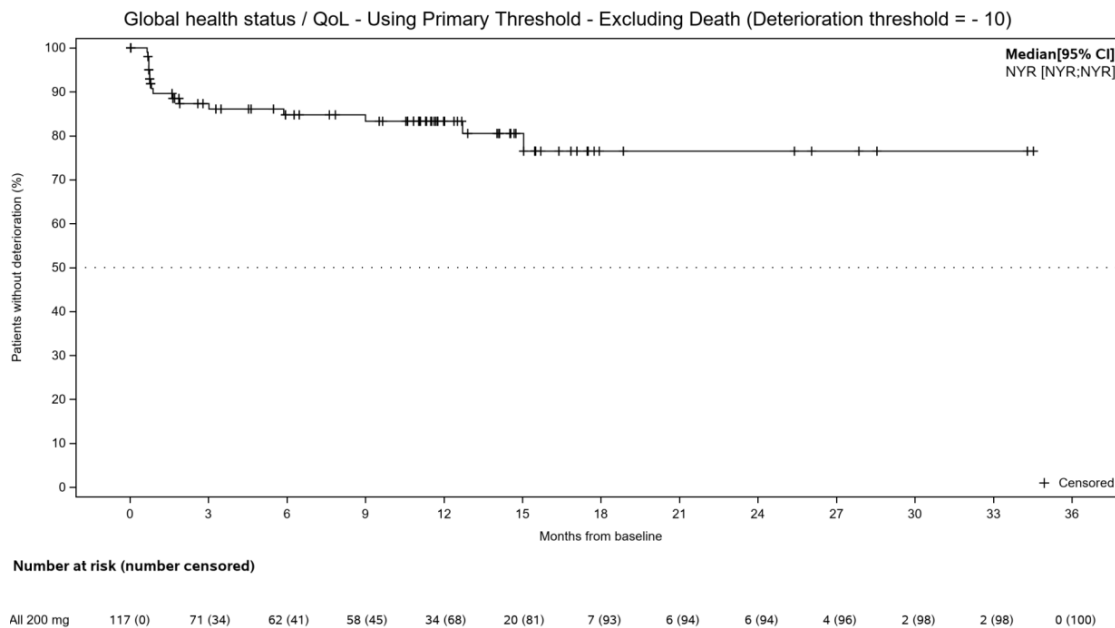


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached

Phase 2, Kohorte 2

Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens wurde auf Basis des gesamten FAS der Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 ausgewertet. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung wurde in keiner der Funktionsskalen erreicht – unabhängig davon, ob Todesfälle als Ereignis gewertet wurden oder nicht.

Alle 200-mg-Patienten

Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität wurde nur in der Skala Rollenfunktion erreicht. In der Hauptanalyse (d. h. ohne Wertung von Todesfällen als Ereignis) betrug die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung 21,39 Monate (95%-KI: [15,05; NR]), wobei bei 27 der 117 Patienten (23,1 %) ein Ereignis der dauerhaften Verschlechterung eingetreten war.

In einer zusätzlichen Analyse mit Wertung von Todesfällen als Ereignis der dauerhaften Verschlechterung war bei 35 der 117 Patienten (29,9 %) ein Ereignis der dauerhaften Verschlechterung in der Skala Rollenfunktion aufgetreten. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung betrug 20,80 Monate (95%-KI: [12,91; NR]).

In allen anderen Funktionsskalen wurde die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität nicht erreicht.

Fazit zur Lebensqualität

Die MMRM-Analyse der Veränderung der Gesamtscores in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt, dass die Lebensqualität bei einem Großteil, der mit Linvoseltamab behandelten Patienten, im Verlauf der Behandlung mindestens stabil blieb oder sich tendenziell gar leicht besserte.

Diese Beständigkeit der Lebensqualität wurde auch durch Responderanalysen sowie die Analyse zur beobachteten Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gestützt, deren Median für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 und alle 200-mg-Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts für keine der Funktionsskalen erreicht wurde, wenn Todesfälle nicht als Ereignis gewertet wurden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 diskutiert. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Somit wird von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.1.9 Myelomspezifische Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Operationalisierung für den Endpunkt myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LINKER-MM1	In der Studie LINKER-MM1 wurde die myelomspezifische Lebensqualität anhand der folgenden Skalen des patientenberichteten EORTC QLQ-MY20-Fragebogens erhoben (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2.2): • Zukunftsperspektive (3 Items) • Körperwahrnehmung (1 Item) Der Score für jede Skala wurde mittels linearer Transformation der Rohwerte auf einen Wert zwischen 0 und 100 berechnet. Höhere Werte in den Scores der Symptomskalen weisen auf eine stärkere Symptomatik hin. Fehlende Daten wurden entsprechend den Vorgaben der Entwickler unter Verwendung des EORTC QLQ-MY20-Scoring-Manuals behandelt [44]. Die Erhebung der myelomspezifischen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 war zu folgenden Zeitpunkten vorgesehen: Während der Screening-Phase zu Baseline, an Tag 1 der Woche 1, Woche 4, Woche 8, Woche 12 und Woche 16 und anschließend alle 4 Wochen. Zudem war die Erhebung während des <i>Follow-Up</i> vorgesehen: 30 Tage sowie 8 und 12 Wochen nach der letzten Dosis Linvoseltamab und anschließend alle 8 Wochen. Die Erhebung des EORTC QLQ-MY20 erfolgte jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation, jeglichen anderen Untersuchungen oder Gesprächen über den Gesundheitszustand der Patienten. Zur Ermittlung einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung des Scores war für jede Skala eine eigene MID definiert, basierend auf spezifisch für MM-Patienten erhobenen Literaturdaten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2). Für die Skala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-MY20 war ein Wert von ≥ 11 Punkten als

Studie	Operationalisierung
	Verbesserung der myelomspezifischen Lebensqualität definiert, ein Wert zwischen -11 und 11 Punkten als stabile myelomspezifische Lebensqualität und ein Wert ≤ -11 Punkte als Verschlechterung der myelomspezifischen Lebensqualität. Für die Skala Körperwahrnehmung des EORTC QLQ-MY20 war ein Wert von ≥ 33 Punkten als Verbesserung der myelomspezifischen Lebensqualität definiert, ein Wert zwischen -33 und 33 Punkten als stabile myelomspezifische Lebensqualität und ein Wert ≤ -33 Punkte als Verschlechterung der myelomspezifischen Lebensqualität. Zur Auswertung der longitudinalen Veränderung des Skalen-Scores von Baseline war gemäß SAP eine MMRM-Analyse vorgesehen, unter der Annahme, dass die Verteilung fehlender Werte zufällig ist („missing at random“). Die Analyse basierte auf den beobachteten Daten, d. h. den zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erfassten Daten ohne Fortschreibung von Werten vorheriger Erhebungszeitpunkte. Eingeschlossen wurden Daten für geplante Erhebungszeitpunkte (Visiten), an denen sich der Patient noch unter Behandlung mit Linvoseltamab befand. Daten zu außerplanmäßigen Zeitpunkten/Visiten und Daten nach Beendigung der Behandlung mit Linvoseltamab wurden nicht berücksichtigt. Um eine adäquate Schätzung des statistischen Modells sicherzustellen, wurden nur Erhebungszeitpunkte bis zu derjenigen Visite berücksichtigt, an der erstmalig für weniger als 10 Patienten nicht-fehlende Daten vorlagen. Die Reaktionsvariable im Modell war die Veränderung der Skalen-Scores vom Baselinewert zu jedem Erhebungszeitpunkt. Das Modell umfasste den Zeitpunkt als kategorialen Faktor mit festen Effekten, den Baselinewert der Skalen-Scores als Variable mit festen Effekten und die Interaktion Baseline*Zeit. Neben der Schätzung der mittleren Veränderung vom Baselinewert zu jedem Erhebungszeitpunkt (LS-Mittelwert) wurde aus dem Modell auch ein adjustierter Gesamtschätzwert für die über alle Erhebungszeitpunkte gemittelte Veränderung ermittelt, unter gleicher Gewichtung aller Zeitpunkte. Zudem erfolgte die Auswertung anhand von deskriptiven Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einem verbesserten, stabilen oder verschlechterten Skalen-Scores zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Es wurden ausschließlich Patienten in der Analyse berücksichtigt, für die ein Wert zu Baseline und zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt vorlag. Die Responderanalysen wurden ergänzend im Anhang berichtet. Darüber hinaus wurde die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (TTDD) der myelomspezifischen Lebensqualität erhoben. Diese war definiert als Zeit vom Behandlungsbeginn mit Linvoseltamab (Verabreichung der ersten Dosis) bis zu dem Zeitpunkt, an dem eine Verschlechterung der Skalen-Scores des EORTC QLQ-MY20 gegenüber dem Baselinewert um mindestens -11 bzw. -33 Punkte vorlag (d. h. eine Veränderung um ≤ -11 bzw. -33 Punkte), wenn auch zu allen verfügbaren nachfolgenden Erhebungszeitpunkten eine entsprechende Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn zu allen nachfolgenden Erhebungszeitpunkten keine nicht-fehlenden Daten verfügbar waren. Die TTDD wird mittels Kaplan-Meier Methode ausgewertet und berücksichtigt alle Erhebungszeitpunkte während der Behandlungsphase und des <i>Follow-Up</i>. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine dauerhafte Verschlechterung erlitten hatten und für die ein nicht-fehlender Baselinewert vorlag, wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Baselinewert oder ohne nicht-fehlende Werte nach Baseline sowie Patienten, für die keine dauerhafte Verschlechterung möglich war (z. B. im Falle eines Baselinewerts unterhalb der Relevanzschwelle), wurden zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zensiert. Todesfälle wurden nicht als dauerhafte Verschlechterung der myelomspezifischen Lebensqualität gewertet. Ergänzend wird jedoch auch eine Analyse unter Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignissen dargestellt. Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Auswertungen zum Endpunkt myelomspezifische Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 wurden auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt. Dabei wurden nur Patienten berücksichtigt, für die ein Wert zu Baseline und zu mindestens einem weiteren Erhebungszeitpunkt nach Baseline vorlag (PRO Analysis Set) (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Studie	Operationalisierung
	Dargestellte Analysen Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt einzeln für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 sowie kombiniert für alle Patienten, die in der Studie LINKER-MM1 mit 200 mg Linvoseltamab behandelt wurden (Phase 1, Kohorte 7 + Phase 2, Kohorte 2). • Veränderung der myelomspezifischen Lebensqualität: ○ Mittlere Veränderung der Skalen-Scores von Baseline anhand einer MMRM-Analyse: Dargestellt wurden die Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten, der Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) von Baseline sowie die mittlere Veränderung der Skalen-Scores über alle Erhebungszeiträume hinweg (Gesamtscore LS-MW) mit zugehörigem Standardfehler (SE) und 95-%-KI. Zudem wurde eine grafische Auswertung der LS-MW der Veränderung von Baseline für jeden Skalen-Score im zeitlichen Verlauf dargestellt. - Die mittlere Veränderung der Skalen-Scores von Baseline im MMRM zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde in Anhang 4-G dargestellt. ○ Zudem wurden ergänzend Responderanalysen mit dem Anteil der Patienten mit gegenüber dem Baselinewert verbessertem/stabilem/verschlechtertem Skalen-Score je Erhebungszeitpunkt, unter Verwendung der spezifischen MID pro Skala in Anhang 4-G dargestellt. • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der myelomspezifischen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20: Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der myelomspezifischen Lebensqualität unter Verwendung einer spezifischen MID, einschließlich der Anteile an Patienten mit dauerhafter Verschlechterung, des Anteils zensierter Patienten, der medianen Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und des Kaplan-Meier-Plots. Neben der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ohne Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignissen wird ergänzend auch eine Auswertung unter Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignissen dargestellt. Datenschnitte Die Analysen zur myelomspezifischen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 wurden zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023 dargestellt. Imputation Bei der Ermittlung des Skalen-Scores wurde mit fehlenden Werten entsprechend den Angaben im Handbuch zum EORTC QLQ-MY20 [44] umgegangen. Der EORTC QLQ-MY20 wurde als ausgefüllt betrachtet, wenn mindestens die Hälfte aller Fragen beantwortet wurden. Skalen, für die weniger als die Hälfte der Items beantwortet worden waren, wurden entsprechend den Vorgaben des EORTC QLQ-MY20-Handbuchs als fehlende Antworten gezählt.
	EORTC QLQ-MY20: Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Multiple Myeloma module 20; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: least-squares; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; PRO: Patient-reported Outcomes; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TTDD: Time to Definitive Deterioration

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt myelomspezifische Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LINKER-MM1	—*	nein	nein	ja	ja	—*
*) Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: Intention to Treat						

Bei der zulassungsbegründenden Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Aufgrund dieses Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Effekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse für den Endpunkt myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 aus der Studie LINKER-MM1

Auswertungen zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-MY20-Fragebogens zum primären Datenschnitt wurden in Tabelle 4-94 dargestellt.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt myelomspezifische Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Veränderung der Skalen-Scores (MMRM)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Zukunftsperspektive (Gesamtscore)^a		
n ^b		
Baseline MW (SD)		
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95%-KI] ^c		

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
(Gesamtscore)^a		
n ^b		
Baseline MW (SD)		
Veränderung von Baseline LS-MW (SE) [95%-KI] ^c		
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; PRO-Analysis Set (basierend auf der FAS-Population) ^a) Für den Gesamtscore wurden die (bereits pro Erhebungszeitraum über die Patienten gemittelten) Skalen-Score-Mittelwerte über alle Erhebungszeitpunkte hinweg gemittelt für die nicht-fehlende Daten von ≥ 10 Patienten vorlagen. ^b) Anzahl der Patienten in der Analyse, für die ein Wert zu Baseline und ein Wert zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt, der in das MMRM-Modell einging, vorlag. ^c) Die Schätzungen basieren auf einem MMRM. Die abhängige Variable für das MMRM-Modell ist die Veränderung der Skalen-Werte im Vergleich zum Baselinewert. Die Prädiktoren sind die Skalen-Werte zu Baseline, der Erhebungszeitpunkt sowie die Interaktion zwischen dem Skalen-Wert zu Baseline und dem Erhebungszeitpunkt. EORTC QLQ-MY20: Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Multiple Myeloma module 20; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; PRO: Patient-reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler		

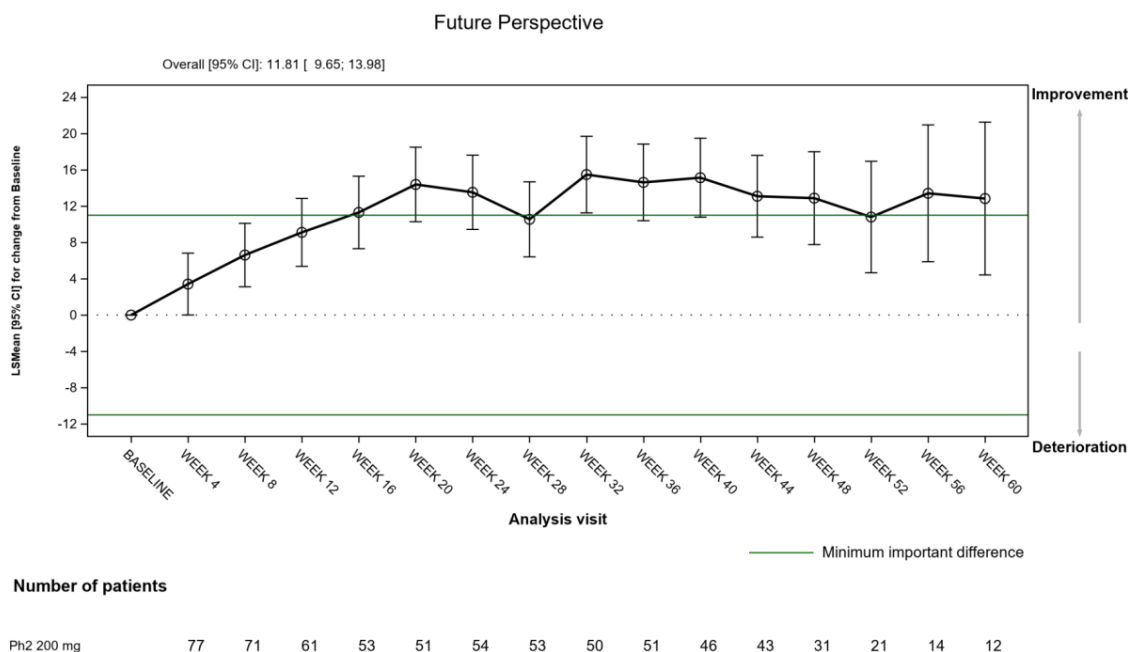


Abbildung 4-90: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Zukunftsperspektive

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2

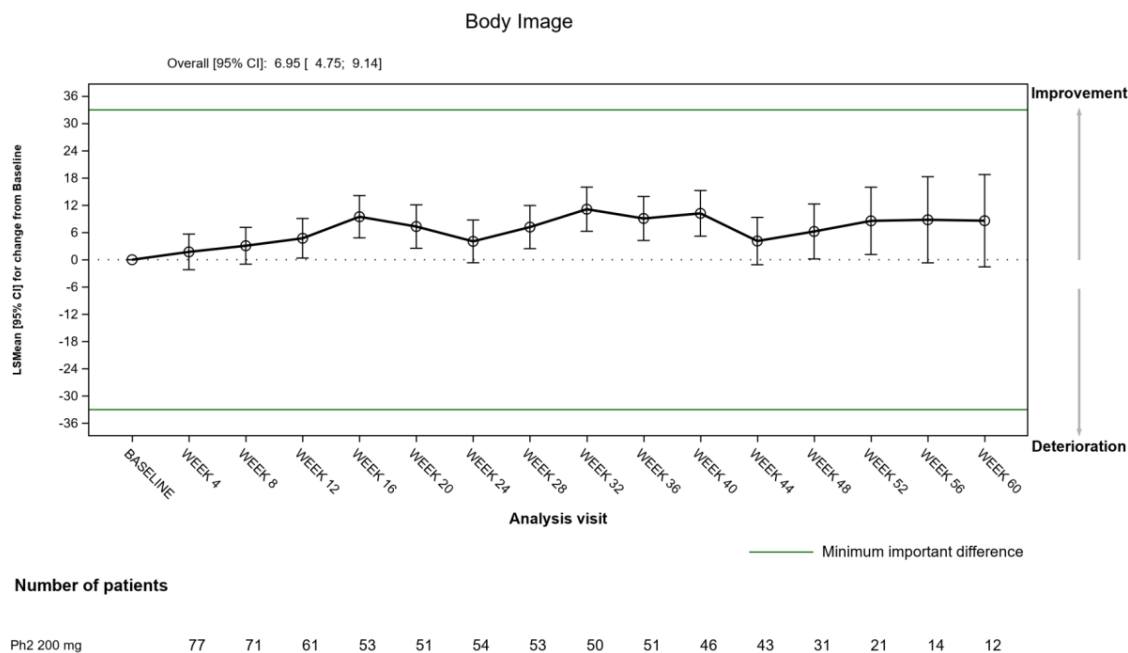


Abbildung 4-91: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für Patienten in Phase2, Kohorte 2 aus der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Körperwahrnehmung

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; Ph2: Phase 2

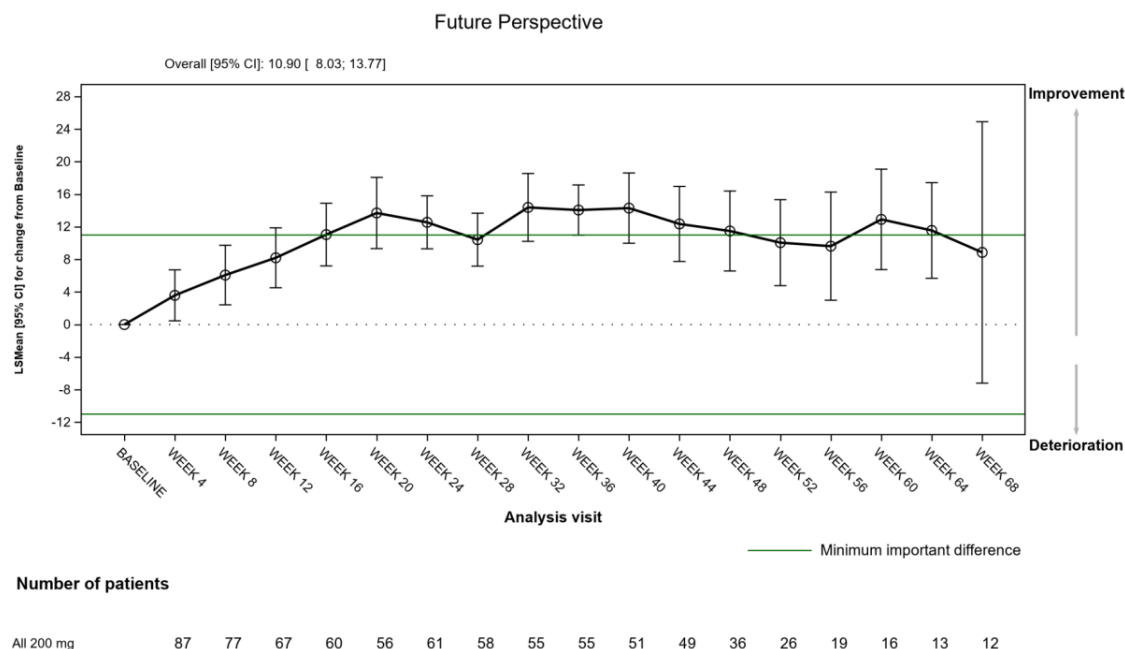


Abbildung 4-92: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Zukunftsperspektive

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

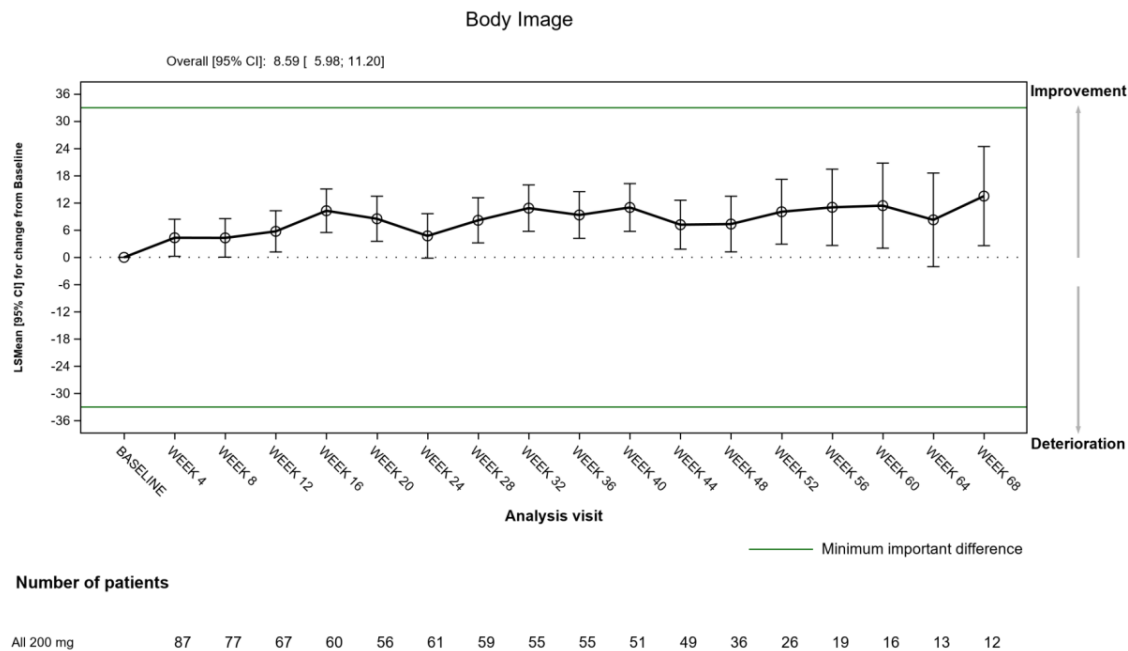


Abbildung 4-93: Veränderung des Skalen-Scores von Baseline im zeitlichen Verlauf (MMRM) für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt – Körperwahrnehmung

CI: Confidence interval; LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Phase 2, Kohorte 2

Die geschätzte mittlere Veränderung der Skalen-Scores von Baseline bis Woche 60 zeigte, dass für die Skalen Zukunftsperspektive und Körperwahrnehmung insgesamt eine nominell statistisch signifikante Verbesserung vorlag. Der klinisch relevante Schwellenwert für eine Verbesserung von 11 Punkten wurde jedoch nur in der Skala Zukunftsperspektive erreicht. Als adjustierter Gesamtschätzwert für die über alle Erhebungszeitpunkte hinweg gemittelte Veränderung ergab sich ein Wert von 11,81 Punkten (LS-Mittelwert; SE: 1,09 Punkte, 95%-KI: [9,65 Punkte; 13,98 Punkte]). Für die Skala Körperwahrnehmung lag der LS-MW des Gesamtscores bei 6,95 Punkten (SE: 1,11 Punkte, 95%-KI: [

Bei Betrachtung der Veränderung gegenüber Baseline zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten lässt sich für die Skala Zukunftsperspektive ab Woche 4 für alle Zeitpunkte eine nominell statistisch signifikante Verbesserung beobachten, wobei die MID von 11 Punkten für eine Verbesserung von Woche 16 bis Woche 60 (mit Ausnahme von Woche 28 und Woche 52) erreicht wurde. In der Skala Körperwahrnehmung zeigte sich eine allmähliche Verbesserung im Laufe der Zeit, die von Woche 12 bis Woche 52 (mit Ausnahme von Woche 24 und Woche 44) statistisch signifikant war, jedoch nie die MID für eine Verbesserung von 33 Punkten überschritt (siehe Anhang 4-G).

In den zusätzlich durchgeführten Responderanalysen lag der kombinierte Anteil an Patienten mit entweder verbesserter oder stabiler myelomspezifischer Lebensqualität zu allen Erhebungszeitpunkten in beiden Skalen höher als der Anteil an Patienten mit einer

Verschlechterung. Insgesamt berichteten > 80 % der Patienten eine Stabilisierung oder Verbesserung für beide Skalen (siehe Anhang 4-G).

Alle 200-mg-Patienten

Die geschätzte mittlere Veränderung der Skalen-Scores von Baseline bis Woche 68 zeigte, dass sowohl für die Skala Zukunftsperspektive als auch für die Skala Körperwahrnehmung die klinisch bedeutsamen Schwellenwerte für eine Verbesserung von 11 Punkten bzw. 33 Punkten nicht erreicht wurden, obwohl die geschätzten LS-MW von Baseline für beide Skalen insgesamt eine nominelle statistisch signifikante Verbesserung zeigten (der geschätzte LS-MW betrug -10,90 Punkte (SE: 1,44 Punkte, 95%-KI: [8,03 Punkte; 13,77 Punkte] für die Skala Zukunftsperspektive und 8,59 Punkte (SE: 1,32 Punkte), 95%-KI: [5,98 Punkte; 11,20 Punkte] für die Skala Körperwahrnehmung).

Bei Betrachtung der Veränderung gegenüber Baseline zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten ließ sich für die Skala Zukunftsperspektive ab Woche 4 für alle Zeitpunkte (mit Ausnahme von Woche 68) eine nominell statistisch signifikante Verbesserung beobachten, wobei die MID von 11 Punkten für eine klinisch relevante Verbesserung von Woche 16 bis Woche 64 (mit Ausnahme von Woche 28, 52, und 56) erreicht wurde. In der Skala Körperwahrnehmung zeigte sich eine allmähliche Verbesserung im Laufe der Zeit, wobei die geschätzte Veränderung gegenüber Baseline für die Mehrheit aller Erhebungszeitpunkte (mit Ausnahme von Woche 24 und Woche 64) nominell statistisch signifikant war, jedoch nie die MID für eine Verbesserung von 33 Punkten überschritt (siehe Anhang 4-G).

In den zusätzlich durchgeführten Responderanalysen lag der kombinierte Anteil an Patienten mit entweder verbesserter oder stabiler myelomspezifischer Lebensqualität zu allen Erhebungszeitpunkten in beiden Skalen höher als der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung. Insgesamt berichteten > 77 % der Patienten eine Stabilisierung oder Verbesserung für beide Skalen (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt myelomspezifische Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der myelomspezifischen Lebensqualität

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
Dauerhafte Verschlechterung der myelomspezifischen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 ^a				
	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis
Zukunftsperspektive				
Ereignisrate, n (%)	16 (15,2)	24 (22,9)	18 (15,4)	27 (23,1)
Zensiert, n (%)	89 (84,8)	81 (77,1)	99 (84,6)	90 (76,9)
Kein Wert zu Baseline	7 (6,7)	7 (6,7)	9 (7,7)	9 (7,7)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105		Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117	
Dauerhafte Verschlechterung der myelomspezifischen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 ^a				
	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis
Kein Wert nach Baseline	9 (8,6)	9 (8,6)	9 (7,7)	9 (7,7)
Keine Verschlechterung möglich	4 (3,8)	4 (3,8)	4 (3,4)	4 (3,4)
Keine dauerhafte Verschlechterung	69 (65,7)	61 (58,1)	77 (65,8)	68 (58,1)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95%-KI] ^b	NR [NR; NR]	NR [14,62; NR]	NR [NR; NR]	NR [14,62; NR]
Körperwahrnehmung				
Ereignisrate , n (%)	10 (9,5)	18 (17,1)	11 (9,4)	20 (17,1)
Zensiert, n (%)	95 (90,5)	87 (82,9)	106 (90,6)	97 (82,9)
Kein Wert zu Baseline	7 (6,7)	7 (6,7)	9 (7,7)	9 (7,7)
Kein Wert nach Baseline	9 (8,6)	9 (8,6)	9 (7,7)	9 (7,7)
Keine Verschlechterung möglich	4 (3,8)	4 (3,8)	5 (4,3)	5 (4,3)
Keine dauerhafte Verschlechterung	75 (71,4)	67 (63,8)	83 (70,9)	74 (63,2)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95%-KI] ^b	NR [NR; NR]	NR [15,93; NR]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; PRO-Analysis Set (basierend auf der FAS-Population)				
^{a)} Als dauerhafte Verschlechterung der myelomspezifischen Lebensqualität zu einem Erhebungszeitpunkt wurde für die Skala Zukunftsperspektive eine Änderung des Skalen-Scores gegenüber dem Baselinewert um mindestens -11 Punkte zu diesem Erhebungszeitraum gewertet, wenn eine solche Verschlechterung auch zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten beobachtet wurde oder es sich um die letzte verfügbare Erhebung des Patienten handelte. Für die Skala Körperwahrnehmung wurde eine Änderung des Skalen-Scores gegenüber dem Baselinewert um mindestens -33 Punkte als dauerhafte Verschlechterung zu diesem Erhebungszeitraum gewertet, wenn eine solche Verschlechterung auch zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten beobachtet wurde oder es sich um die letzte verfügbare Erhebung des Patienten handelte.				
^{b)} Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode.				
EORTC QLQ-MY20: Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Multiple Myeloma module 20; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient-reported Outcomes				

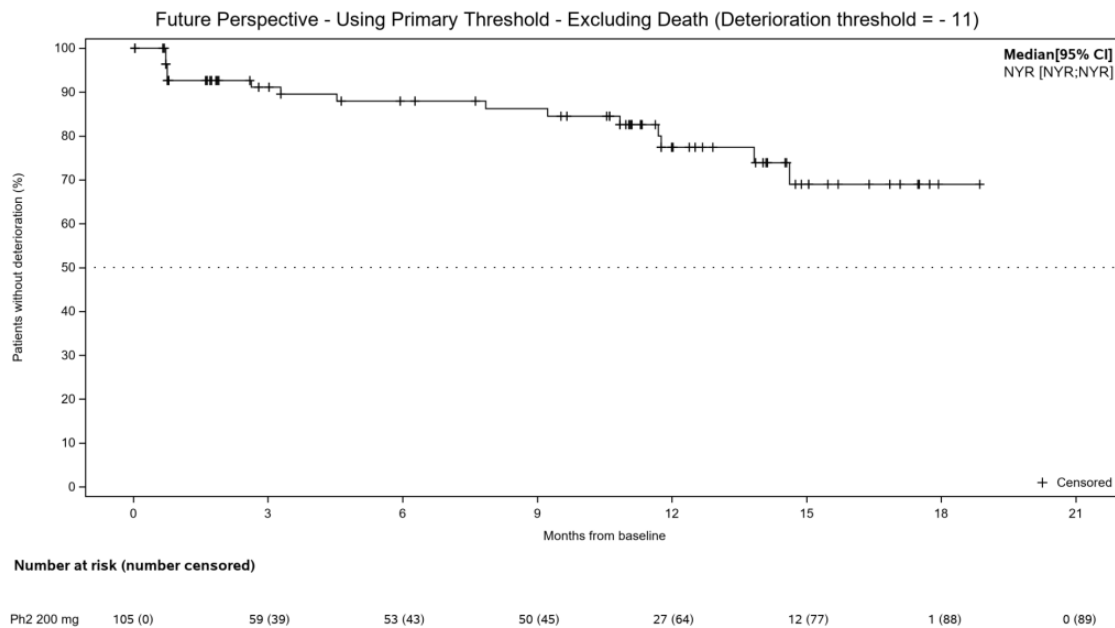


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Zukunftsperspektive für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2

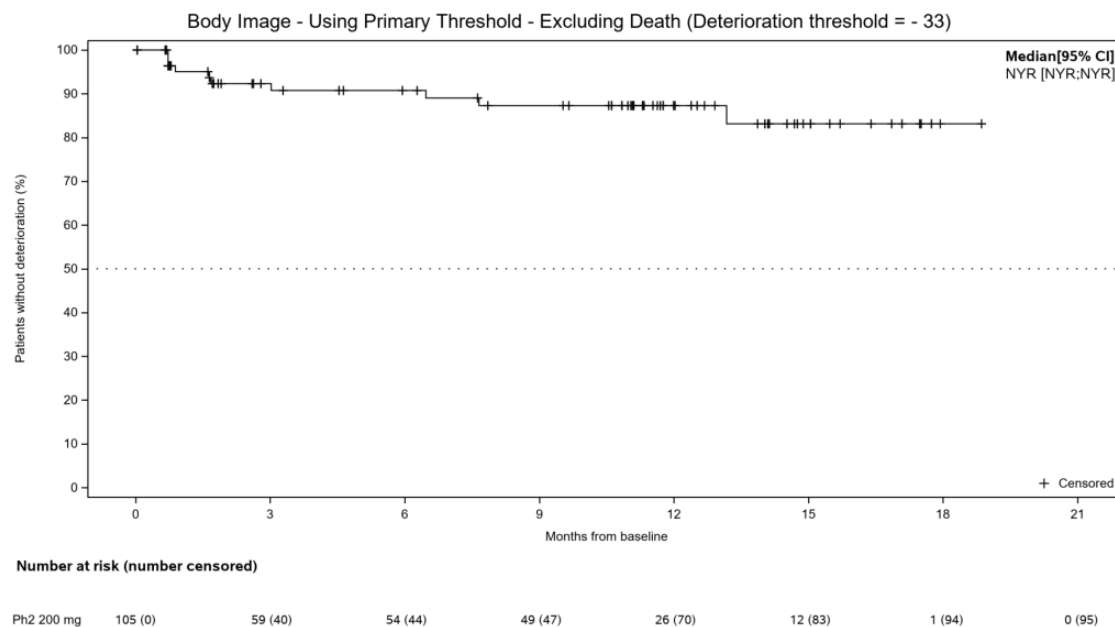


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Körperwahrnehmung für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached; Ph2: Phase 2

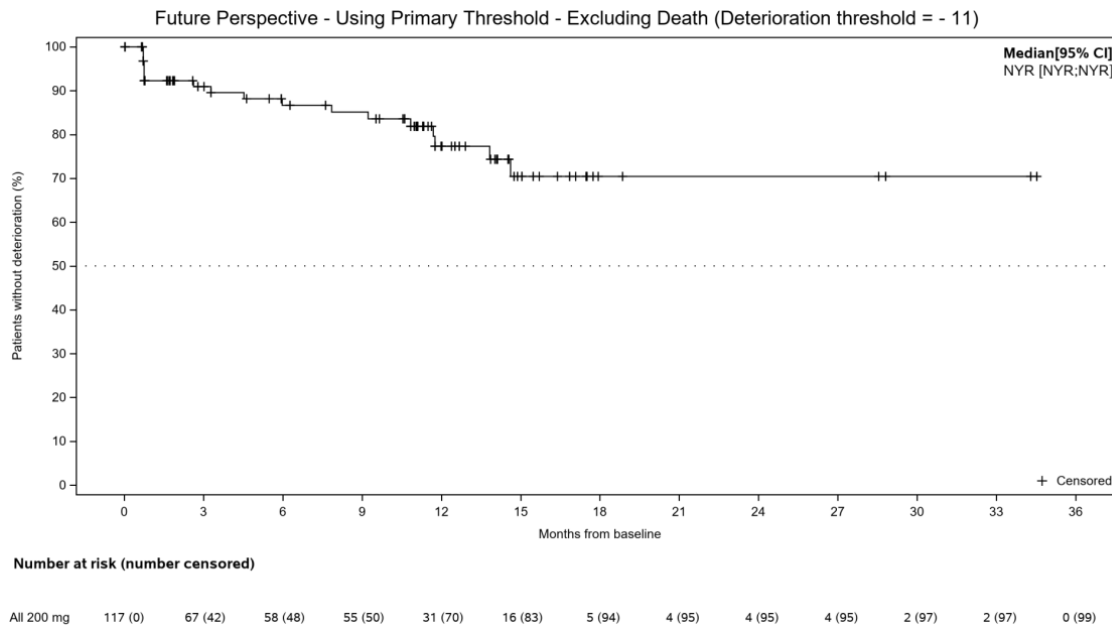


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Zukunftsperspektive für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached

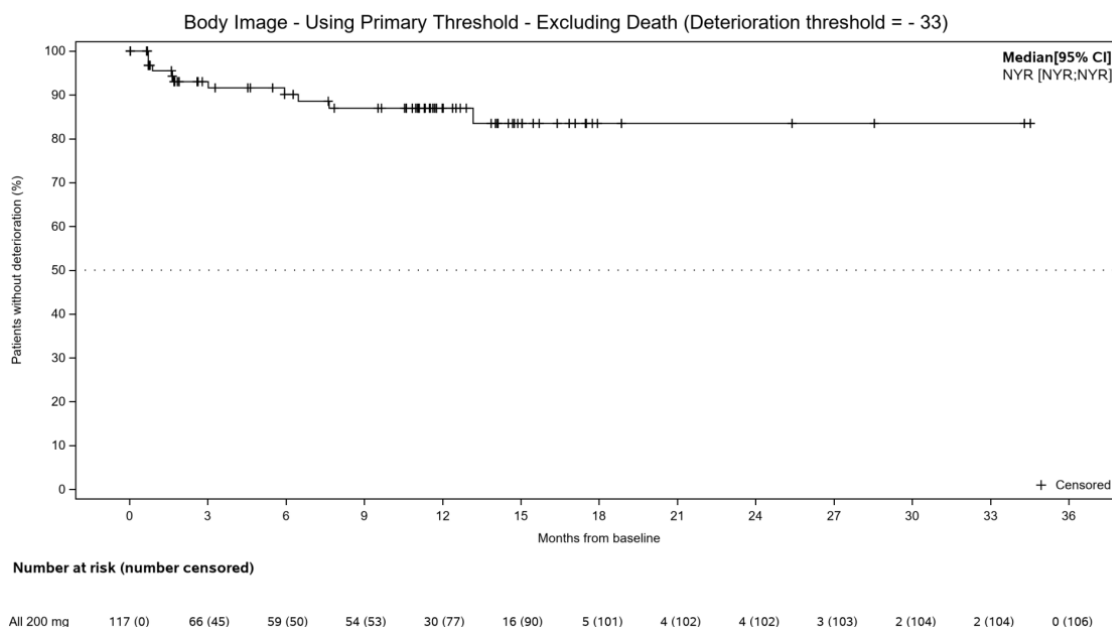


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Scores in der Skala Körperwahrnehmung für alle 200-mg-Patienten aus der Studie LINKER-MM1 zum primären Datenschnitt

CI: Confidence interval; NYR: Not yet reached

Phase 2, Kohorte 2

Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der myelomspezifischen Lebensqualität in den Skalen Zukunftsperspektive und Körperwahrnehmung wurde auf Basis des gesamten FAS der Phase 2, Kohorte 2 der Studie LINKER-MM1 ausgewertet. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung wurde in beiden Skalen nicht erreicht – unabhängig davon, ob Todesfälle als Ereignis gewertet wurden oder nicht.

Alle 200-mg-Patienten

Für alle 200-mg-Patienten in der Studie LINKER-MM1 wurde unabhängig davon, ob Todesfälle als Ereignis berücksichtigt wurden oder nicht, die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in den Skalen Zukunftsperspektive und Körperwahrnehmung nicht erreicht.

Fazit zur myelomspezifischen Symptomatik

Die MMRM-Analyse der Veränderung der Gesamtscores in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20 zeigte, dass die myelomspezifische Lebensqualität bei einem Großteil, der mit Linvoseltamab behandelten Patienten, im Verlauf der Behandlung mindestens stabil bleibt oder sich tendenziell gar leicht bessert. In der Skala Zukunftsperspektive lag eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung in der myelomspezifischen Lebensqualität für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 vor (LS-MW des Gesamtscores: 6,95 Punkte (SE: 1,11 Punkte, 95-%-KI: [Diese Beständigkeit und Verbesserung der myelomspezifischen Lebensqualität wurde auch durch Responderanalysen sowie die Analyse zur beobachteten Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gestützt, deren Median für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 und alle 200-mg-Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts für keine der myelomspezifischen Funktionsskalen erreicht wurde.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 diskutiert. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Somit wird von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.1.10 Sicherheit – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Operationalisierung des Endpunkts Sicherheit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LINKER-MM1	Der Endpunkt Sicherheit wird im vorliegenden Dossier anhand der erfassten unerwünschten Ereignisse (UE) in der Studie LINKER-MM1 erhoben. Als UE war jedes nachteilige medizinische Ereignis definiert, das jedoch nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stehen musste. Ein UE konnte daher jedes nachteilige Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung der Studienmedikation oder mit den Prozeduren des Studienprotokolls stand. Jegliche Verschlechterung, d. h. klinisch signifikante nachteilige Veränderung von Intensität und/oder Häufigkeit) einer vorbestehenden Erkrankung oder eines vorbestehenden Symptoms, wurde ebenfalls als UE gewertet. Klinische Symptome der Progression der malignen Grunderkrankung wurden nicht als UE gewertet, wenn sie dem typischen Muster der Krankheitsprogression (hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs, der betroffenen Organe etc.) entsprachen. Sofern jedoch Abweichungen vom typischen Muster einer Krankheitsprogression vorlagen oder Unklarheit bestand, ob die Symptome ausschließlich der Krankheitsprogression zugeschrieben werden können, konnten möglicherweise mit einer Krankheitsprogression in Verbindung stehende Ereignisse als UE gewertet werden. Als schwerwiegendes UE (SUE) war jedes UE definiert, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte: • Es ist tödlich. • Es ist lebensbedrohlich. • Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts. • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung. • Es führt zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler. Darüber hinaus konnten Ereignisse, die aus anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis darstellten, als SUE gewertet werden, z. B. wenn sie eine medizinische Intervention erforderlich machten, um eines der vorgenannten Kriterien zu vermeiden. Hospitalisierungen oder Todesfälle ausschließlich aufgrund einer Progression der malignen Grunderkrankung nach typischem Muster wurden nicht als SUE gewertet. Geplante Hospitalisierungen ausschließlich zum Zwecke der Beobachtung des Patienten nach Verabreichung der Studienmedikation wurden ebenfalls nicht als SUE gewertet. Die Kodierung der UE nach PT und SOC erfolgte anhand MedDRA Version 26.0. Zur Einteilung des Schweregrads von UE wurde die NCI-CTCAE-Klassifikation (Grade 1–5) Version 5.0 verwendet. Schwere UE sind entsprechend alle UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3. Hiervon abweichend wurde der Schweregrad von Ereignissen eines CRS ab Protokolländerung 4 nach den Kriterien von Lee <i>et al.</i> (2019) beurteilt [53]. Vor Protokolländerung 4 erfolgte die CRS-Bewertung nach den adaptierten Kriterien von Lee <i>et al.</i> (2014). Als UE von spezifischem Interesse (UESI) wurden UE der folgenden PT bzw. der folgenden Kategorien gewertet: • CRS und IRR: Ereignisse der PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ und „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“. Aufgrund von Überschneidungen der klinischen Manifestationen von CRS- und IRR-Ereignissen wurde als Richtlinie für die prüfärztliche Einschätzung IRR definiert als auftretend < 6 Stunden nach Beginn der Infusion oder < 2 Stunden nach Abschluss der Infusion (je nachdem, was später eintrat) und als einhergehend mit typischen Anzeichen und Symptomen wie beispielsweise Hitzewallungen, Tachykardie, Hypotonie, Dyspnoe, Bronchospasmus, Rückenschmerzen, Fieber, Urtikaria, Ödeme,

Studie	Operationalisierung
	Übelkeit oder Ausschläge. CRS war entsprechend definiert als ≥ 6 Stunden nach Beginn der Infusion oder ≥ 2 Stunden nach Abschluss der Infusion auftretend (je nachdem, was später eintrat). Den Prüfarzten stand es jedoch frei, nach eigenem klinischem Ermessen auch Ereignisse, die von obiger zeitlicher Definition abweichen, als CRS-Ereignisse zu dokumentieren. • TLS: Ereignisse des PT „Tumorlysesyndrom“ • Neurotoxizität (inkl. ICANS): Ereignisse aller PT in den SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“ • Infektionen: Ereignisse aller PT in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie Ereignisse gemäß einer Standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ; enge Suche) nach opportunistischen Infektionen Die Erhebung von UE erfolgte vom Zeitpunkt der Einwilligungserklärung bis 90 Tage nach Verabreichung der letzten Linvoseltamab-Dosis oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie (je nachdem, was zuerst eintrat). Zudem mussten auch nach diesem Zeitpunkt alle SUE erfasst werden, die gemäß prüfärztlicher Einschätzung möglicherweise in kausalem Zusammenhang mit der Linvoseltamab-Behandlung standen. Die hier dargestellten Auswertungen umfassen alle therapiebedingten unerwünschten Ereignisse (TEAE, <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>). Als TEAE waren alle UE definiert, die ab dem Beginn der Behandlung (Verabreichung der ersten Dosis von Linvoseltamab) bis zu 30 Tage nach der letzten verabreichten Dosis Linvoseltamab oder am Tag vor Beginn einer neuen MM-Behandlung neu auftraten oder sich verschlimmerten. D. h. Ereignisse, die zwischen Einwilligungserklärung und Behandlungsbeginn sowie ab 30 Tagen nach der letzten verabreichten Dosis Linvoseltamab auftraten, sind von den Analysen ausgeschlossen. Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Auswertungen wurden auf Grundlage des SAF durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Im Phase-1-Dosis-Eskalationsteil wurden dosislimitierende Toxizitäten (DLT, <i>Dose-Limiting Toxicity</i>) während des DLT-Beobachtungszeitraums gesondert analysiert und basierten auf dem DLT-Analyseset. Dargestellte Analysen • Gesamtraten unerwünschter Ereignisse: Anteile an Patienten, für die im Erhebungszeitraum mindestens eines der folgenden Ereignisse berichtet wurde: ○ UE ○ SUE ○ Schwere UE ○ Therapieabbrüche aufgrund von UE ○ UE mit Todesfolge • Auswertungen häufiger unerwünschter Ereignisse nach SOC/PT: Anteile an Patienten mit mindestens einem der im Folgenden definierten häufigen Ereignisse, dargestellt nach PT und zugehöriger SOC: ○ UE für PT, die für ≥ 10 % aller Patienten berichtet wurden ○ SUE für PT, die für ≥ 5 % aller Patienten berichtet wurden ○ Schwere UE für PT, die für ≥ 5 % aller Patienten berichtet wurden Die prozentualen Schwellenwerte beziehen sich hierbei nicht auf die Auswertungspopulation, sondern auf die gesamte Studienpopulation, d. h. es sind PT berücksichtigt, die für mindestens 10 % bzw. 5 % aller Patienten in der Studie LINKER-MM1 berichtet wurden. • Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC/PT: Anteile an Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Therapie mit Linvoseltamab führte, dargestellt nach PT und zugehöriger SOC • UE mit Todesfolge nach SOC/PT: Anteile an Patienten mit einem UE, das zum Tode führte, dargestellt nach PT und zugehöriger SOC

Studie	Operationalisierung
	UESI: Anteile an Patienten mit mindestens einem UESI, dargestellt nach UESI-Kategorie Datenschnitte Die Analysen zum Endpunkt Sicherheit werden zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023, zum EMA-Datenschnitt vom 06.01.2024 und zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024 dargestellt. Imputation Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht vorgenommen. CRS: Cytokine Release Syndrome; DLT: Dose-Limiting Toxicity; ICANS: Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome; IRR: Infusion Related Reactions; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MM: Multiples Myelom; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende UE; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; TLS: Tumorlysesyndrom; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von spezifischem Interesse

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LINKER-MM1	—*	nein	nein	ja	ja	—*
*) Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: Intention to Treat						

Bei der zulassungsbegründenden Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Aufgrund dieses Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus der Studie LINKER-MM1***Auswertungen zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023***

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Gesamtraten UE

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Gesamtraten UE, Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)		
UE	105 (100)	117 (100)
SUE	77 (73,3)	86 (73,5)
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	88 (83,8)	99 (84,6)
Therapieabbrüche aufgrund von UE	17 (16,2)	19 (16,2)
UE mit Todesfolge	14 (13,3)	14 (12,0)
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; SAF-Population CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Phase 2, Kohorte 2

Für Patienten der Kohorte 2 in Phase 2 wurde zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts mindestens ein UE berichtet. Insgesamt traten bei 88/105 (83,8 %) der Patienten schwere UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auf und 77/105 (73,3 %) der Patienten hatten ein SUE. Für 17/105 (16,2 %) Patienten wurde ein Therapieabbruch aufgrund von UE berichtet und 14/105 (13,3 %) der Patienten erlitten ein UE mit Todesfolge (vgl. Tabelle 4-107).

Alle 200-mg-Patienten

Für alle Patienten, die in der Studie LINKER-MM1 mit 200 mg Linvoseltamab behandelt worden waren, wurde mindestens ein UE berichtet. Insgesamt traten bei 99/117 (84,6 %) aller mit 200 mg Linvoseltamab behandelten Patienten schwere UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auf und 86/117 (73,5 %) der Patienten hatten ein SUE. Für 19/117 (16,2 %) der Patienten wurde ein Therapieabbruch aufgrund von UE berichtet und 14/117 (12,0 %) der Patienten erlitten ein UE mit Todesfolge. Die Häufigkeit mit der UE auftraten war vergleichbar zwischen Patienten der Phase 1 und Patienten der Phase 2, die im Rahmen der Studie LINKER-MM1 mit 200 mg Linvoseltamab behandelt wurden.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Häufige UE nach SOC und PT

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	UE nach SOC und PT, die für ≥ 10 % der Patienten berichtet wurden Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
COVID-19	19 (18,1)	20 (17,1)
Pneumonie	15 (14,3)	19 (16,2)
Infektion der oberen Atemwege	13 (12,4)	17 (14,5)
Untersuchungen		
Neutrophilenzahl erniedrigt	33 (31,4)	38 (32,5)
Thrombozytenzahl vermindert	12 (11,4)	14 (12,0)
Kreatinin im Blut erhöht	12 (11,4)	13 (11,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhoe	36 (34,3)	41 (35,0)
Übelkeit	22 (21,0)	27 (23,1)
Erbrechen	17 (16,2)	22 (18,8)
Obstipation	18 (17,1)	20 (17,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	36 (34,3)	42 (35,9)
Dyspnoe	18 (17,1)	23 (19,7)
Nasenverstopfung	13 (12,4)	19 (16,2)
Schmerzen im Oropharynx	12 (11,4)	15 (12,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hypokaliämie	23 (21,9)	29 (24,8)
Appetit vermindert	14 (13,3)	17 (14,5)
Hypophosphatämie	13 (12,4)	16 (13,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Arthralgie	31 (29,5)	35 (29,9)
Rückenschmerzen	18 (17,1)	23 (19,7)
Schmerz in einer Extremität	12 (11,4)	14 (12,0)
Myalgie	< 10 %	13 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Ermüdung	31 (29,5)	39 (33,3)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	UE nach SOC und PT, die für ≥ 10 % der Patienten berichtet wurden Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Fieber	14 (13,3)	20 (17,1)
Ödem peripher	14 (13,3)	15 (12,8)
Schüttelfrost	< 10 %	12 (10,3)
Erkrankungen des Immunsystems		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	49 (46,7)	54 (46,2)
Hypogammaglobulinämie	14 (13,3)	15 (12,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	39 (37,1)	45 (38,5)
Neutropenie	12 (11,4)	14 (12,0)
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	22 (21,0)	25 (21,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	15 (14,3)	15 (12,8)
Psychiatrische Erkrankungen		
Schlaflosigkeit	13 (12,4)	15 (12,8)
Gefäßerkrankungen		
Hypertonie	11 (10,5)	12 (10,3)
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; SAF Population ^{a)} Kodiert gemäß MedDRA Version 26.0. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Phase 2, Kohorte 2

Bis zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts häufig aufgetretene UE sind in Tabelle 4-108 umfänglich nach SOC und PT dargestellt. Für Patienten in Kohorte 2 der Phase 2 waren die am häufigsten berichteten PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ (49 Patienten, 46,7 %) und „Anämie“ (39 Patienten, 37,1 %). Weitere häufig aufgetretene PT waren „Diarrhoe“ und „Husten“ (jeweils 36 Patienten, 34,3 %) sowie „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (33 Patienten, 31,4 %).

Alle 200-mg-Patienten

Für alle 200-mg-Patienten traten die oben genannten PT ebenfalls am häufigsten auf (vgl. Tabelle 4-108).

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Häufige SUE nach SOC und PT

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	SUE nach SOC und PT, die für ≥ 5 % der Patienten berichtet wurden Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Pneumonie	11 (10,5)	15 (12,8)
COVID-19	8 (7,6)	8 (6,8)
Erkrankungen des Immunsystems		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	28 (26,7)	32 (27,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Akute Nierenschädigung	6 (5,7)	6 (5,1)
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; SAF Population		
a) Kodiert gemäß MedDRA Version 26.0.		
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Phase 2, Kohorte 2

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts waren die am häufigsten berichteten SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in Kohorte 2 der Phase 2 aufgetreten sind, die PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ (28 Patienten, 26,7 %), „Pneumonie“ (11 Patienten, 10,5 %), „COVID-19“ (8 Patienten, 7,6 %) und „Akute Nierenschädigung“ (6 Patienten, 5,7 %). Alle SUE waren überwiegend mild oder moderat ausgeprägt. Sie wurden als schwerwiegend eingestuft, da sie entweder eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machten und/oder vom Prüfarzt als medizinisch bedeutsames Ereignis eingeschätzt wurden.

Alle 200-mg-Patienten

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts waren die am häufigsten berichteten SUE, die bei ≥ 5 % aller 200-mg-Patienten aufgetreten sind, die PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ (32 Patienten, 27,4 %), „Pneumonie“ (15 Patienten, 12,8 %), „COVID-19“ (8 Patienten, 6,8 %) und „Akute Nierenschädigung“ (6 Patienten, 5,1 %). Alle SUE waren überwiegend mild oder moderat ausgeprägt. Sie wurden als schwerwiegend eingestuft, da sie entweder eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machten und/oder vom Prüfarzt als medizinisch bedeutsames Ereignis eingeschätzt wurden.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Häufige schwere UE nach SOC und PT

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	Schwere UE ^b nach SOC und PT, die für ≥ 5 % der Patienten berichtet wurden Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Pneumonie	13 (12,4)	17 (14,5)
COVID-19	6 (5,7)	6 (5,1)
Untersuchungen		
Neutrophilenzahl erniedrigt	32 (30,5)	37 (31,6)
Thrombozytenzahl vermindert	10 (9,5)	12 (10,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	8 (7,6)	10 (8,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	31 (29,5)	36 (30,8)
Neutropenie	12 (11,4)	14 (12,0)
Febrile Neutropenie	7 (6,7)	9 (7,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Akute Nierenschädigung	7 (6,7)	7 (6,0)
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; SAF-Population		
a) Kodiert gemäß MedDRA Version 26.0.		
b) CTCAE ≥ 3		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Phase 2, Kohorte 2

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts waren die am häufigsten berichteten schweren UE (CTCAE ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten in Kohorte 2 der Phase 2 aufgetreten sind, die PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (32 Patienten, 30,5 %), „Anämie“ (31 Patienten, 29,5 %), „Pneumonie“ (13 Patienten, 12,4 %) und „Neutropenie“ (12 Patienten, 11,4 %).

Alle 200-mg-Patienten

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts waren die am häufigsten berichteten schweren UE (CTCAE ≥ 3), die bei ≥ 5 % aller 200-mg-Patienten aufgetreten sind, die PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (37 Patienten, 31,6 %), „Anämie“ (36 Patienten, 30,8 %), „Pneumonie“ (17 Patienten, 14,5 %) und „Neutropenie“ (14 Patienten, 12,0 %).

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	Therapieabbrüche aufgrund von UE Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
COVID-19-Lungenentzündung	2 (1,9)	2 (1,7)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	1 (1,0)	2 (1,7)
Sepsis durch Pseudomonas	1 (1,0)	2 (1,7)
Escherichia-Sepsis	1 (1,0)	1 (0,9)
Hämophilus-Sepsis	1 (1,0)	1 (0,9)
Pneumonie grippal	1 (1,0)	1 (0,9)
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	1 (1,0)	1 (0,9)
Septischer Schock	1 (1,0)	1 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems		
Enzephalopathie	1 (1,0)	1 (0,9)
Hyperammonämische Enzephalopathie	1 (1,0)	1 (0,9)
Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom	1 (1,0)	1 (0,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Adenokarzinom des Pankreas	1 (1,0)	1 (0,9)
Prostatakarzinom mit Metastasen	1 (1,0)	1 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Pneumonitis	1 (1,0)	1 (0,9)
Respiratorische Insuffizienz	1 (1,0)	1 (0,9)
Herzerkrankungen		
Dilatative Kardiomyopathie	1 (1,0)	1 (0,9)
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; SAF-Population		
a) Kodiert gemäß MedDRA Version 26.0.		
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Phase 2, Kohorte 2

Therapieabbrüche aufgrund von UE zum primären Datenschnitt sind in Tabelle 4-111 umfassend nach SOC und PT dargestellt. Der PT „COVID-19-Lungenentzündung“ führte bei

zwei Patienten zu einem Therapieabbruch. Alle anderen PT waren nicht bei mehr als einem Patienten für einen Therapieabbruch verantwortlich.

Alle 200-mg-Patienten

Therapieabbrüche aufgrund von UE zum primären Datenschnitt sind in Tabelle 4-111 umfassend nach SOC und PT dargestellt. Der PT „COVID-19-Lungenentzündung“ führte bei zwei Patienten zu einem Therapieabbruch. Die PT „Pneumocystis jirovecii-Pneumonie“ und „Sepsis durch Pseudomonas“ führten bei allen 200-mg-Patienten zu jeweils zwei Therapieabbrüchen. Alle anderen PT waren nicht bei mehr als einem Patienten für einen Therapieabbruch verantwortlich.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: UE mit Todesfolge nach SOC und PT

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	UE mit Todesfolge Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
COVID-19-Lungenentzündung	3 (2,9)	3 (2,6)
Septischer Schock	2 (1,9)	2 (1,7)
Escherichia-Sepsis	1 (1,0)	1 (0,9)
Hämophilus-Sepsis	1 (1,0)	1 (0,9)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	1 (1,0)	1 (0,9)
Pneumonie grippal	1 (1,0)	1 (0,9)
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	1 (1,0)	1 (0,9)
Sepsis durch Pseudomonas	1 (1,0)	1 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems		
Enzephalopathie	1 (1,0)	1 (0,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Chronische Nierenerkrankung	1 (1,0)	1 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Respiratorische Insuffizienz	1 (1,0)	1 (0,9)
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; SAF-Population		
a) Kodiert gemäß MedDRA Version 26.0.		
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Phase 2, Kohorte 2

Zum primären Datenschnitt traten die meisten UE mit Todesfolge in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Es verstarben in Kohorte 2 der Phase 2 drei Patienten aufgrund des PT „COVID-19-Lungenentzündung“ und zwei Patienten aufgrund des PT „Septischer Schock“. Alle anderen PT führten bei lediglich einem Patienten zum Tode.

Alle 200-mg-Patienten

Zum primären Datenschnitt traten die meisten UE mit Todesfolge in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Es verstarben drei Patienten aufgrund des PT „COVID-19-Lungenentzündung“ und zwei Patienten aufgrund des PT „Septischer Schock“. Alle anderen PT führten bei lediglich einem Patienten zum Tode.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: UESI

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
UESI		
Schweregrad ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
CRS		
Ereignisse im PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“		
Jeglicher Schweregrad	49 (46,7)	54 (46,2)
Grad 1	36 (34,3)	41 (35,0)
Grad 2	12 (11,4)	12 (10,3)
Grad 3	1 (1,0)	1 (0,9)
IRR		
PT „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“		
Jeglicher Schweregrad	15 (14,3)	15 (12,8)
Grad 1	4 (3,8)	4 (3,4)
Grad 2	9 (8,6)	9 (7,7)
Grad 3	2 (1,9)	2 (1,7)
TLS		
PT „Tumorlysesyndrom“		
Jeglicher Schweregrad	2 (1,9)	2 (1,7)
Grad 3	2 (1,9)	2 (1,7)
Neurotoxizität (einschließlich ICANS)		
SOC „Erkrankungen des Nervensystems“		
Jeglicher Schweregrad	43 (41,0)	51 (43,6)
Grad 1	24 (22,9)	27 (23,1)
Grad 2	11 (10,5)	16 (13,7)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
UESI		
Schweregrad^a	Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Grad 3	5 (4,8)	5 (4,3)
Grad 4	2 (1,9)	2 (1,7)
Grad 5	1 (1,0)	1 (0,9)
SOC „Psychiatrische Erkrankungen“		
Jeglicher Schweregrad	24 (22,9)	27 (23,1)
Grad 1	16 (15,2)	18 (15,4)
Grad 2	6 (5,7)	7 (6,0)
Grad 3	2 (1,9)	2 (1,7)
Infektionen		
SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“		
Jeglicher Schweregrad	75 (71,4)	85 (72,6)
Grad 1	5 (4,8)	5 (4,3)
Grad 2	26 (24,8)	29 (24,8)
Grad 3	31 (29,5)	37 (31,6)
Grad 4	2 (1,9)	3 (2,6)
Grad 5	11 (10,5)	11 (9,4)
SMQ „Opportunistische Infektionen“^{ab}		
Jeglicher Schweregrad	9 (8,6)	12 (10,3)
Grad 3/4	6 (5,7)	7 (6,0)
Grad 5	2 (1,9)	2 (1,7)
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; SAF-Population ^{a)} Schweregrad gemäß NCI-CTCAE Version 5.0, mit Ausnahme von CRS-Ereignissen, die gemäß Lee et al. 2019 beurteilt wurden [53]. ^{b)} Gemäß Standardisierter MedDRA-Abfrage (enge Suche). SOC und PT wurden kodiert gemäß MedDRA Version 26.0. CRS: Cytokine Release Syndrome; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICANS: Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome; IRR: Infusion Related Reactions; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: System Organ Class; TLS: Tumorlysesyndrom; UESI: UE von spezifischem Interesse		

Als UESI wurden Ereignisse der Kategorien CRS, IRR, TLS, Neurotoxizität und Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) betrachtet.

Phase 2, Kohorte 2

Ein CRS jeglichen Schweregrades trat zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts bei 49 (46,7 %) der Patienten in Kohorte 2 der Phase 2 auf. Der überwiegende Anteil der CRS-Ereignisse war vom Schweregrad 1 und 2; ein CRS vom Schweregrad 3 wurde lediglich für einen Patienten (1,0 %) berichtet.

Eine IRR infolge einer Infusion wurde für 15 Patienten in Kohorte 2 der Phase 2 (14,3 %) dokumentiert, darunter zwei Patienten (1,9 %) mit IRR des Schweregrads 3.

Ein TLS trat bei zwei Patienten (1,9 %) in Kohorte 2 der Phase 2 auf. In beiden Fällen lag ein TLS des Schweregrads 3 vor.

Neurotoxizitätsereignisse, die der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zugeordnet sind, wurden insgesamt für 43 Patienten (41,0 %) in Kohorte 2 der Phase 2 berichtet. Von einem schweren Ereignis des Grades 3 waren fünf Patienten (4,8 %) betroffen, ein schweres Ereignis des Grades 4 erlitten 2 Patienten (1,9 %). Ereignisse des Grades 5 traten bei einem Patienten (1,0 %) auf. Ein ICANS wurde für sieben Patienten (6,7 %) berichtet, darunter drei Patienten (2,9 %) mit einem ICANS des Grades 3/4. Der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ zugeordnete Ereignisse lagen bei 24 Patienten (22,9 %) vor. Nur zwei Patienten (1,9 %) erlitten Ereignisse der Grade 3.

Infektionsereignisse aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten bei 75 Patienten (71,4 %) in Kohorte 2 der Phase 2 auf, darunter 31 Patienten (29,5 %) mit Ereignissen des Grades 3, zwei Patienten (1,9 %) mit Ereignissen des Grades 4 und 11 Patienten mit Ereignissen des Grades 5 (10,5 %). Die Infektionshäufigkeiten sind vor dem Hintergrund der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktiven COVID-19-Pandemie zu betrachten. So war für insgesamt 19 Patienten (18,1 %) eine COVID-19-Infektion dokumentiert, darunter auch schwerwiegende und schwere Ereignisse (vgl. Tabelle 4-108, Tabelle 4-109 und Tabelle 4-110). Opportunistische Infektionen gemäß einer standardisierten MedDRA-Abfrage wurden für neun Patienten (8,6 %) dokumentiert, darunter sechs Patienten (5,7 %) mit Grad 3/4 Ereignissen und zwei Patienten (1,9 %) mit Grad 5 Ereignissen.

Alle 200-mg-Patienten

Ein CRS jeglichen Schweregrades trat zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts bei 54 (46,2 %) aller 200-mg-Patienten auf. Der überwiegende Anteil der CRS-Ereignisse war vom Schweregrad 1 und 2; ein CRS vom Schweregrad 3 wurde lediglich für einen Patienten (0,9 %) berichtet.

Eine IRR infolge einer Infusion wurde für 15 Patienten (12,8 %) dokumentiert, darunter zwei Patienten (1,7 %) mit IRR des Schweregrads 3.

Ein TLS trat bei zwei Patienten (1,7 %) aller 200-mg-Patienten auf. In beiden Fällen lag ein TLS des Schweregrads 3 vor.

Bei allen 200-mg-Patienten traten Neurotoxizitätsereignisse, die der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zugeordnet sind, bei insgesamt 51 Patienten (43,6 %) auf. Von einem schweren Ereignis des Grades 3 waren fünf Patienten (4,3 %) betroffen, ein schweres Ereignis des Grades 4 erlitten 2 Patienten (1,7 %). Ereignisse des Grades 5 traten bei einem Patienten (0,9 %) auf. Ein ICANS wurde für sieben Patienten (6,0 %) berichtet, darunter drei Patienten (2,6 %) mit einem ICANS des Grades 3/4. Der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ zugeordnete Ereignisse lagen bei 27 Patienten (23,1 %) vor. Nur zwei Patienten (1,7 %) erlitten Ereignisse der Grade 3.

Infektionsereignisse aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten bei 85 Patienten (72,6 %) aller 200-mg-Patienten auf, darunter 37 Patienten (31,6 %) mit Ereignissen des Grades 3, drei Patienten (2,6 %) mit Ereignissen des Grades 4 und 11 Patienten mit Ereignissen des Grades 5 (9,4 %). Die Infektionshäufigkeiten sind vor dem Hintergrund der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktiven COVID-19-Pandemie zu betrachten. So war für insgesamt 20 Patienten (17,1 %) eine COVID-19-Infektion dokumentiert, darunter auch schwerwiegende und schwere Ereignisse. Opportunistische Infektionen gemäß einer standardisierten MedDRA-Abfrage wurden für 12 Patienten (10,3 %) dokumentiert, darunter sieben Patienten (6,0 %) mit Grad 3/4 Ereignissen und zwei Patienten (1,7 %) mit Grad 5 Ereignissen.

Auswertungen zum EMA-Datenschnitt vom 06.01.2024

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Gesamtraten UE

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Gesamtraten UE, Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)		
UE	105 (100)	117 (100)
SUE	79 (75,2)	88 (75,2)
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	90 (85,7)	101 (86,3)
Therapieabbrüche aufgrund von UE	20 (19,0)	22 (18,8)
UE mit Todesfolge	15 (14,3)	15 (12,8)
EMA-Datenschnitt: 06.01.2024; SAF-Population CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Im Zeitraum zwischen primärem Datenschnitt und EMA-Datenschnitt traten insgesamt nur sehr wenige UE auf. Dementsprechend weicht die Anzahl an dokumentierten UE nur geringfügig von den Angaben zum primären Datenschnitt ab.

Phase 2, Kohorte 2

Für alle Patienten der Kohorte 2 in Phase2 wurde zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts mindestens ein UE berichtet. Insgesamt traten bei 90/105 (85,7 %) der Patienten schwere UE

mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auf und 79/105 (75,2 %) der Patienten hatten ein SUE. Für 20/105 (19,0 %) der Patienten wurde ein Therapieabbruch aufgrund von UE berichtet und 15/105 (14,3 %) der Patienten erlitten ein UE mit Todesfolge.

Alle 200-mg-Patienten

Für alle Patienten, die in der Studie LINKER-MM1 mit 200 mg Linvoseltamab behandelt worden waren, wurde mindestens ein UE berichtet. Insgesamt traten zum EMA-Datenschnitt bei 101/117 (86,3 %) aller mit 200 mg Linvoseltamab behandelten Patienten schwere UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auf und 88/177 (75,2 %) der Patienten hatten ein SUE. Für 22/117 (18,8 %) der Patienten wurde ein Therapieabbruch aufgrund von UE berichtet und 15/117 (12,8 %) der Patienten erlitten ein UE mit Todesfolge.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Häufige UE nach SOC und PT

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	UE nach SOC und PT, die für ≥ 10 % der Patienten berichtet wurden Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
COVID-19	19 (18,1)	20 (17,1)
Pneumonie	15 (14,3)	19 (16,2)
Infektion der oberen Atemwege	17 (16,2)	22 (18,8)
Sinusitis	< 10 %	12 (10,3)
Untersuchungen		
Neutrophilenzahl erniedrigt	34 (32,4)	39 (33,3)
Thrombozytenzahl vermindert	13 (12,4)	15 (12,8)
Kreatinin im Blut erhöht	13 (12,4)	14 (12,0)
Gewicht erniedrigt	< 10 %	12 (10,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhoe	39 (37,1)	44 (37,6)
Übelkeit	22 (21,0)	27 (23,1)
Erbrechen	18 (17,1)	23 (19,7)
Obstipation	19 (18,1)	21 (17,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	37 (35,2)	43 (36,8)
Dyspnoe	19 (18,1)	24 (20,5)
Nasenverstopfung	14 (13,3)	21 (17,9)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	UE nach SOC und PT, die für ≥ 10 % der Patienten berichtet wurden Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Schmerzen im Oropharynx	12 (11,4)	15 (12,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hypokaliämie	23 (21,9)	29 (24,8)
Appetit vermindert	14 (13,3)	17 (14,5)
Hypophosphatämie	13 (12,4)	16 (13,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Arthralgie	31 (29,5)	35 (29,9)
Rückenschmerzen	19 (18,1)	24 (20,5)
Schmerz in einer Extremität	12 (11,4)	14 (12,0)
Myalgie	< 10 %	13 (11,1)
Knochenschmerzen	< 10 %	12 (10,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Ermüdung	31 (29,5)	39 (33,3)
Fieber	14 (13,3)	20 (17,1)
Ödem peripher	16 (15,2)	18 (15,4)
Schüttelfrost	< 10 %	12 (10,3)
Erkrankungen des Immunsystems		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	49 (46,7)	54 (46,2)
Hypogammaglobulinämie	18 (17,1)	19 (16,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	39 (37,1)	45 (38,5)
Neutropenie	13 (12,4)	15 (12,8)
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	23 (21,9)	26 (22,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	16 (15,2)	16 (13,7)
Psychiatrische Erkrankungen		
Schlaflosigkeit	13 (12,4)	15 (12,8)
Gefäßerkrankungen		
Hypertonie	11 (10,5)	12 (10,3)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	UE nach SOC und PT, die für ≥ 10 % der Patienten berichtet wurden Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
EMA-Datenschnitt: 06.01.2024; SAF-Population a) Kodiert gemäß MedDRA Version 26.1. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Bis zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts häufig aufgetretene UE sind in Tabelle 4-115 umfänglich nach SOC und PT dargestellt.

Phase 2, Kohorte 2

Für Patienten in Kohorte 2 der Phase 2 waren die am häufigsten berichteten PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ (49 Patienten, 46,7 %) und „Anämie“ (39 Patienten, 37,1 %). Weitere häufig aufgetretene PT waren „Diarrhoe“ (39 Patienten, 37,1 %) und „Husten“ (37 Patienten, 35,2 %) sowie „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (34 Patienten, 32,4 %).

Alle 200-mg-Patienten

Für alle 200-mg-Patienten traten die oben genannten PT ebenfalls am häufigsten auf. In den PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ und „Anämie“ waren zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts keine neuen Ereignisse aufgetreten. In den übrigen PT wurden nur wenige zusätzliche UE im Zeitraum zwischen den beiden Datenschnitten dokumentiert.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Häufige SUE nach SOC und PT

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	SUE nach SOC und PT, die für ≥ 5 % der Patienten berichtet wurden Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Pneumonie	11 (10,5)	15 (12,8)
COVID-19	8 (7,6)	8 (6,8)
Erkrankungen des Immunsystems		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	28 (26,7)	32 (27,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Akute Nierenschädigung	6 (5,7)	6 (5,1)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
EMA-Datenschnitt: 06.01.2024; SAF-Population ^{a)} Kodiert gemäß MedDRA Version 26.1. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts wurden im Vergleich zum primären Datenschnitt keine weiteren SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten aufgetreten sind, dokumentiert.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Häufige schwere UE nach SOC und PT

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	Schwere UE ^b nach SOC und PT, die für ≥ 5 % der Patienten berichtet wurden Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Pneumonie	13 (12,4)	17 (14,5)
COVID-19	8 (7,6)	8 (6,8)
Untersuchungen		
Neutrophilenzahl erniedrigt	33 (31,4)	38 (32,5)
Thrombozytenzahl vermindert	10 (9,5)	12 (10,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	8 (7,6)	10 (8,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	31 (29,5)	36 (30,8)
Neutropenie	13 (12,4)	15 (12,8)
Febrile Neutropenie	6 (5,7)	8 (6,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Akute Nierenschädigung	7 (6,7)	7 (6,0)
EMA-Datenschnitt: 06.01.2024; SAF-Population		
a) Kodiert gemäß MedDRA Version 26.1.		
b) CTCAE ≥ 3		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Phase 2, Kohorte 2

Zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts waren die am häufigsten berichteten schweren UE (CTCAE ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Patienten in Kohorte 2 der Phase 2 sind, die PT

„Neutrophilenzahl erniedrigt“ (33 Patienten, 31,4 %), „Anämie“ (31 Patienten, 29,5 %), „Pneumonie“ (13 Patienten, 12,4 %) und „Neutropenie“ (13 Patienten, 12,4 %). Insgesamt sind damit nur sehr wenige schwere UE seit dem Zeitpunkt des primären Datenschnitts aufgetreten.

Alle 200-mg-Patienten

Zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts waren die am häufigsten berichteten schweren UE (CTCAE ≥ 3), die bei ≥ 5 % aller 200-mg-Patienten aufgetreten sind, die PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (38 Patienten, 32,5%), „Anämie“ (36 Patienten, 30,8 %), „Pneumonie“ (17 Patienten, 14,5 %) und „Neutropenie“ (15 Patienten, 12,8 %). Insgesamt sind damit nur sehr wenige schwere UE seit dem Zeitpunkt des primären Datenschnitts aufgetreten.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	Therapieabbrüche aufgrund von UE Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
COVID-19-Lungenentzündung	2 (1,9)	2 (1,7)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	1 (1,0)	2 (1,7)
Sepsis durch Pseudomonas	1 (1,0)	2 (1,7)
Escherichia-Sepsis	1 (1,0)	1 (0,9)
Hämophilus-Sepsis	1 (1,0)	1 (0,9)
Pneumonie grippal	1 (1,0)	1 (0,9)
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	1 (1,0)	1 (0,9)
Septischer Schock	1 (1,0)	1 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems		
Enzephalopathie	1 (1,0)	1 (0,9)
Hyperammonämische Enzephalopathie	1 (1,0)	1 (0,9)
Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)	1 (1,0)	1 (0,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	1 (1,0)	1 (0,9)
Neutropenie	1 (1,0)	1 (0,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Adenokarzinom des Pankreas	1 (1,0)	1 (0,9)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	Therapieabbrüche aufgrund von UE Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Prostatakarzinom	1 (1,0)	1 (0,9)
Prostatakarzinom mit Metastasen	1 (1,0)	1 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Pneumonitis	1 (1,0)	1 (0,9)
Respiratorische Insuffizienz	1 (1,0)	1 (0,9)
Herzerkrankungen		
Dilatative Kardiomyopathie	1 (1,0)	1 (0,9)
EMA-Datenschnitt: 06.01.2024; SAF-Population ^{a)} Kodiert gemäß MedDRA Version 26.1. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Therapieabbrüche aufgrund von UE zum EMA-Datenschnitt sind in Tabelle 4-118 umfassend nach SOC und PT dargestellt.

Phase 2, Kohorte 2

Der PT „COVID-19-Lungenentzündung“ führte bei 2 Patienten aus der Kohorte 2 der Phase 2 zu einem Therapieabbruch. Alle anderen PT waren nicht bei mehr als einem Patienten für einen Therapieabbruch verantwortlich. Seit dem primären Datenschnitt hatten insgesamt drei weitere Patienten in Phase 2, Kohorte 2 die Therapie mit Linvoseltamab aufgrund von UE abgebrochen. Insbesondere war jeweils ein Ereignis in den PT „Anämie“ und „Neutropenie“ für die zusätzlichen Therapieabbrüche verantwortlich.

Alle 200-mg-Patienten

Der PT „COVID-19-Lungenentzündung“ führte bei zwei Patienten aller 200-mg-Patienten zu einem Therapieabbruch. Die PT „Pneumocystis jirovecii-Pneumonie“ und „Sepsis durch Pseudomonas“ führten bei allen 200-mg-Patienten zu jeweils zwei Therapieabbrüchen. Alle anderen PT waren nicht bei mehr als einem Patienten für einen Therapieabbruch verantwortlich. Seit dem primären Datenschnitt hatten insgesamt drei weitere Patienten die Therapie mit Linvoseltamab aufgrund von UE abgebrochen. Insbesondere war jeweils ein Ereignis in den PT „Anämie“ und „Neutropenie“ für die zusätzlichen Therapieabbrüche verantwortlich.

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: UE mit Todesfolge nach SOC und PT

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	UE mit Todesfolge Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
COVID-19-Lungenentzündung	3 (2,9)	3 (2,6)
Septischer Schock	2 (1,9)	2 (1,7)
Escherichia-Sepsis	1 (1,0)	1 (0,9)
Hämophilus-Sepsis	1 (1,0)	1 (0,9)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	1 (1,0)	1 (0,9)
Pneumonie grippal	1 (1,0)	1 (0,9)
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	1 (1,0)	1 (0,9)
Sepsis durch Pseudomonas	1 (1,0)	1 (0,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Adenokarzinom des Pankreas	1 (1,0)	1 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems		
Enzephalopathie	1 (1,0)	1 (0,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Chronische Nierenerkrankung	1 (1,0)	1 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Respiratorische Insuffizienz	1 (1,0)	1 (0,9)
EMA-Datenschnitt: 06.01.2024; SAF-Population		
a) Kodiert gemäß MedDRA Version 26.1.		
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Zum EMA-Datenschnitt trat ein weiteres UE mit Todesfolge im PT „Adenokarzinom des Pankreas“ für einen Patienten in Kohorte 2 der Phase 2 auf. Dieses Ereignis wurde auch in der kombinierten Betrachtung aller 200-mg-Patienten erfasst.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: UESI

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
UESI		
Schweregrad ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
CRS		
Ereignisse im PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“		
Jeglicher Schweregrad	49 (46,7)	54 (46,2)
Grad 1	36 (34,3)	41 (35,0)
Grad 2	12 (11,4)	12 (10,3)
Grad 3	1 (1,0)	1 (0,9)
IRR		
PT „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“		
Jeglicher Schweregrad	16 (15,2)	16 (13,7)
Grad 1	4 (3,8)	4 (3,4)
Grad 2	9 (8,6)	9 (7,7)
Grad 3	3 (2,9)	3 (2,6)
TLS		
PT „Tumorlysesyndrom“		
Jeglicher Schweregrad	2 (1,9)	2 (1,7)
Grad 3	2 (1,9)	2 (1,7)
Neurotoxizität (einschließlich ICANS)		
SOC „Erkrankungen des Nervensystems“		
Jeglicher Schweregrad	48 (45,7)	56 (47,9)
Grad 1	26 (24,8)	29 (24,8)
Grad 2	13 (12,4)	18 (15,4)
Grad 3	6 (5,7)	6 (5,1)
Grad 4	2 (1,9)	2 (1,7)
Grad 5	1 (1,0)	1 (0,9)
SOC „Psychiatrische Erkrankungen“		
Jeglicher Schweregrad	24 (22,9)	27 (23,1)
Grad 1	16 (15,2)	18 (15,4)
Grad 2	6 (5,7)	7 (6,0)
Grad 3	2 (1,9)	2 (1,7)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
UESI		
Schweregrad ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Infektionen		
SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“		
Jeglicher Schweregrad	77 (73,3)	87 (74,4)
Grad 1	4 (3,8)	4 (3,4)
Grad 2	27 (25,7)	30 (25,6)
Grad 3	33 (31,4)	39 (33,3)
Grad 4	2 (1,9)	3 (2,6)
Grad 5	11 (10,5)	11 (9,4)
SMQ „Opportunistische Infektionen“ ^{ab}		
Jeglicher Schweregrad	9 (8,6)	12 (10,3)
Grad 3/4	6 (5,7)	7 (6,0)
Grad 5	2 (1,9)	2 (1,7)
EMA-Datenschnitt: 06.01.2024; SAF-Population		
^{a)} Schweregrad gemäß NCI-CTCAE Version 5.0, mit Ausnahme von CRS-Ereignissen, die gemäß Lee et al. 2019 beurteilt wurden [53].		
^{b)} Gemäß Standardisierter MedDRA-Abfrage (enge Suche).		
SOC und PT wurden kodiert gemäß MedDRA Version 26.1.		
CRS: Cytokine Release Syndrome; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICANS: Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome; IRR: Infusion Related Reactions; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: System Organ Class; TLS: Tumorlysesyndrom; UESI: UE von spezifischem Interesse		

Als UESI wurden Ereignisse der Kategorien CRS, IRR, TLS, Neurotoxizität und Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) betrachtet.

Zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts sind keine neuen CRS-Ereignisse aufgetreten. Ebenso sind in der Kategorie TLS sind zum Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts keine weiteren Ereignisse aufgetreten.

Phase 2, Kohorte 2

In der Kategorie IRR wurde im Zeitraum bis zum EMA-Datenschnitt ein neues Ereignis erfasst. Eine IRR infolge einer Infusion wurde somit für 16 Patienten in Kohorte 2 der Phase 2 (15,2 %) dokumentiert, darunter drei Patienten (2,9 %) mit IRR des Schweregrads 3.

Neurotoxizitätsereignisse, die der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zugeordnet sind, wurden zum EMA-Datenschnitt insgesamt für 48 Patienten (45,7 %) in Kohorte 2 der Phase 2 berichtet. Von einem schweren Ereignis des Grades 3 waren sechs Patienten (5,7 %) betroffen,

ein schweres Ereignis des Grades 4 erlitten 2 Patienten (1,9 %). Ereignisse des Grades 5 traten bei einem Patienten (1,0 %) auf. Neue Ereignisse im PT „ICANS“ sind im Zeitraum bis zum EMA-Datenschnitt nicht aufgetreten. Ebenso wurden keine weiteren Ereignisse in der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ erfasst.

Infektionsereignisse aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten zum EMA-Datenschnitt bei 77 Patienten (73,3 %) in Kohorte 2 der Phase 2 auf, darunter 33 Patienten (31,4 %) mit Ereignissen des Grades 3, zwei Patienten (1,9 %) mit Ereignissen des Grades 4 und 11 Patienten mit Ereignissen des Grades 5 (10,5 %). Damit traten insbesondere Ereignisse des Schweregrades 1 und 2 im Zeitraum bis zum EMA-Datenschnitt auf, während weitere schwere Ereignisse der Grade 4 und 5 nicht aufgetreten sind. Auch weitere opportunistische Infektionen gemäß einer standardisierten MedDRA-Abfrage traten im Zeitraum bis zum EMA-Datenschnitt nicht auf.

Alle 200-mg-Patienten

In der Kategorie IRR wurde im Zeitraum bis zum EMA-Datenschnitt ein neues Ereignis erfasst. Eine IRR infolge einer Infusion wurde somit für 16 Patienten aller 200-mg-Patienten (13,7 %) dokumentiert, darunter drei Patienten (2,6 %) mit IRR des Schweregrads 3.

Bei allen 200-mg-Patienten traten Neurotoxizitätsereignisse, die der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zugeordnet sind, zum EMA-Datenschnitt bei insgesamt 56 Patienten (47,9 %) auf. Von einem schweren Ereignis des Grades 3 waren sechs Patienten (5,1 %) betroffen, ein schweres Ereignis des Grades 4 erlitten 2 Patienten (1,7 %). Ereignisse des Grades 5 traten bei einem Patienten (0,9 %) auf. Neue Ereignisse im PT „ICANS“ sind im Zeitraum bis zum EMA-Datenschnitt nicht aufgetreten. Ebenso wurden keine weiteren Ereignisse in der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ erfasst.

Infektionsereignisse aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten bei 87 Patienten (74,4 %) aller 200-mg-Patienten auf, darunter 39 Patienten (33,3 %) mit Ereignissen des Grades 3. Damit traten insbesondere Ereignisse des Schweregrades 1 und 2 im Zeitraum bis zum EMA-Datenschnitt auf, während weitere schwere Ereignisse der Grade 4 und 5 nicht aufgetreten sind. Auch weitere opportunistische Infektionen gemäß einer standardisierten MedDRA-Abfrage traten im Zeitraum bis zum EMA-Datenschnitt nicht auf.

Auswertungen zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: Gesamtraten UE

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Gesamtraten UE, Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)		
UE	105 (100)	117 (100)
SUE	82 (78,1)	91 (77,8)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	92 (87,6)	103 (88,0)
Therapieabbrüche aufgrund von UE	22 (21,0)	24 (20,5)
UE mit Todesfolge	17 (16,2)	17 (14,5)
Aktueller Datenschnitt: 23.07.2024; FAS-Population CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Phase 2, Kohorte 2

Für alle Patienten in Phase 2, Kohorte 2 wurde zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts mindestens ein UE berichtet. Insgesamt traten bei 92/105 (87,6 %) der Patienten schwere UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auf und 82/105 (78,1 %) der Patienten hatten ein SUE. Für 22/105 (21,0 %) der Patienten wurde ein Therapieabbruch aufgrund von UE berichtet und 17/105 (16,2 %) der Patienten erlitten ein UE mit Todesfolge.

Alle 200-mg-Patienten

Für alle 200-mg-Patienten wurde ebenfalls mindestens ein UE berichtet. Insgesamt traten zum aktuellen Datenschnitt bei 103/117 (88,0 %) aller mit 200 mg Linvoseltamab behandelten Patienten schwere UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auf und 91/117 (77,8 %) der Patienten hatten ein SUE. Für 24/117 (20,5 %) der Patienten wurde ein Therapieabbruch aufgrund von UE berichtet und 17/117 (14,5 %) der Patienten erlitten ein UE mit Todesfolge.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: Häufige UE nach SOC und PT

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	UE nach SOC und PT, die für ≥ 10 % der Patienten berichtet wurden Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektion der oberen Atemwege	20 (19,0)	25 (21,4)
Pneumonie	17 (16,2)	21 (17,9)
COVID-19	19 (18,1)	20 (17,1)
Sinusitis	13 (12,4)	16 (13,7)
Harnwegsinfektion	11 (10,5)	13 (11,1)
Untersuchungen		
Neutrophilenzahl erniedrigt	34 (32,4)	40 (34,2)
Thrombozytenzahl vermindert	13 (12,4)	15 (12,8)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	UE nach SOC und PT, die für ≥ 10 % der Patienten berichtet wurden Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Kreatinin im Blut erhöht	13 (12,4)	14 (12,0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	< 10 %	12 (10,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhoe	44 (41,9)	49 (41,9)
Übelkeit	23 (21,9)	28 (23,9)
Erbrechen	20 (19,0)	25 (21,4)
Obstipation	19 (18,1)	21 (17,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	41 (39,0)	47 (40,2)
Dyspnoe	22 (21,0)	27 (23,1)
Nasenverstopfung	15 (14,3)	22 (18,8)
Schmerzen im Oropharynx	13 (12,4)	16 (13,7)
Husten mit Auswurf	< 10 %	12 (10,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hypokaliämie	23 (21,9)	29 (24,8)
Appetit vermindert	15 (14,3)	18 (15,4)
Hypophosphatämie	13 (12,4)	16 (13,7)
Hyperurikaemie	12 (11,4)	13 (11,1)
Hyperglykaemie	11 (10,5)	< 10 %
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Arthralgie	33 (31,4)	38 (32,5)
Rückenschmerzen	22 (21,0)	27 (23,1)
Myalgie	12 (11,4)	15 (12,8)
Schmerz in einer Extremität	13 (12,4)	15 (12,8)
Knochenschmerzen	< 10 %	12 (10,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Ermüdung	32 (30,5)	40 (34,2)
Ödem peripher	19 (18,1)	21 (17,9)
Fieber	15 (14,3)	21 (17,9)
Schüttelfrost	< 10 %	13 (11,1)
Erkrankungen des Immunsystems		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	49 (46,7)	54 (46,2)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	UE nach SOC und PT, die für ≥ 10 % der Patienten berichtet wurden Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Hypogammaglobulinämie	19 (18,1)	20 (17,1)
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	26 (24,8)	29 (24,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	41 (39,0)	47 (40,2)
Neutropenie	14 (13,3)	16 (13,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	16 (15,2)	16 (13,7)
Sturz	< 10 %	12 (10,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Pruritus	11 (10,5)	< 10 %
Psychiatrische Erkrankungen		
Schlaflosigkeit	15 (14,3)	17 (14,5)
Gefäßerkrankungen		
Hypertonie	11 (10,5)	12 (10,3)
Aktueller Datenschnitt: 23.07.2024; SAF-Population ^{a)} Kodiert gemäß MedDRA Version 27.0. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Bis zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts häufig aufgetretene UE sind in Tabelle 4-122 umfänglich nach SOC und PT dargestellt.

Phase 2, Kohorte 2

Für Patienten in Phase 2, Kohorte 2 waren die am häufigsten berichteten PT zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ (49 Patienten, 46,7 %) und „Diarrhoe“ (44 Patienten, 41,9 %). Weitere häufig aufgetretene PT waren „Anämie“ und „Husten“ (jeweils 41 Patienten, 39,0 %) sowie „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (34 Patienten, 32,4 %), „Arthralgie“ (33 Patienten, 31,4 %) und „Ermüdung“ (32 Patienten, 30,5 %).

Alle 200-mg-Patienten

Für alle 200-mg-Patienten traten die oben genannten PT ebenfalls am häufigsten auf. In allen übrigen PT wurden nur wenige zusätzliche UE im Zeitraum zwischen dem EMA-Datenschnitt und dem aktuellen Datenschnitt dokumentiert.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: Häufige SUE nach SOC und PT

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	SUE nach SOC und PT, die für ≥ 5 % der Patienten berichtet wurden Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Pneumonie	13 (12,4)	17 (14,5)
COVID-19	8 (7,6)	8 (6,8)
Erkrankungen des Immunsystems		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	28 (26,7)	32 (27,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Akute Nierenschädigung	6 (5,7)	6 (5,1)
Aktueller Datenschnitt: 23.07.2024; SAF-Population		
^{a)} Kodiert gemäß MedDRA Version 27.0.		
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts wurden im Vergleich zum EMA-Datenschnitt lediglich im PT „Pneumonie“ für zwei weitere Patienten SUE erfasst. In den übrigen PT wurden zum aktuellen Datenschnitt keine weiteren SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten aufgetreten sind, dokumentiert.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Häufige schwere UE nach SOC und PT

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	Schwere UE ^b nach SOC und PT, die für ≥ 5 % der Patienten berichtet wurden Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Pneumonie	15 (14,3)	19 (16,2)
COVID-19	8 (7,6)	8 (6,8)
Untersuchungen		
Neutrophilenzahl erniedrigt	33 (31,4)	39 (33,3)
Thrombozytenzahl vermindert	10 (9,5)	12 (10,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	9 (8,6)	11 (9,4)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	Schwere UE ^b nach SOC und PT, die für ≥ 5 % der Patienten berichtet wurden Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	31 (29,5)	36 (30,8)
Neutropenie	14 (13,3)	16 (13,7)
Febrile Neutropenie	6 (5,7)	8 (6,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Akute Nierenschädigung	7 (6,7)	7 (6,0)
Aktueller Datenschnitt: 23.07.2024; SAF-Population		
a) Kodiert gemäß MedDRA Version 27.0.		
b) CTCAE ≥ 3		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Phase 2, Kohorte 2

Im Zeitraum bis zum aktuellen Datenschnitt sind insgesamt nur sehr wenige zusätzliche schwere UE dokumentiert worden. Im PT „Pneumonie“ traten bei zwei weiteren Patienten schwere UE auf. In den PT „Neutropenie“ und „Lymphozytenzahl erniedrigt“ wurde jeweils ein zusätzliches Ereignis dokumentiert. Weitere schwere UE, die für ≥ 5 % der Patienten berichtet wurden, traten nicht auf.

Alle 200-mg-Patienten

Im Zeitraum bis zum aktuellen Datenschnitt wurde lediglich ein zusätzliches Ereignis im PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ dokumentiert. Weitere schwere UE, die für ≥ 5 % der Patienten berichtet wurden, traten seit dem Zeitpunkt des EMA-Datenschnitts nicht auf.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	Therapieabbrüche aufgrund von UE Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
COVID-19-Lungenentzündung	2 (1,9)	2 (1,7)
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	2 (1,9)	2 (1,7)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC^a PT^a	Therapieabbrüche aufgrund von UE Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	1 (1,0)	2 (1,7)
Sepsis durch Pseudomonas	1 (1,0)	2 (1,7)
Escherichia-Sepsis	1 (1,0)	1 (0,9)
Hämophilus-Sepsis	1 (1,0)	1 (0,9)
Pneumonie grippal	1 (1,0)	1 (0,9)
Septischer Schock	1 (1,0)	1 (0,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Adenokarzinom des Pankreas	1 (1,0)	1 (0,9)
Prostatakarzinom	1 (1,0)	1 (0,9)
Prostatakarzinom mit Metastasen	1 (1,0)	1 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems		
Enzephalopathie	1 (1,0)	1 (0,9)
Hyperammonämische Enzephalopathie	1 (1,0)	1 (0,9)
Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)	1 (1,0)	1 (0,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	1 (1,0)	1 (0,9)
Neutropenie	1 (1,0)	1 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Pneumonitis	1 (1,0)	1 (0,9)
Respiratorische Insuffizienz	1 (1,0)	1 (0,9)
Herzerkrankungen		
Dilatative Kardiomyopathie	1 (1,0)	1 (0,9)
Augenerkrankungen		
Sehen verschwommen	1 (1,0)	1 (0,9)
Aktueller Datenschnitt: 23.07.2024; SAF-Population ^{a)} Kodiert gemäß MedDRA Version 27.0. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Therapieabbrüche aufgrund von UE zum aktuellen Datenschnitt sind in Tabelle 4-125 umfassend nach SOC und PT dargestellt.

Phase 2, Kohorte 2

Seit dem EMA-Datenschnitt war ein weiteres Ereignis im PT „Progressive multifokale Leukoenzephalopathie“ aufgetreten. Zudem war bei einem Patienten im PT „Sehen verschwommen“ der SOC „Augenerkrankungen“ ein UE aufgetreten, das zum Therapieabbruch führte. In allen weiteren SOC und PT wurden seit dem EMA-Datenschnitt keine weiteren Ereignisse erfasst.

Alle 200-mg-Patienten

Seit dem EMA-Datenschnitt war ein weiteres Ereignis im PT „Progressive multifokale Leukoenzephalopathie“ aufgetreten. Zudem war bei einem Patienten im PT „Sehen verschwommen“ der SOC „Augenerkrankungen“ ein UE aufgetreten, das zum Therapieabbruch führte. In allen weiteren SOC und PT wurden seit dem EMA-Datenschnitt keine weiteren Ereignisse erfasst.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: UE mit Todesfolge nach SOC und PT

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	UE mit Todesfolge Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
COVID-19-Lungenentzündung	3 (2,9)	3 (2,6)
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	2 (1,9)	2 (1,7)
Septischer Schock	2 (1,9)	2 (1,7)
Escherichia-Sepsis	1 (1,0)	1 (0,9)
Hämophilus-Sepsis	1 (1,0)	1 (0,9)
Infektion	1 (1,0)	1 (0,9)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	1 (1,0)	1 (0,9)
Pneumonie grippal	1 (1,0)	1 (0,9)
Sepsis durch Pseudomonas	1 (1,0)	1 (0,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Adenokarzinom des Pankreas	1 (1,0)	1 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems		
Enzephalopathie	1 (1,0)	1 (0,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Chronische Nierenerkrankung	1 (1,0)	1 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Respiratorische Insuffizienz	1 (1,0)	1 (0,9)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
SOC ^a PT ^a	UE mit Todesfolge Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Aktueller Datenschnitt: 23.07.2024; SAF-Population		
a) Kodiert gemäß MedDRA Version 27.0.		
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Zum aktuellen Datenschnitt trat ein weiteres UE mit Todesfolge für einen Patienten in Phase 2, Kohorte 2 jeweils im PT „Progressive multifokale Leukoencephalopathie“ und im PT „Infektionen“ auf. Diese Ereignisse wurden entsprechend auch in der kombinierten Betrachtung aller 200-mg-Patienten erfasst.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: UESI

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
UESI		
Schweregrad ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
CRS		
Ereignisse im PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“		
Jeglicher Schweregrad	49 (46,7)	54 (46,2)
Grad 1	36 (34,3)	41 (35,0)
Grad 2	12 (11,4)	12 (10,3)
Grad 3	1 (1,0)	1 (0,9)
IRR		
PT „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“		
Jeglicher Schweregrad	16 (15,2)	16 (13,7)
Grad 1	4 (3,8)	4 (3,4)
Grad 2	9 (8,6)	9 (7,7)
Grad 3	3 (2,9)	3 (2,6)
TLS		
PT „Tumorlysesyndrom“		
Jeglicher Schweregrad	2 (1,9)	2 (1,7)
Grad 3	2 (1,9)	2 (1,7)
Neurotoxizität (einschließlich ICANS)		
SOC „Erkrankungen des Nervensystems“		
Jeglicher Schweregrad	54 (51,4)	62 (53,0)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
UESI		
Schweregrad^a	Anteil der Patienten mit Ereignis, n (%)	
Grad 1	27 (25,7)	29 (24,8)
Grad 2	17 (16,2)	22 (18,8)
Grad 3	7 (6,7)	8 (6,8)
Grad 4	2 (1,9)	2 (1,7)
Grad 5	1 (1,0)	1 (0,9)
SOC „Psychiatrische Erkrankungen“		
Jeglicher Schweregrad	25 (23,8)	30 (25,6)
Grad 1	16 (15,2)	19 (16,2)
Grad 2	7 (6,7)	9 (7,7)
Grad 3	2 (1,9)	2 (1,7)
Infektionen		
SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“		
Jeglicher Schweregrad	78 (74,3)	88 (75,2)
Grad 1	4 (3,8)	4 (3,4)
Grad 2	25 (23,8)	28 (23,9)
Grad 3	34 (32,4)	40 (34,2)
Grad 4	2 (1,9)	3 (2,6)
Grad 5	13 (12,4)	13 (11,1)
SMQ „Opportunistische Infektionen“^{ab}		
Jeglicher Schweregrad	10 (9,5)	13 (11,1)
Grad 3/4	6 (5,7)	7 (6,0)
Grad 5	3 (2,9)	3 (2,6)
Aktueller Datenschnitt: 23.07.2024; SAF-Population ^{a)} Schweregrad gemäß NCI-CTCAE Version 5.0, mit Ausnahme von CRS-Ereignissen, die gemäß Lee et al. 2019 beurteilt wurden [53]. ^{b)} Gemäß Standardisierter MedDRA-Abfrage (enge Suche). SOC und PT wurden kodiert gemäß MedDRA Version 27.0. CRS: Cytokine Release Syndrome; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICANS: Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome; IRR: Infusion Related Reactions; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: System Organ Class; TLS: Tumorlysesyndrom; UESI: UE von spezifischem Interesse		

Als UESI wurden Ereignisse der Kategorien CRS, IRR, TLS, Neurotoxizität und Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) betrachtet.

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts sind keine neuen CRS und IRR-Ereignisse aufgetreten. Ebenso sind in der Kategorie TLS sind zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts keine weiteren Ereignisse aufgetreten.

Phase 2, Kohorte 2

Neurotoxizitätsereignisse, die der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zugeordnet sind, wurden zum aktuellen Datenschnitt insgesamt für 54 Patienten (51,4 %) in Phase 2, Kohorte 2 berichtet. Seit dem EMA-Datenschnitt wurden primär Ereignisse vom Schweregrad 1 und 2 dokumentiert. Es trat lediglich ein zusätzliches schweres Ereignis des Grades 3 auf, sodass zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts insgesamt sieben Patienten (6,7 %) betroffen waren. Neue Ereignisse im PT „ICANS“ sind im Zeitraum bis zum aktuellen Datenschnitt nicht aufgetreten. Ein zusätzliches Ereignis des Schweregrades 2 wurde in der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ erfasst.

Infektionsereignisse aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten zum aktuellen Datenschnitt bei 78 Patienten (74,3 %) in Phase 2, Kohorte 2 auf, darunter 13 Patienten mit Ereignissen des Grades 5 (12,4 %). Im Zeitraum bis zum aktuellen Datenschnitt trat zudem eine weitere opportunistische Infektion gemäß einer standardisierten MedDRA-Abfrage auf, die mit Schweregrad 5 tödlich verlief.

Alle 200-mg-Patienten

Unter allen 200-mg-Patienten traten Neurotoxizitätsereignisse, die der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zugeordnet sind, zum aktuellen Datenschnitt bei insgesamt 62 Patienten (53,0 %) auf. Seit dem EMA-Datenschnitt wurden primär Ereignisse vom Schweregrad 1 und 2 dokumentiert. Es traten zwei zusätzliche schwere Ereignisse des Grades 3 auf, sodass zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts insgesamt acht Patienten (6,8 %) betroffen waren. Neue Ereignisse im PT „ICANS“ sind im Zeitraum bis zum aktuellen Datenschnitt nicht aufgetreten. In der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ wurden zwei Ereignisse vom Schweregrad 1 und 2 erfasst.

Infektionsereignisse aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten zum aktuellen Datenschnitt bei 88 Patienten (75,2 %) auf, darunter 13 Patienten mit Ereignissen des Grades 5 (11,1 %). Im Zeitraum bis zum aktuellen Datenschnitt trat zudem eine weitere opportunistische Infektion gemäß einer standardisierten MedDRA-Abfrage auf, die mit Schweregrad 5 tödlich verlief.

Fazit zur Sicherheit

Für das hier untersuchte stark vorbehandelten Patientenkollektiv in einem weit fortgeschrittenen Stadium des r/r MM zeigte sich ein annehmbares und gut handhabbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Besondere Risiken, die mit dem Wirkmechanismus eines T-Zell-rekrutierenden Wirkstoffs wie Linvoseltamab, aber auch mit anhaltenden, insbesondere immunsuppressiven Wirkungen vorheriger Therapien und mit der Grunderkrankung verbunden sein könnten, waren gut beherrschbar. So ließen sich insbesondere Ereignisse von CRS, IRR, TLS, Infektionen und Neurotoxizität, 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.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 diskutiert. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Somit wird von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Gemäß dem SAP der Studie LINKER-MM1 waren für den primären Endpunkt ORR eine Reihe von explorativen, rein deskriptiven Subgruppenanalysen nach verschiedenen demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika präspezifiziert (vgl. Abschnitt 4.2.5.5). Neben präspezifizierten Subgruppenanalysen wurden für den Studienbericht und im Rahmen des Zulassungsprozesses weitere Subgruppenanalysen für zusätzliche Charakteristika mit möglicher medizinischer Relevanz durchgeführt. Teilweise auch für den Endpunkt Sicherheit. Um eine differenzierte Beurteilung der Wirksamkeit von Linvoseltamab in der vorliegenden heterogenen, stark vorbehandelten Patientenpopulation zu ermöglichen, wurden diese verfügbaren Subgruppenanalysen im Folgenden dargestellt.

Die Tabelle 4-128 gibt einen Überblick über die durchgeführten und nachfolgend dargestellten Subgruppenanalysen. Auf die Durchführung darüberhinausgehender *post-hoc*-Analysen wurde vor dem Hintergrund des einarmigen Studiendesigns mit rein deskriptiver Statistik ohne formale Hypothesentestung verzichtet.

Es wurden Subgruppenanalysen auf Basis der drei verfügbaren Datenschnitte dargestellt (primärer Datenschnitt vom 08.09.2023, EMA-Datenschnitt vom 06.01.2024 und aktueller Datenschnitt vom 23.07.2024). Die Operationalisierung der Endpunkte ORR und Sicherheit entspricht der Beschreibung in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 und Abschnitt 4.3.2.3.3.1.10. Angaben zu den untersuchten Subgruppenmerkmalen und den entsprechenden Baseline-Werten der Studienpopulationen finden sich in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.2.3.2.1.

Tabelle 4-128: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LINKER-MM1	Endpunkt	
Subgruppenmerkmal	ORR	Sicherheit
Altersgruppe 1	●	○
Altersgruppe 2	●	○
Geschlecht	●	○
Abstammung 1	●	○ ^a
Abstammung 2	●	○ ^a
ECOG-Status zu Baseline	●	n. d.
Zytogenetisches Risiko	●	n. d.
R-ISS-Stadium gemäß CRF	●	n. d.
ISS-Stadium	●	n. d.
Extramedulläres Plasmozytom zu Baseline	●	n. d.
Exposition gegenüber vorherigen	●	n. d.

Studie LINKER-MM1	Endpunkt	
Subgruppenmerkmal	ORR	Sicherheit
Therapien		
Refraktär gegenüber der letzten Therapielinie	•	n. d.
Refraktär gegenüber vorherigen Therapielinien	•	n. d.
Plasmozytose des Knochenmarks Kategorie 1	•	n. d.
Plasmozytose des Knochenmarks Kategorie 2	•	n. d.
BCMA-Spiegel in der Knochenmarksbiopsie (cytoplasmatischer H-Score)	•	n. d.
BCMA-Spiegel in der Knochenmarksbiopsie (membraner H-Score)	•	n. d.
BCMA im Serum (sBCMA) zu Baseline	•	n. d.
M-Protein im Serum zu Baseline	•	n. d.
M-Protein im Urin zu Baseline	•	n. d.
Involvierte Leichtketten zu Baseline	•	n. d.
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	•	n. d.
Zeit seit der MM-Diagnose	•	n. d.
MM-Subtyp	○	n. d.
LDH-Level	○	n. d.
Plasmozytom (extramedullär und paramedullär) zu Baseline	○	n. d.
Paramedulläres Plasmozytom zu Baseline	○	n. d.
Immunoglobulin A zu Baseline für Patienten mit IgA	○	n. d.
Immunoglobulin A zu Baseline	○	n. d.
Involvierte Kappa-Ketten zu Baseline	○	n. d.
Involvierte Lambda-Ketten zu Baseline	○	n. d.
Gesamt Kappa/Lambda-Verhältnis zu Baseline	○	n. d.
Kreatinin-Clearance gemäß CKD-Kriterien zu Baseline	○	n. d.

Studie LINKER-MM1	Endpunkt	
Subgruppenmerkmal	ORR	Sicherheit
Frühere Behandlung mit Belantamab	○	n. d.
Zytogenetische Aberration (t(4;14)-Translokation)	○	n. d.
Zytogenetische Aberration (t(14;16)-Translokation)	○	n. d.
Zytogenetische Aberration (17p-Deletion)	○	n. d.
Anzahl vorheriger Therapielinien Kategorie 1	○	n. d.
Anzahl vorheriger Therapielinien Kategorie 2	○	n. d.
Ethnie	n. d.	○
Land	n. d.	○
●: Gemäß SAP präspezifizierte Subgruppenanalyse. ○: <i>Post hoc</i> durchgeführte Subgruppenanalyse (für Studienbericht oder im Zulassungsprozess). n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. ^{a)} Für den Endpunkt Sicherheit wurde das Merkmal Abstammung in den Subgruppen Weiß vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere vs. nicht berichtet verglichen. BCMA: B-Cell Maturation Antigen; CKD: Chronic Kidney Disease; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Ig: Immunglobulin; ISS: International Staging System; LDH: Lactatdehydrogenase; MM: Multiples Myelom; ORR: Objective Response Rate; R-ISS: Revised International Staging System; SAP: Statistischer Analyseplan		

Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Ergebnisse zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023

Tabelle 4-129: Ergebnis der Subgruppenanalysen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: ORR gemäß IRC

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Anteil Patienten mit Ansprechen ≥ PR, n (%) [95%-KI]	73 (69,5) [59,8; 78,1]	83 (70,9) [61,8; 79,0]
Altersgruppe 1, n/N (%) [95%-KI]		
< 65 Jahre	22/37 (59,5) [42,1; 75,2]	29/44 (65,9) [50,1; 79,5]
≥ 65 Jahre	51/68 (75,0) [63,0; 84,7]	54/73 (74,0) [62,4; 83,5]
65–< 75 Jahre	30/39 (76,9) [60,7; 88,9]	32/42 (76,2) [60,5; 87,9]
≥ 75 Jahre	21/29 (72,4) [52,8; 87,3]	22/31 (71,0) [52,0; 85,8]
Altersgruppe 2, n/N (%) [95%-KI]		
< 65 Jahre	22/37 (59,5) [42,1; 75,2]	29/44 (65,9) [50,1; 79,5]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
≥ 65–< 75 Jahre	30/39 (76,9) [60,7; 88,9]	32/42 (76,2) [60,5; 87,9]
≥ 75–< 85 Jahre	20/28 (71,4) [51,3; 86,8]	21/30 (70,0) [50,6; 85,3]
≥ 85 Jahre	1/1 (100,0) [2,5; 100,0]	1/1 (100,0) [2,5; 100,0]
Geschlecht, n/N, (%) [95-%-KI]		
Männlich	36/61 (59,0) [45,7; 71,4]	37/64 (57,8) [44,8; 70,1]
Weiblich	37/44 (84,1) [69,9; 93,4]	46/53 (86,8) [74,7; 94,5]
Abstammung 1, n/N (%) [95-%-KI]		
Weiß	51/74 (68,9) [57,1; 79,2]	58/83 (69,9) [58,8; 79,5]
Nicht-weiß	22/31 (71,0) [52,0; 85,8]	25/34 (73,5) [55,6; 87,1]
Abstammung 2, n/N (%) [95-%-KI]		
Schwarz/afroamerikanisch	14/17 (82,4) [56,6; 96,2]	17/20 (85,0) [62,1; 96,8]
Nicht-schwarz/afroamerikanisch	59/88 (67,0) [56,2; 76,7]	66/97 (68,0) [57,8; 77,1]
ECOG-Status zu Baseline, n/N (%) [95-%-KI]		
0	18/29 (62,1) [42,3; 79,3]	22/33 (66,7) [48,2; 82,0]
1	55/76 (72,4) [60,9; 82,0]	61/84 (72,6) [61,8; 81,8]
2	0 [NE; NE]	0 [NE; NE]
Zytogenetisches Risiko, n/N (%) [95-%-KI]		
Hoch	26/40 (65,0) [48,3; 79,4]	31/46 (67,4) [52,0; 80,5]
Standard	47/65 (72,3) [59,8; 82,7]	52/71 (73,2) [61,4; 83,1]
Fehlend	0 [NE; NE]	0 [NE; NE]
R-ISS-Stadium gemäß CRF, n/N (%) [95-%-KI]		
I	20/25 (80,0) [59,3; 93,2]	23/28 (82,1) [63,1; 93,9]
II	39/59 (66,1) [52,6; 77,9]	43/65 (66,2) [53,4; 77,4]
III	8/14 (57,1) [28,9; 82,3]	11/17 (64,7) [38,3; 85,8]
Fehlend	6/7 (85,7) [42,1; 99,6]	6/7 (85,7) [42,1; 99,6]
ISS-Stadium, n/N (%) [95-%-KI]		
I	33/45 (73,3) [58,1; 85,4]	36/49 (73,5) [58,9; 85,1]
II	25/37 (67,6) [50,2; 82,0]	29/41 (70,7) [54,5; 83,9]
III	10/17 (58,8) [32,9; 81,6]	13/21 (61,9) [38,4; 81,9]
Fehlend	5/6 (83,3) [35,9; 99,6]	5/6 (83,3) [35,9; 99,6]
Extramedulläres Plasmozytom zu Baseline, n/N (%) [95-%-KI]		
Mit	9/18 (50,0) [26,0; 74,0]	10/19 (52,6) [28,9; 75,6]
Ohne	64/87 (73,6) [63,0; 82,4]	73/98 (74,5) [64,7; 82,8]
Exposition gegenüber vorherigen Therapien, n/N (%) [95-%-KI]		
Dreifach exponiert	3/4 (75,0) [19,4; 99,4]	4/5 (80,0) [28,4; 99,5]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Vierfach exponiert	14/20 (70,0) [45,7; 88,1]	15/22 (68,2) [45,1; 86,1]
Fünffach exponiert	56/81 (69,1) [57,9; 78,9]	64/90 (71,1) [60,6; 80,2]
Refraktär gegenüber der letzten Therapielinie, n/N (%) [95%-KI]		
Ja	61/88 (69,3) [58,6; 78,7]	71/100 (71,0) [61,1; 79,6]
Nein	12/17 (70,6) [44,0; 89,7]	12/17 (70,6) [44,0; 89,7]
Refraktär gegenüber vorherigen Therapielinien, n/N (%) [95%-KI]		
Dreifach refraktär	12/16 (75,0) [47,6; 92,7]	14/19 (73,7) [48,8; 90,9]
Vierfach refraktär	28/41 (68,3) [51,9; 81,9]	31/44 (70,5) [54,8; 83,2]
Fünffach refraktär	18/28 (64,3) [44,1; 81,4]	22/33 (66,7) [48,2; 82,0]
< dreifach refraktär oder fehlend	15/20 (75,0) [50,9; 91,3]	16/21 (76,2) [52,8; 91,8]
Plasmozytose des Knochenmarks Kategorie 1, n/N (%) [95%-KI]		
Patienten ohne Plasmazellen im Knochenmark	1/2 (50,0) [1,3; 98,7]	1/2 (50,0) [1,3; 98,7]
> 0–< 50 %	45/58 (77,6) [64,7; 87,5]	50/64 (78,1) [66,0; 87,5]
≥ 50 %	9/23 (39,1) [19,7; 61,5]	13/27 (48,1) [28,7; 68,1]
Fehlend	18/22 (81,8) [59,7; 94,8]	19/24 (79,2) [57,8; 92,9]
Plasmozytose des Knochenmarks Kategorie 2, n/N (%) [95%-KI]		
Patienten ohne Plasmazellen im Knochenmark	1/2 (50,0) [1,3; 98,7]	1/2 (50,0) [1,3; 98,7]
> 0–< 30 %	34/43 (79,1) [64,0; 90,0]	38/48 (79,2) [65,0; 89,5]
≥ 30 %–< 60 %	15/20 (75,0) [50,9; 91,3]	16/21 (76,2) [52,8; 91,8]
≥ 60 %	5/18 (27,8) [9,7; 53,5]	9/22 (40,9) [20,7; 63,6]
Fehlend	18/22 (81,8) [59,7; 94,8]	19/24 (79,2) [57,8; 92,9]
BCMA-Spiegel in der Knochenmarksbiopsie (zytoplasmatischer H-Score), n/N (%) [95%-KI]		
< 162,5 (Median)	27/37 (73,0) [55,9; 86,2]	28/38 (73,7) [56,9; 86,6]
≥ 162,5 (Median)	7/14 (50,0) [23,0; 77,0]	10/17 (58,8) [32,9; 81,6]
Fehlend	39/54 (72,2) [58,4; 83,5]	45/62 (72,6) [59,8; 83,1]
BCMA-Spiegel in der Knochenmarksbiopsie (membraner H-Score), n/N (%) [95%-KI]		
< 49,5 (Median)	16/28 (57,1) [37,2; 75,5]	18/30 (60,0) [40,6; 77,3]
≥ 49,5 (Median)	18/23 (78,3) [56,3; 92,5]	20/25 (80,0) [59,3; 93,2]
Fehlend	39/54 (72,2) [58,4; 83,5]	45/62 (72,6) [59,8; 83,1]
BCMA im Serum (sBCMA) zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 400 ng/mL	45/54 (83,3) [70,7; 92,1]	49/59 (83,1) [71,0; 91,6]
≥ 400 ng/mL	23/45 (51,1) [35,8; 66,3]	29/52 (55,8) [41,3; 69,5]
Fehlend	5/6 (83,3) [35,9; 99,6]	5/6 (83,3) [35,9; 99,6]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
M-Protein im Serum zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 1,3700 g/dL (Median)	27/33 (81,8) [64,5; 93,0]	31/37 (83,8) [68,0; 93,8]
≥ 1,3700 g/dL (Median)	13/24 (54,2) [32,8; 74,4]	15/28 (53,6) [33,9; 72,5]
Fehlend	33/48 (68,8) [53,7; 81,3]	37/52 (71,2) [56,9; 82,9]
M-Protein im Urin zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 21,700 mg/Tag (Median)	21/27 (77,8) [57,7; 91,4]	24/30 (80,0) [61,4; 92,3]
≥ 21,700 mg/Tag (Median)	12/22 (54,5) [32,2; 75,6]	15/27 (55,6) [35,3; 74,5]
Fehlend	40/56 (71,4) [57,8; 82,7]	44/60 (73,3) [60,3; 83,9]
Involvierte Leichtketten zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 540,000 mg/L (Median)	50/60 (83,3) [71,5; 91,7]	56/66 (84,8) [73,9; 92,5]
≥ 540,000 mg/L (Median)	23/45 (51,1) [35,8; 66,3]	27/51 (52,9) [38,5; 67,1]
Fehlend	0 [NE; NE]	0 [NE; NE]
Vorherige autologe Stammzelltransplantation, n/N (%) [95%-KI]		
Ja	46/68 (67,6) [55,2; 78,5]	53/76 (69,7) [58,1; 79,8]
Nein	27/37 (73,0) [55,9; 86,2]	30/41 (73,2) [57,1; 85,8]
Zeit seit der MM-Diagnose, n/N (%) [95%-KI]		
< 69,7 Monate (Median)	34/55 (61,8) [47,7; 74,6]	38/61 (62,3) [49,0; 74,4]
≥ 69,7 Monate (Median)	39/50 (78,0) [64,0; 88,5]	45/56 (80,4) [67,6; 89,8]
MM-Subtyp, n/N (%) [95%-KI]		
Immunglobulin A	16/22 (72,7) [49,8; 89,3]	19/25 (76,0) [54,9; 90,6]
Immunglobulin G	40/57 (70,2) [56,6; 81,6]	46/65 (70,8) [58,2; 81,4]
Sonstiges Schwerketten Myelom	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Leichtketten Myelom	17/23 (73,9) [51,6; 89,8]	18/24 (75,0) [53,3; 90,2]
LDH-Level, n/N (%) [95%-KI]		
Hoch (über ULN)	18/33 (54,5) [36,4; 71,9]	21/36 (58,3) [40,8; 74,5]
Niedrig (unter ULN)	54/71 (76,1) [64,5; 85,4]	61/80 (76,3) [65,4; 85,1]
Fehlend	1/1 (100,0) [2,5; 100,0]	1/1 (100,0) [2,5; 100,0]
Plasmozytom (extramedullär und paramedullär) zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
Mit	19/34 (55,9) [37,9; 72,8]	21/36 (58,3) [40,8; 74,5]
Ohne	54/71 (76,1) [64,5; 85,4]	62/81 (76,5) [65,8; 85,2]
Paramedulläres Plasmozytom zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
Mit	12/22 (54,5) [32,2; 75,6]	14/24 (58,3) [36,6; 77,9]
Ohne	61/83 (73,5) [62,7; 82,6]	69/93 (74,2) [64,1; 82,7]
Immunoglobulin A zu Baseline für Patienten mit IgA, n/N (%) [95%-KI]		
< 1525,0 mg/dL (Median)	9/10 (90,0) [55,5; 99,7]	10/11 (90,9) [58,7; 99,8]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
≥ 1525,0 mg/dL (Median)	7/12 (58,3) [27,7; 84,8]	9/14 (64,3) [35,1; 87,2]
Fehlend	57/83 (68,7) [57,6; 78,4]	64/92 (69,6) [59,1; 78,7]
Immunoglobulin G zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 400 mg/dL	7/9 (77,8) [40,0; 97,2]	8/10 (80,0) [44,4; 97,5]
≥ 400 mg/dL	33/48 (68,8) [53,7; 81,3]	38/55 (69,1) [55,2; 80,9]
Fehlend	33/48 (68,8) [53,7; 81,3]	37/52 (71,2) [56,9; 82,9]
Involvierte Kappa-Ketten zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 491,370 mg/L (Median)	35/43 (81,4) [66,6; 91,6]	39/47 (83,0) [69,2; 92,4]
≥ 491,370 mg/L (Median)	14/28 (50,0) [30,6; 69,4]	16/31 (51,6) [33,1; 69,8]
Fehlend	24/34 (70,6) [52,5; 84,9]	28/39 (71,8) [55,1; 85,0]
Involvierte Lambda-Ketten zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 598,625 mg/L (Median)	16/18 (88,9) [65,3; 98,6]	18/20 (90,0) [68,3; 98,8]
≥ 598,625 mg/L (Median)	8/16 (50,0) [24,7; 75,3]	10/19 (52,6) [28,9; 75,6]
Fehlend	49/71 (69,0) [56,9; 79,5]	55/78 (70,5) [59,1; 80,3]
Gesamt-Kappa/Lambda-Verhältnis zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 103,01 (Median)	51/62 (82,3) [70,5; 90,8]	58/69 (84,1) [73,3; 91,8]
≥ 103,01 (Median)	22/43 (51,2) [35,5; 66,7]	25/48 (52,1) [37,2; 66,7]
Fehlend	0 [NE; NE]	0 [NE; NE]
Kreatinin-Clearance gemäß CKD-Kriterien zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 73,148 mL/min (Median)	36/55 (65,5) [51,4; 77,8]	39/59 (66,1) [52,6; 77,9]
≥ 73,148 mL/min (Median)	37/50 (74,0) [59,7; 85,4]	44/58 (75,9) [62,8; 86,1]
Frühere Behandlung mit Belantamab, n/N (%) [95%-KI]		
Ja	7/10 (70,0) [34,8; 93,3]	7/10 (70,0) [34,8; 93,3]
Nein	66/95 (69,5) [59,2; 78,5]	76/107 (71,0) [61,5; 79,4]
Zytogenetische Aberration (t(4;14)-Translokation), n/N (%) [95%-KI]		
Ja	6/9 (66,7) [29,9; 92,5]	8/11 (72,7) [39,0; 94,0]
Nein	67/96 (69,8) [59,6; 78,7]	75/106 (70,8) [61,1; 79,2]
Zytogenetische Aberration (t(14;16)-Translokation), n/N (%) [95%-KI]		
Ja	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]	3/6 (50,0) [11,8; 88,2]
Nein	71/100 (71,0) [61,1; 79,6]	80/111 (72,1) [62,8; 80,2]
Zytogenetische Aberration (17p-Deletion), n/N (%) [95%-KI]		
Ja	22/31 (71,0) [52,0; 85,8]	25/35 (71,4) [53,7; 85,4]
Nein	51/74 (68,9) [57,1; 79,2]	58/82 (70,7) [59,6; 80,3]
Anzahl vorheriger Therapielinien Kategorie 1, n/N (%) [95%-KI]		
< 4	17/25 (68,0) [46,5; 85,1]	19/28 (67,9) [47,6; 84,1]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
≥ 4	56/80 (70,0) [58,7; 79,7]	64/89 (71,9) [61,4; 80,9]
Anzahl vorheriger Therapielinien Kategorie 2, n/N (%) [95-%-KI]		
< 5 (Median)	31/48 (64,6) [49,5; 77,8]	34/52 (65,4) [50,9; 78,0]
≥ 5 (Median)	42/57 (73,7) [60,3; 84,5]	49/65 (75,4) [63,1; 85,2]
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; FAS-Population Alle 95-%-KI sind Clopper-Pearson-Konfidenzintervalle. BCMA: B-Cell Maturation Antigen; CKD: Chronic Kidney Disease; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full Analysis Set; Ig: Immunglobulin; IRC: Independent Review Committee; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; LDH: Lactatdehydrogenase; MM: Multiples Myelom; ORR: Objective Response Rate; PR: Partial Response; R-ISS: Revised International Staging System; ULN: Upper Limit of Normal		

Tabelle 4-130: Ergebnis der Subgruppenanalysen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LINKER-MM1, primärer Datenschnitt: Sicherheit

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Gesamtrate UE		
Altersgruppe, n/N (%)		
< 65 Jahre	37/37 (100)	44/44 (100)
65–74 Jahre	39/39 (100)	42/42 (100)
< 75 Jahre	76/76 (100)	86/86 (100)
≥ 75 Jahre	29/29 (100)	31/31 (100)
75–84 Jahre	28/28 (100)	30/30 (100)
≥ 85 Jahre	1/1 (100)	1/1 (100)
Geschlecht, n/N (%)		
Männlich	61/61 (100)	64/64 (100)
Weiblich	44/44 (100)	53/53 (100)
Ethnie, n/N (%)		
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	96/96 (100)	107/107 (100)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	3/3 (100)	4/4 (100)
Nicht berichtet	6/6 (100)	6/6 (100)
Abstammung, n/N (%)		
Weiß	74/74 (100)	83/83 (100)
Schwarz/afroamerikanisch	17/17 (100)	20/20 (100)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Asiatisch	10/10 (100)	10/10 (100)
Andere	1/1 (100)	1/1 (100)
Nicht berichtet	3/3 (100)	3/3 (100)
Land, n/N (%)		
Belgien	6/6 (100)	6/6 (100)
Deutschland	2/2 (100)	2/2 (100)
Südkorea	9/9 (100)	9/9 (100)
Spanien	3/3 (100)	3/3 (100)
USA	85/85 (100)	97/97 (100)
Gesamtrate SUE		
Altersgruppe, n/N (%)		
< 65 Jahre	31/37 (83,8)	37/44 (84,1)
65–74 Jahre	26/39 (66,7)	28/42 (66,7)
< 75 Jahre	57/76 (75,0)	65/86 (75,6)
≥ 75 Jahre	20/29 (69,0)	21/31 (67,7)
75–84 Jahre	19/28 (67,9)	20/30 (66,7)
≥ 85 Jahre	1/1 (100)	1/1 (100)
Geschlecht, n/N (%)		
Männlich	48/61 (78,7)	49/64 (76,6)
Weiblich	29/44 (65,9)	37/53 (69,8)
Ethnie, n/N (%)		
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	70/96 (72,9)	79/107 (73,8)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	2/3 (66,7)	2/4 (50,0)
Nicht berichtet	5/6 (83,3)	5/6 (83,3)
Abstammung, n/N (%)		
Weiß	54/74 (73,0)	60/83 (72,3)
Schwarz/afroamerikanisch	14/17 (82,4)	17/20 (85,0)
Asiatisch	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Andere	1/1 (100)	1/1 (100)
Nicht berichtet	3/3 (100)	3/3 (100)
Land, n/N (%)		
Belgien	5/6 (83,3)	5/6 (83,3)
Deutschland	2/2 (100)	2/2 (100)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Südkorea	4/9 (44,4)	4/9 (44,4)
Spanien	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
USA	64/85 (75,3)	73/97 (75,3)
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)		
Altersgruppe, n/N (%)		
< 65 Jahre	32/37 (86,5)	39/44 (88,6)
65–74 Jahre	32/39 (82,1)	34/42 (81,0)
< 75 Jahre	64/76 (84,2)	73/86 (84,9)
≥ 75 Jahre	24/29 (82,8)	26/31 (83,9)
75–84 Jahre	23/28 (82,1)	25/30 (83,3)
≥ 85 Jahre	1/1 (100)	1/1 (100)
Geschlecht, n/N (%)		
Männlich	49/61 (80,3)	51/64 (79,7)
Weiblich	39/44 (88,6)	48/53 (90,6)
Ethnie, n/N (%)		
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	79/96 (82,3)	89/107 (83,2)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	3/3 (100)	4/4 (100)
Nicht berichtet	6/6 (100)	6/6 (100)
Abstammung, n/N (%)		
Weiß	59/74 (79,7)	67/83 (80,7)
Schwarz/afroamerikanisch	17/17 (100)	20/20 (100)
Asiatisch	8/10 (80,0)	8/10 (80,0)
Andere	1/1 (100)	1/1 (100)
Nicht berichtet	3/3 (100)	3/3 (100)
Land, n/N (%)		
Belgien	5/6 (83,3)	5/6 (83,3)
Deutschland	2/2 (100)	2/2 (100)
Südkorea	7/9 (77,8)	7/9 (77,8)
Spanien	3/3 (100)	3/3 (100)
USA	71/85 (83,5)	82/97 (84,5)
Therapieabbrüche aufgrund von UE		
Altersgruppe, n/N (%)		
< 65 Jahre	6/37 (16,2)	7/44 (15,9)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
65–74 Jahre	6/39 (15,4)	7/42 (16,7)
< 75 Jahre	12/76 (15,8)	14/86 (16,3)
≥ 75 Jahre	5/29 (17,2)	5/31 (16,1)
75–84 Jahre	5/28 (17,9)	5/30 (16,7)
≥ 85 Jahre	0/1	0/1
Geschlecht, n/N (%)		
Männlich	11/61 (18,0)	11/64 (17,2)
Weiblich	6/44 (13,6)	8/53 (15,1)
Ethnie, n/N (%)		
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	15/96 (15,6)	17/107 (15,9)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	1/3 (33,3)	1/4 (25,0)
Nicht berichtet	1/6 (16,7)	1/6 (16,7)
Abstammung, n/N (%)		
Weiß	11/74 (14,9)	12/83 (14,5)
Schwarz/afroamerikanisch	3/17 (17,6)	4/20 (20,0)
Asiatisch	1/10 (10,0)	1/10 (10,0)
Andere	0/1	0/1
Nicht berichtet	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
Land, n/N (%)		
Belgien	1/6 (16,7)	1/6 (16,7)
Deutschland	2/2 (100)	2/2 (100)
Südkorea	1/9 (11,1)	1/9 (11,1)
Spanien	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)
USA	12/85 (14,1)	14/97 (14,4)
UE mit Todesfolge		
Altersgruppe, n/N (%)		
< 65 Jahre	5/37 (13,5)	5/44 (11,4)
65–74 Jahre	3/39 (7,7)	3/42 (7,1)
< 75 Jahre	8/76 (10,5)	8/86 (9,3)
≥ 75 Jahre	6/29 (20,7)	6/31 (19,4)
75–84 Jahre	6/28 (21,4)	6/30 (20,0)
≥ 85 Jahre	0/1	0/1

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Geschlecht, n/N (%)		
Männlich	10/61 (16,4)	10/64 (15,6)
Weiblich	4/44 (9,1)	4/53 (7,5)
Ethnie, n/N (%)		
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	13/96 (13,5)	13/107 (12,1)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	1/3 (33,3)	1/4 (25,0)
Nicht berichtet	0/6	0/6
Abstammung, n/N (%)		
Weiß	8/74 (10,8)	8/83 (9,6)
Schwarz/afroamerikanisch	3/17 (17,6)	3/20 (15,0)
Asiatisch	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)
Andere	0	0
Nicht berichtet	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)
Land, n/N (%)		
Belgien	1/6 (16,7)	1/6 (16,7)
Deutschland	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)
Südkorea	2/9 (22,2)	2/9 (22,2)
Spanien	0/3	0/3
USA	10/85 (11,8)	10/97 (10,3)
Primärer Datenschnitt: 08.09.2023; SAF-Population CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse; USA: United States of America		

Ergebnisse zum EMA-Datenschnitt vom 06.01.2025

Tabelle 4-131: Ergebnis der Subgruppenanalysen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: ORR gemäß IRC

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Anzahl Patienten mit Ansprechen ≥ PR, n (%) [95%-KI]	73 (69,6) [59,8; 78,1]	83 (70,9) [61,8; 79,0]
Altersgruppe 1, n/N (%) [95%-KI]		
< 65 Jahre	22/37 (59,5) [42,1; 75,2]	29/44 (65,9%) [50,1; 79,5]
≥ 65 Jahre	51/68 (75,0) [63,0; 84,7]	54/73 (74,0) [62,4; 83,5]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
65–< 75 Jahre	22/37 (59,5) [42,1; 75,2]	29/44 (65,9) [50,1; 79,5]
≥ 75 Jahre	30/39 (76,9) [60,7; 88,9]	32/42 (76,2) [60,5; 87,9]
Altersgruppe 2, n/N (%) [95-%-KI]		
< 65 Jahre	22/37 (59,5) [42,1; 75,2]	29/44 (65,9) [50,1; 79,5]
≥ 65–< 75 Jahre	30/39 (76,9) [60,7; 88,9]	32/42 (76,2) [60,5; 87,9]
≥ 75–< 85 Jahre	20/28 (71,4) [51,3; 86,8]	21/30 (70,0) [50,6; 85,3]
≥ 85 Jahre	1/1 (100,0) [2,5; 100,0]	1/1 (100,0) [2,5; 100,0]
Geschlecht, n/N (%) [95-%-KI]		
Männlich	36/61 (59,0) [45,7; 71,4]	37/64 (57,8) [44,8; 70,1]
Weiblich	37/44 (84,1) [69,9; 93,4]	46/53 (86,8) [74,7; 94,5]
Abstammung 1, n/N (%) [95-%-KI]		
Weiß	51/74 (68,9) [57,1; 79,2]	58/83 (69,9) [58,8; 79,5]
Nicht-weiß	22/31 (71,0) [52,0; 85,8]	25/34 (73,5) [55,6; 87,1]
Abstammung 2, n/N (%) [95-%-KI]		
Schwarz/afroamerikanisch	14/17 (82,4) [56,6; 96,2]	17/20 (85,0) [62,1; 96,8]
Nicht-schwarz/afroamerikanisch	59/88 (67,0) [56,2; 76,7]	66/97 (68,0) [57,8; 77,1]
ECOG-Status zu Baseline, n/N (%) [95-%-KI]		
0	17/28 (60,7) [40,6; 78,5]	21/32 (65,6) [46,8; 81,4]
1	56/77 (72,7) [61,4; 82,3]	62/85 (72,9) [62,2; 82,0]
2	0/0 [NE; NE]	0/0 [NE; NE]
Zytogenetisches Risiko, n/N (%) [95-%-KI]		
Hoch	26/40 (65,0) [48,3; 79,4]	31/46 (67,4) [52,0; 80,5]
Standard	47/65 (72,3) [59,8; 82,7]	52/71 (73,2) [61,4; 83,1]
Fehlend	0/0 [NE; NE]	0/0 [NE; NE]
R-ISS-Stadium gemäß CRF, n/N (%) [95-%-KI]		
I	20/25 (80,0) [59,3; 93,2]	23/28 (82,1) [63,1; 93,9]
II	39/59 (66,1) [52,6; 77,9]	43/65 (66,2) [53,4; 77,4]
III	8/14 (57,1) [28,9; 82,3]	11/17 (64,7) [38,3; 85,8]
Fehlend	6/7 (85,7) [42,1; 99,6]	6/7 (85,7) [42,1; 99,6]
ISS-Stadium, n/N (%) [95-%-KI]		
I	33/45 (73,3) [58,1; 85,4]	36/49 (73,5) [58,9; 85,1]
II	25/37 (67,6) [50,2; 82,0]	29/41 (70,7) [54,5; 83,9]
III	10/17 (58,8) [32,9; 81,6]	13/21 (61,9) [38,4; 81,9]
Fehlend	5/6 (83,3) [35,9; 99,6]	5/6 (83,3) [35,9; 99,6]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Extramedulläres Plasmozytom zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
Mit	9/18 (50,0) [26,0; 74,0]	10/19 (52,6) [28,9; 75,6]
Ohne	64/87 (73,6) [63,0; 82,4]	73/98 (74,5) [64,7; 82,8]
Exposition gegenüber vorherigen Therapien, n/N (%) [95%-KI]		
Dreifach exponiert	3/4 (75,0) [19,4; 99,4]	4/5 (80,0) [28,4; 99,5]
Vierfach exponiert	14/20 (70,0) [45,7; 88,1]	15/22 (68,2) [45,1; 86,1]
Fünffach exponiert	56/81 (69,1) [57,9; 78,9]	64/90 (71,1) [60,6; 80,2]
Refraktär gegenüber der letzten Therapielinie n/N (%) [95%-KI]		
Ja	61/88 (69,3) [58,6; 78,7]	71/100 (71,0) [61,1; 79,6]
Nein	12/17 (70,6) [44,0; 89,7]	12/17 (70,6) [44,0; 89,7]
Refraktär gegenüber vorherigen Therapielinien, n/N (%) [95%-KI]		
Triple-refraktär	12/16 (75,0) [47,6; 92,7]	14/19 (73,7) [48,8; 90,9]
Vierfach refraktär	28/41 (68,3) [51,9; 81,9]	31/44 (70,5) [54,8; 83,2]
Fünffach refraktär	18/28 (64,3) [44,1; 81,4]	22/33 (66,7) [48,2; 82,0]
< triple-refraktär oder fehlend	15/20 (75,0) [50,9; 91,3]	16/21 (76,2) [52,8; 91,8]
Plasmozytose des Knochenmarks Kategorie 1, n/N (%) [95%-KI]		
Patienten ohne Plasmazellen im Knochenmark	1/2 (50,0) [1,3; 98,7]	1/2 (50,0) [1,3; 98,7]
> 0–< 50 %	46/59 (78,0) [65,3; 87,7]	51/65 (78,5) [66,5; 87,7]
≥ 50 %	10/24 (41,7) [22,1; 63,4]	14/28 (50,0) [30,6; 69,4]
Fehlend	16/20 (80,0) [56,3; 94,3]	17/22 (77,3) [54,6; 92,2]
Plasmozytose des Knochenmarks Kategorie 2, n/N (%) [95%-KI]		
Patienten ohne Plasmazellen im Knochenmark	1/2 (50,0) [1,3; 98,7]	1/2 (50,0) [1,3; 98,7]
> 0–< 30 %	35/44 (79,5) [64,7; 90,2]	39/49 (79,6) [65,7; 89,8]
≥ 30 %–< 60 %	15/20 (75,0) [50,9; 91,3]	16/21 (76,2) [52,8; 91,8]
≥ 60 %	6/19 (31,6) [12,6; 56,6]	10/23 (43,5) [23,2; 65,5]
Fehlend	16/20 (80,0) [56,3; 94,3]	17/22 (77,3) [54,6; 92,2]
BCMA-Spiegel in der Knochenmarksbiopsie (zytoplasmatischer H-Score), n/N (%) [95%-KI]		
< 162,5 (Median)	27/37 (73,0) [55,9; 86,2]	28/38 (73,7) [56,9; 86,6]
≥ 162,5 (Median)	7/14 (50,0) [23,0; 77,0]	10/17 (58,8) [32,9; 81,6]
Fehlend	39/54 (72,2) [58,4; 83,5]	45/62 (72,6) [59,8; 83,1]
BCMA-Spiegel in der Knochenmarksbiopsie (membraner H-Score), n/N (%) [95%-KI]		
< 49,5 (Median)	16/28 (57,1) [37,2; 75,5]	18/30 (60,0) [40,6; 77,3]
≥ 49,5 (Median)	18/23 (78,3) [56,3; 92,5]	20/25 (80,0) [59,3; 93,2]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Fehlend	39/54 (72,2) [58,4; 83,5]	45/62 (72,6) [59,8; 83,1]
BCMA im Serum (sBCMA) zu Baseline n/N (%) [95-%-KI]		
< 400 ng/mL	45/54 (83,3) [70,7; 92,1]	49/59 (83,1) [71,0; 91,6]
≥ 400 ng/mL	23/45 (51,1) [35,8; 66,3]	29/52 (55,8) [41,3; 69,5]
Fehlend	5/6 (83,3) [35,9; 99,6]	5/6 (83,3) [35,9; 99,6]
M-Protein im Serum zu Baseline, n/N (%) [95-%-KI]		
< 1,3700 g/dL (Median)	27/33 (81,8) [64,5; 93,0]	31/37 (83,8) [68,0; 93,8]
≥ 1,3700 g/dL (Median)	13/24 (54,2) [32,8; 74,4]	15/28 (53,6) [33,9; 72,5]
Fehlend	33/48 (68,8) [53,7; 81,3]	37/52 (71,2) [56,9; 82,9]
M-Protein im Urin zu Baseline, n/N (%) [95-%-KI]		
< 21,700 mg/Tag (Median)	21/27 (77,8) [57,7; 91,4]	24/30 (80,0) [61,4; 92,3]
≥ 21,700 mg/Tag (Median)	12/22 (54,5) [32,2; 75,6]	15/27 (55,6) [35,3; 74,5]
Fehlend	40/56 (71,4) [57,8; 82,7]	44/60 (73,3) [60,3; 83,9]
Involvierte Leichtketten zu Baseline, n/N (%) [95-%-KI]		
< 540,000 mg/L (Median)	50/60 (83,3) [71,5; 91,7]	56/66 (84,8) [73,9; 92,5]
≥ 540,000 mg/L (Median)	23/45 (51,1) [35,8; 66,3]	27/51 (52,9) [38,5; 67,1]
Fehlend	0/0 [NE; NE]	0/0 [NE; NE]
Vorherige autologe Stammzelltransplantation, n/N (%) [95-%-KI]		
Ja	46/69 (66,7) [54,3; 77,6]	53/77 (68,8) [57,3; 78,9]
Nein	27/36 (75,0) [57,8; 87,9]	30/40 (75,0) [58,8; 87,3]
Zeit seit der MM-Diagnose, n/N (%) [95-%-KI]		
< 69,7 Monate (Median)	34/55 (61,8) [47,7; 74,6]	38/61 (62,3) [49,0; 74,4]
≥ 69,7 Monate (Median)	39/50 (78,0) [64,0; 88,5]	45/56 (80,4) [67,6; 89,8]
MM-Subtyp, n/N (%) [95-%-KI]		
Immunoglobulin A	16/22 (72,7) [49,8; 89,3]	19/25 (76,0) [54,9; 90,6]
Immunoglobulin G	40/57 (70,2) [56,6; 81,6]	46/65 (70,8) [58,2; 81,4]
Sonstiges Schwerketten Myelom	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Leichtketten Myelom	17/23 (73,9) [51,6; 89,8]	18/24 (75,0) [53,3; 90,2]
LDH-Level, n/N (%) [95-%-KI]		
Hoch (über ULN)	18/33 (54,5) [36,4; 71,9]	21/36 (58,3) [40,8; 74,5]
Niedrig (unter ULN)	54/71 (76,1) [64,5; 85,4]	61/80 (76,3) [65,4; 85,1]
Fehlend	1/1 (100,0) [2,5; 100,0]	1/1 (100,0) [2,5; 100,0]
Plasmozytom (extramedullär und paramedullär) zu Baseline, n/N (%) [95-%-KI]		
Mit	19/34 (55,9) [37,9; 72,8]	21/36 (58,3) [40,8; 74,5]
Ohne	54/71 (76,1) [64,5; 85,4]	62/81 (76,5) [65,8; 85,2]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Paramedulläres Plasmozytom zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
Mit	12/22 (54,5) [32,2; 75,6]	14/24 (58,3) [36,6; 77,9]
Ohne	61/83 (73,5) [62,7; 82,6]	69/93 (74,2) [64,1; 82,7]
Immunoglobulin A zu Baseline für Patienten mit IgA, n/N (%) [95%-KI]		
< 1525,0 mg/dL (Median)	9/10 (90,0) [55,5; 99,7]	10/11 (90,9) [58,7; 99,8]
≥ 1525,0 mg/dL (Median)	7/12 (58,3) [27,7; 84,8]	9/14 (64,3) [35,1; 87,2]
Fehlend	57/83 (68,7) [57,6; 78,4]	64/92 (69,6) [59,1; 78,7]
Immunoglobulin G zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 400 mg/dL	7/9 (77,8) [40,0; 97,2]	8/10 (80,0) [44,4; 97,5]
≥ 400 mg/dL	33/48 (68,8) [53,7; 81,3]	38/55 (69,1) [55,2; 80,9]
Fehlend	33/48 (68,8) [53,7; 81,3]	37/52 (71,2) [56,9; 82,9]
Involvierte Kappa-Ketten zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 491,370 mg/L (Median)	35/43 (81,4) [66,6; 91,6]	39/47 (83,0) [69,2; 92,4]
≥ 491,370 mg/L (Median)	14/28 (50,0) [30,6; 69,4]	16/31 (51,6) [33,1; 69,8]
Fehlend	24/34 (70,6) [52,5; 84,9]	28/39 (71,8) [55,1; 85,0]
Involvierte Lambda-Ketten zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 598,625 mg/L (Median)	16/18 (88,9) [65,3; 98,6]	18/20 (90,0) [68,3; 98,8]
≥ 598,625 mg/L (Median)	8/16 (50,0) [24,7; 75,3]	10/19 (52,6) [28,9; 75,6]
Fehlend	49/71 (69,0) [56,9; 79,5]	55/78 (70,5) [59,1; 80,3]
Gesamt-Kappa/Lambda-Verhältnis zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 103,01 (Median)	51/62 (82,3) [70,5; 90,8]	58/69 (84,1) [73,3; 91,8]
≥ 103,01 (Median)	22/43 (51,2) [35,5; 66,7]	25/48 (52,1) [37,2; 66,7]
Fehlend	0/0 [NE; NE]	0/0 [NE; NE]
Kreatinin-Clearance gemäß CKD-Kriterien zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 73,148 mL/min (Median)	36/55 (65,5) [51,4; 77,8]	39/59 (66,1) [52,6; 77,9]
≥ 73,148 mL/min (Median)	37/50 (74,0) [59,7; 85,4]	44/58 (75,9) [62,8; 86,1]
Frühere Behandlung mit Belantamab, n/N (%) [95%-KI]		
Ja	7/10 (70,0) [34,8; 93,3]	7/10 (70,0) [34,8; 93,3]
Nein	66/95 (69,5) [59,2; 78,5]	76/107 (71,0) [61,5; 79,4]
Zytogenetische Aberration (t(4;14)-Translokation), n/N (%) [95%-KI]		
Ja	6/9 (66,7) [29,9; 92,5]	8/11 (72,7) [39,0; 94,0]
Nein	67/96 (69,8) [59,6; 78,7]	75/106 (70,8) [61,1; 79,2]
Zytogenetische Aberration (t(14;16)-Translokation), n/N (%) [95%-KI]		
Ja	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]	3/6 (50,0) [11,8; 88,2]
Nein	71/100 (71,0) [61,1; 79,6]	80/111 (72,1) [62,8; 80,2]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Zytogenetische Aberration (17p-Deletion), n/N (%) [95%-KI]		
Ja	22/31 (71,0) [52,0; 85,8]	25/35 (71,4) [53,7; 85,4]
Nein	51/74 (68,9) [57,1; 79,2]	58/82 (70,7) [59,6; 80,3]
Anzahl vorheriger Therapielinien Kategorie 1, n/N (%) [95%-KI]		
< 4	17/25 (68,0) [46,5; 85,1]	19/28 (67,9) [47,6; 84,1]
≥ 4	56/80 (70,0) [58,7; 79,7]	64/89 (71,9) [61,4; 80,9]
Anzahl vorheriger Therapielinien Kategorie 2, n/N (%) [95%-KI]		
< 5 (Median)	31/48 (64,6) [49,5; 77,8]	34/52 (65,4) [50,9; 78,0]
≥ 5 (Median)	42/57 (73,7) [60,3; 84,5]	49/65 (75,4) [63,1; 85,2]
EMA-Datenschnitt: 06.01.2024; FAS-Population Alle 95%-KI sind Clopper-Pearson-Konfidenzintervalle. BCMA: B-Cell Maturation Antigen; CKD: Chronic Kidney Disease; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full Analysis Set; Ig: Immunglobulin; IRC: Independent Review Committee; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; LDH: Lactatdehydrogenase; MM: Multiples Myelom; ORR: Objective Response Rate; PR: Partial Response; R-ISS: Revised International Staging System; ULN: Upper Limit of Normal		

Tabelle 4-132: Ergebnis der Subgruppenanalysen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LINKER-MM1, EMA-Datenschnitt: Sicherheit

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Gesamtrate UE		
Altersgruppe, n/N (%)		
< 65 Jahre	37/37 (100)	44/44 (100)
65–74 Jahre	39/39 (100)	42/42 (100)
< 75 Jahre	76/76 (100)	86/86 (100)
≥ 75 Jahre	29/29 (100)	31/31 (100)
75–84 Jahre	28/28 (100)	30/30 (100)
≥ 85 Jahre	1/1 (100)	1/1 (100)
Geschlecht, n/N (%)		
Männlich	61/61 (100)	64/64 (100)
Weiblich	44/44 (100)	53/53 (100)
Ethnie, n/N (%)		
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	96/96 (100)	107/107 (100)
Hispanisch oder	3/3 (100)	4/4 (100)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
lateinamerikanisch		
Nicht berichtet	6/6 (100)	6/6 (100)
Abstammung, n/N (%)		
Weiß	74/74 (100)	83/83 (100)
Schwarz/afroamerikanisch	17/17 (100)	20/20 (100)
Asiatisch	10/10 (100)	10/10 (100)
Andere	1/1 (100)	1/1 (100)
Nicht berichtet	3/3 (100)	3/3 (100)
Land, n/N (%)		
Belgien	6/6 (100)	6/6 (100)
Deutschland	2/2 (100)	2/2 (100)
Südkorea	9/9 (100)	9/9 (100)
Spanien	3/3 (100)	3/3 (100)
USA	85/85 (100)	97/97 (100)
Gesamtrate SUE		
Altersgruppe, n/N (%)		
< 65 Jahre	31/37 (83,8)	37/44 (84,1)
65–74 Jahre	27/39 (69,2)	29/42 (69,0)
< 75 Jahre	58/76 (76,3)	66/86 (76,7)
≥ 75 Jahre	21/29 (72,4)	22/31 (71,0)
75–84 Jahre	20/28 (71,4)	21/30 (70,0)
≥ 85 Jahre	1/1 (100)	1/1 (100)
Geschlecht, n/N (%)		
Männlich	49/61 (80,3)	50/64 (78,1)
Weiblich	30/44 (68,2)	38/53 (71,7)
Ethnie, n/N (%)		
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	72/96 (75,0)	81/107 (75,7)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	2/3 (66,7)	2/4 (50,0)
Nicht berichtet	5/6 (83,3)	5/6 (83,3)
Abstammung, n/N (%)		
Weiß	55/74 (74,3)	61/83 (73,5)
Schwarz/afroamerikanisch	14/17 (82,4)	17/20 (85,0)
Asiatisch	6/10 (60,0)	6/10 (60,0)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Andere	1/1 (100)	1/1 (100)
Nicht berichtet	3/3 (100)	3/3 (100)
Land, n/N (%)		
Belgien	6/6 (100)	6/6 (100)
Deutschland	2/2 (100)	2/2 (100)
Südkorea	5/9 (55,6)	5/9 (55,6)
Spanien	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
USA	64/85 (75,3)	73/97 (75,3)
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)		
Altersgruppe, n/N (%)		
< 65 Jahre	32/37 (86,5)	39/44 (88,6)
65–74 Jahre	33/39 (84,6)	35/42 (83,3)
< 75 Jahre	65/76 (85,5)	74/86 (86,0)
≥ 75 Jahre	25/29 (86,2)	27/31 (87,1)
75–84 Jahre	24/28 (85,7)	26/30 (86,7)
≥ 85 Jahre	1/1 (100)	1/1 (100)
Geschlecht, n/N (%)		
Männlich	51/61 (83,6)	53/64 (82,8)
Weiblich	39/44 (88,6)	48/53 (90,6)
Ethnie, n/N (%)		
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	81/96 (84,4)	91/107 (85,0)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	3/3 (100)	4/4 (100)
Nicht berichtet	6/6 (100)	6/6 (100)
Abstammung, n/N (%)		
Weiß	61/74 (82,4)	69/83 (83,1)
Schwarz/afroamerikanisch	17/17 (100)	20/20 (100)
Asiatisch	8/10 (80,0)	8/10 (80,0)
Andere	1/1 (100)	1/1 (100)
Nicht berichtet	3/3 (100)	3/3 (100)
Land, n/N (%)		
Belgien	6/6 (100)	6/6 (100)
Deutschland	2/2 (100)	2/2 (100)
Südkorea	7/9 (77,8)	7/9 (77,8)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Spanien	3/3 (100)	3/3 (100)
USA	72/85 (84,7)	83/97 (85,6)
Therapieabbrüche aufgrund von UE		
Altersgruppe, n/N (%)		
< 65 Jahre	7/37 (18,9)	8/44 (18,2)
65–74 Jahre	7/39 (17,9)	8/42 (19,0)
< 75 Jahre	14/76 (18,4)	16/86 (18,6)
≥ 75 Jahre	6/29 (20,7)	6/31 (19,4)
75–84 Jahre	6/28 (21,4)	6/30 (20,0)
≥ 85 Jahre	0/1	0/1
Geschlecht, n/N (%)		
Männlich	13/61 (21,3)	13/64 (20,3)
Weiblich	7/44 (15,9)	9/53 (17,0)
Ethnie, n/N (%)		
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	18/96 (18,8)	20/107 (18,7)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	1/3 (33,3)	1/4 (25,0)
Nicht berichtet	1/6 (16,7)	1/6 (16,7)
Abstammung, n/N (%)		
Weiß	12/74 (16,2)	13/83 (15,7)
Schwarz/afroamerikanisch	4/17 (23,5)	5/20 (25,0)
Asiatisch	1/10 (10,0)	1/10 (10,0)
Andere	1/1 (100)	1/1 (100)
Nicht berichtet	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
Land, n/N (%)		
Belgien	1/6 (16,7)	1/6 (16,7)
Deutschland	2/2 (100)	2/2 (100)
Südkorea	1/9 (11,1)	1/9 (11,1)
Spanien	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)
USA	15/85 (17,6)	17/97 (17,5)
UE mit Todesfolge		
Altersgruppe, n/N (%)		
< 65 Jahre	5/37 (13,5)	5/44 (11,4)
65–74 Jahre	3/39 (7,7)	3/42 (7,1)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
< 75 Jahre	8/76 (10,5)	8/86 (9,3)
≥ 75 Jahre	7/29 (24,1)	7/31 (22,6)
75–84 Jahre	7/28 (25,0)	7/30 (23,3)
≥ 85 Jahre	0/1	0/1
Geschlecht, n/N (%)		
Männlich	11/61 (18,0)	11/64 (17,2)
Weiblich	4/44 (9,1)	4/53 (7,5)
Ethnie, n/N (%)		
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	13/96 (13,5)	13/107 (12,1)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	1/3 (33,3)	1/4 (25,0)
Nicht berichtet	1/6 (16,7)	1/6 (16,7)
Abstammung, n/N (%)		
Weiß	9/74 (12,2)	9/83 (10,8)
Schwarz/afroamerikanisch	3/17 (17,6)	3/20 (15,0)
Asiatisch	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)
Andere	0/1	0/1
Nicht berichtet	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)
Land, n/N (%)		
Belgien	1/6 (16,7)	1/6 (16,7)
Deutschland	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)
Südkorea	2/9 (22,2)	2/9 (22,2)
Spanien	0/3	0/3
USA	11/85 (12,9)	11/97 (11,3)
EMA-Datenschnitt: 06.01.2024; SAF-Population CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse; USA: United States of America		

Ergebnisse zum aktuellen Datenschnitt vom 23.07.2024

Tabelle 4-133: Ergebnis der Subgruppenanalysen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: ORR gemäß IRC

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Anzahl Patienten mit Ansprechen ≥ PR, n (%) [95%-KI]	73/105 (69,5) [59,8; 78,1]	83/117 (70,9) [61,8; 79,0]
Altersgruppe 1, n/N (%) [95%-KI]		
< 65 Jahre	22/37 (59,5) [42,1; 75,2]	29/44 (65,9) [50,1; 79,5]
≥ 65 Jahre	51/68 (75,0) [63,0; 84,7]	54/73 (74,0) [62,4; 83,5]
≥ 65–< 75 Jahre	30/39 (76,9) [60,7; 88,9]	32/42 (76,2) [60,5; 87,9]
≥ 75 Jahre	21/29 (72,4) [52,8; 87,3]	22/31 (71,0) [52,0; 85,8]
Altersgruppe 2, n/N (%) [95%-KI]		
< 65 Jahre	22/37 (59,5) [42,1; 75,2]	29/44 (65,9) [50,1; 79,5]
≥ 65–< 75 Jahre	30/39 (76,9) [60,7; 88,9]	32/42 (76,2) [60,5; 87,9]
≥ 75–< 85 Jahre	20/28 (71,4) [51,3; 86,8]	21/30 (70,0) [50,6; 85,3]
≥ 85 Jahre	1/1 (100,0) [2,5; 100,0]	1/1 (100,0) [2,5; 100,0]
Geschlecht, n/N (%) [95%-KI]		
Männlich	36/61 (59,0) [45,7; 71,4]	37/64 (57,8) [44,8; 70,1]
Weiblich	37/44 (84,1) [69,9; 93,4]	46/53 (86,8) [74,7; 94,5]
Abstammung 1, n/N (%) [95%-KI]		
Weiß	51/74 (68,9) [57,1; 79,2]	58/83 (69,9) [58,8; 79,5]
Nicht-weiß	22/31 (71,0) [52,0; 85,8]	25/34 (73,5) [55,6; 87,1]
Abstammung 2, n/N (%) [95%-KI]		
Schwarz/afroamerikanisch	14/17 (82,4) [56,6; 96,2]	17/20 (85,0) [62,1; 96,8]
Nicht-schwarz/afroamerikanisch	59/88 (67,0) [56,2; 76,7]	66/97 (68,0) [57,8; 77,1]
ECOG-Status zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
0	17/28 (60,7) [40,6; 78,5]	21/32 (65,6) [46,8; 81,4]
1	56/77 (72,7) [61,4; 82,3]	62/85 (72,9) [62,2; 82,0]
2	0/0 [NE; NE]	0/0 [NE; NE]
Zytogenetisches Risiko, n/N (%) [95%-KI]		
Hoch	26/40 (65,0) [48,3; 79,4]	31/46 (67,4) [52,0; 80,5]
Standard	47/65 (72,3) [59,8; 82,7]	52/71 (73,2) [61,4; 83,1]
Fehlend	0 [NE; NE]	0 [NE; NE]
R-ISS-Stadium gemäß CRF, n/N (%) [95%-KI]		
I	20/25 (80,0) [59,3; 93,2]	23/28 (82,1) [63,1; 93,9]
II	39/59 (66,1) [52,6; 77,9]	43/65 (66,2) [53,4; 77,4]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
III	8/14 (57,1) [28,9; 82,3]	11/17 (64,7) [38,3; 85,8]
Fehlend	6/7 (85,7) [42,1; 99,6]	6/7 (85,7) [42,1; 99,6]
ISS-Stadium, n/N (%) [95%-KI]		
I	33/45 (73,3) [58,1; 85,4]	36/49 (73,5) [58,9; 85,1]
II	25/37 (67,6) [50,2; 82,0]	29/41 (70,7) [54,5; 83,9]
III	10/17 (58,8) [32,9; 81,6]	13/21 (61,9) [38,4; 81,9]
Fehlend	5/6 (83,3) [35,9; 99,6]	5/6 (83,3) [35,9; 99,6]
Extramedulläres Plasmozytom zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
Mit	9/18 (50,0) [26,0; 74,0]	10/19 (52,6) [28,9; 75,6]
Ohne	64/87 (73,6) [63,0; 82,4]	73/98 (74,5) [64,7; 82,8]
Exposition gegenüber vorherigen Therapien, n/N (%) [95%-KI]		
Dreifach exponiert	3/4 (75,0) [19,4; 99,4]	4/5 (80,0) [28,4; 99,5]
Vierfach exponiert	14/20 (70,0) [45,7; 88,1]	15/22 (68,2) [45,1; 86,1]
Fünffach exponiert	56/81 (69,1) [57,9; 78,9]	64/90 (71,1) [60,6; 80,2]
Refraktär gegenüber der letzten Therapielinie, n/N (%) [95%-KI]		
Ja	62/89 (69,7) [59,0; 79,0]	72/101 (71,3) [61,4; 79,9]
Nein	11/16 (68,8) [41,3; 89,0]	11/16 (68,8) [41,3; 89,0]
Refraktär gegenüber vorherigen Therapielinien n/N (%) [95%-KI]		
Triple-refraktär	11/15 (73,3) [44,9; 92,2]	13/18 (72,2) [46,5; 90,3]
Vierfach refraktär	28/41 (68,3) [51,9; 81,9]	31/44 (70,5) [54,8; 83,2]
Fünffach refraktär	19/29 (65,5) [45,7; 82,1]	23/34 (67,6) [49,5; 82,6]
< triple-refraktär oder fehlend	15/20 (75,0) [50,9; 91,3]	16/21 (76,2) [52,8; 91,8]
Plasmozytose des Knochenmarks Kategorie 1, n/N (%) [95%-KI]		
Patienten ohne Plasmazellen im Knochenmark	1/2 (50,0) [1,3; 98,7]	1/2 (50,0) [1,3; 98,7]
> 0–< 50 %	47/60 (78,3) [65,8; 87,9]	52/66 (78,8) [67,0; 87,9]
≥ 50 %	10/24 (41,7) [22,1; 63,4]	14/28 (50,0) [30,6; 69,4]
Fehlend	15/19 (78,9) [54,4; 93,9]	16/21 (76,2) [52,8; 91,8]
Plasmozytose des Knochenmarks Kategorie 2, n/N (%) [95%-KI]		
Patienten ohne Plasmazellen im Knochenmark	1/2 (50,0) [1,3; 98,7]	1/2 (50,0) [1,3; 98,7]
> 0–< 30 %	36/45 (80,0) [65,4; 90,4]	40/50 (80,0) [66,3; 90,0]
≥ 30 %–< 60 %	15/20 (75,0) [50,9; 91,3]	16/21 (76,2) [52,8; 91,8]
≥ 60 %	6/19 (31,6) [12,6; 56,6]	10/23 (43,5) [23,2; 65,5]
Fehlend	15/19 (78,9) [54,4; 93,9]	16/21 (76,2) [52,8; 91,8]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
BCMA-Spiegel in der Knochenmarksbiopsie (zytoplasmatischer H-Score), n/N (%) [95-%-KI]		
< 162,5 (Median)	27/37 (73,0) [55,9; 86,2]	28/38 (73,7) [56,9; 86,6]
≥ 162,5 (Median)	7/14 (50,0) [23,0; 77,0]	10/17 (58,8) [32,9; 81,6]
Fehlend	39/54 (72,2) [58,4; 83,5]	45/62 (72,6) [59,8; 83,1]
BCMA-Spiegel in der Knochenmarksbiopsie (membraner H-Score), n/N (%) [95-%-KI]		
< 49,5 (Median)	16/28 (57,1) [37,2; 75,5]	18/30 (60,0) [40,6; 77,3]
≥ 49,5 (Median)	18/23 (78,3) [56,3; 92,5]	20/25 (80,0) [59,3; 93,2]
Fehlend	39/54 (72,2) [58,4; 83,5]	45/62 (72,6) [59,8; 83,1]
BCMA im Serum (sBCMA) zu Baseline, n/N (%) [95-%-KI]		
< 400 ng/mL	45/54 (83,3) [70,7; 92,1]	49/59 (83,1) [71,0; 91,6]
≥ 400 ng/mL	24/46 (52,2) [36,9; 67,1]	30/53 (56,6) [42,3; 70,2]
Fehlend	4/5 (80,0) [28,4; 99,5]	4/5 (80,0) [28,4; 99,5]
M-Protein im Serum zu Baseline, n/N (%) [95-%-KI]		
< 1,3700 g/dL (Median)	27/33 (81,8) [64,5; 93,0]	31/37 (83,8) [68,0; 93,8]
≥ 1,3700 g/dL (Median)	13/24 (54,2) [32,8; 74,4]	15/28 (53,6) [33,9; 72,5]
Fehlend	33/48 (68,8) [53,7; 81,3]	37/52 (71,2) [56,9; 82,9]
M-Protein im Urin zu Baseline, n/N (%) [95-%-KI]		
< 21,700 mg/Tag (Median)	22/28 (78,6) [59,0; 91,7]	25/31 (80,6) [62,5; 92,5]
≥ 21,700 mg/Tag (Median)	12/22 (54,5) [32,2; 75,6]	15/27 (55,6) [35,3; 74,5]
Fehlend	39/55 (70,9) [57,1; 82,4]	43/59 (72,9) [59,7; 83,6]
Involvierte Leichtketten zu Baseline, n/N (%) [95-%-KI]		
< 532,780 mg/L (Median)	50/61 (82,0) [70,0; 90,6]	56/67 (83,6) [72,5; 91,5]
≥ 532,780 mg/L (Median)	23/44 (52,3) [36,7; 67,5]	27/50 (54,0) [39,3; 68,2]
Fehlend	0/0 [NE; NE]	0/0 [NE; NE]
Vorherige autologe Stammzelltransplantation, n/N (%) [95-%-KI]		
Ja	46/69 (66,7) [54,3; 77,6]	53/77 (68,8) [57,3; 78,9]
Nein	27/36 (75,0) [57,8; 87,9]	30/40 (75,0) [58,8; 87,3]
Zeit seit der MM-Diagnose, n/N (%) [95-%-KI]		
< 69,7 Monate (Median)	34/55 (61,8) [47,7; 74,6]	38/61 (62,3) [49,0; 74,4]
≥ 69,7 Monate (Median)	39/50 (78,0) [64,0; 88,5]	45/56 (80,4) [67,6; 89,8]
MM-Subtyp, n/N (%) [95-%-KI]		
Immunoglobulin A	16/22 (72,7) [49,8; 89,3]	19/25 (76,0) [54,9; 90,6]
Immunoglobulin G	40/57 (70,2) [56,6; 81,6]	46/65 (70,8) [58,2; 81,4]
Sonstiges Schwerketten Myelom	0/3 (0,0 %) [0,0; 70,8]	0/3 (0,0 %) [0,0; 70,8]
Leichtketten Myelom	17/23 (73,9) [51,6; 89,8]	18/24 (75,0) [53,3; 90,2]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
LDH-Level, n/N (%) [95%-KI]		
Hoch (über ULN)	18/33 (54,5) [36,4; 71,9]	21/36 (58,3) [40,8; 74,5]
Niedrig (unter ULN)	54/71 (76,1) [64,5; 85,4]	61/80 (76,3) [65,4; 85,1]
Fehlend	1/1 (100,0) [2,5; 100,0]	1/1 (100,0) [2,5; 100,0]
Plasmozytom (extramedullär und paramedullär) zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
Mit	19/34 (55,9) [37,9; 72,8]	21/36 (58,3) [40,8; 74,5]
Ohne	54/71 (76,1) [64,5; 85,4]	62/81 (76,5) [65,8; 85,2]
Paramedulläres Plasmozytom zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
Mit	12/22 (54,5) [32,2; 75,6]	14/24 (58,3) [36,6; 77,9]
Ohne	61/83 (73,5) [62,7; 82,6]	69/93 (74,2) [64,1; 82,7]
Immunoglobulin A zu Baseline für Patienten mit IgA, n/N (%) [95%-KI]		
< 1525,0 mg/dL (Median)	9/10 (90,0) [55,5; 99,7]	10/11 (90,9) [58,7; 99,8]
≥ 1525,0 mg/dL (Median)	7/12 (58,3) [27,7; 84,8]	9/14 (64,3) [35,1; 87,2]
Fehlend	57/83 (68,7) [57,6; 78,4]	64/92 (69,6) [59,1; 78,7]
Immunoglobulin G zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 400 mg/dL	7/9 (77,8) [40,0; 97,2]	8/10 (80,0) [44,4; 97,5]
≥ 400 mg/dL	33/48 (68,8) [53,7; 81,3]	38/55 (69,1) [55,2; 80,9]
Fehlend	33/48 (68,8) [53,7; 81,3]	37/52 (71,2) [56,9; 82,9]
Involvierte Kappa-Ketten zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 491,370 mg/L (Median)	35/43 (81,4) [66,6; 91,6]	39/47 (83,0) [69,2; 92,4]
≥ 491,370 mg/L (Median)	14/28 (50,0) [30,6; 69,4]	16/31 (51,6) [33,1; 69,8]
Fehlend	24/34 (70,6) [52,5; 84,9]	28/39 (71,8) [55,1; 85,0]
Involvierte Lambda-Ketten zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 572,245 mg/L (Median)	15/18 (83,3) [58,6; 96,4]	17/20 (85,0) [62,1; 96,8]
≥ 572,245 mg/L (Median)	9/16 (56,3) [29,9; 80,2]	11/19 (57,9) [33,5; 79,7]
Fehlend	49/71 (69,0) [56,9; 79,5]	55/78 (70,5) [59,1; 80,3]
Gesamt-Kappa/Lambda-Verhältnis zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 103,01 (Median)	51/62 (82,3) [70,5; 90,8]	58/69 (84,1) [73,3; 91,8]
≥ 103,01 (Median)	22/43 (51,2) [35,5; 66,7]	25/48 (52,1) [37,2; 66,7]
Fehlend	0 [NE; NE]	0 [NE; NE]
Kreatinin-Clearance gemäß CKD-Kriterien zu Baseline, n/N (%) [95%-KI]		
< 73,148 mL/min (Median)	36/55 (65,5) [51,4; 77,8]	39/59 (66,1) [52,6; 77,9]
≥ 73,148 mL/min (Median)	37/50 (74,0) [59,7; 85,4]	44/58 (75,9) [62,8; 86,1]
Frühere Behandlung mit Belantamab, n/N (%) [95%-KI]		
Ja	7/10 (70,0) [34,8; 93,3]	7/10 (70,0) [34,8; 93,3]

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Nein	66/95 (69,5) [59,2; 78,5]	76/107 (71,0) [61,5; 79,4]
Zytogenetische Aberration (t(4;14)-Translokation), n/N (%) [95%-KI]		
Ja	6/9 (66,7) [29,9; 92,5]	8/11 (72,7) [39,0; 94,0]
Nein	67/96 (69,8) [59,6; 78,7]	75/106 (70,8) [61,1; 79,2]
Zytogenetische Aberration (t(14;16)-Translokation), n/N (%) [95%-KI]		
Ja	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]	3/6 (50,0) [11,8; 88,2]
Nein	71/100 (71,0) [61,1; 79,6]	80/111 (72,1) [62,8; 80,2]
Zytogenetische Aberration (17p-Deletion), n/N (%) [95%-KI]		
Ja	22/31 (71,0) [52,0; 85,8]	25/35 (71,4) [53,7; 85,4]
Nein	51/74 (68,9) [57,1; 79,2]	58/82 (70,7) [59,6; 80,3]
Anzahl vorheriger Therapielinien Kategorie 1, n/N (%) [95%-KI]		
< 4	17/25 (68,0) [46,5; 85,1]	19/28 (67,9) [47,6; 84,1]
≥ 4	56/80 (70,0) [58,7; 79,7]	64/89 (71,9) [61,4; 80,9]
Anzahl vorheriger Therapielinien Kategorie 2, n/N (%) [95%-KI]		
< 5 (Median)	31/48 (64,6) [49,5; 77,8]	34/52 (65,4) [50,9; 78,0]
≥ 5 (Median)	42/57 (73,7) [60,3; 84,5]	49/65 (75,4) [63,1; 85,2]
Aktueller Datenschnitt: 23.07.2024; FAS-Population Alle 95%-KI sind Clopper-Pearson-Konfidenzintervalle. BCMA: B-Cell Maturation Antigen; CKD: Chronic Kidney Disease; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full Analysis Set; Ig: Immunglobulin; IRC: Independent Review Committee; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; LDH: Lactatdehydrogenase; MM: Multiples Myelom; ORR: Objective Response Rate; PR: Partial Response; R-ISS: Revised International Staging System; ULN: Upper Limit of Normal		

Tabelle 4-134: Ergebnis der Subgruppenanalysen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LINKER-MM1, aktueller Datenschnitt: Sicherheit

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Gesamtrate UE		
Altersgruppe, n/N (%)		
< 65 Jahre	37/37 (100)	44/44 (100)
65–74 Jahre	39/39 (100)	42/42 (100)
< 75 Jahre	76/76 (100)	86/86 (100)
≥ 75 Jahre	29/29 (100)	31/31 (100)
75–84 Jahre	28/28 (100)	30/30 (100)
≥ 85 Jahre	1/1 (100)	1/1 (100)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Geschlecht, n/N (%)		
Männlich	61/61 (100%)	64/64 (100%)
Weiblich	44/44 (100%)	53/53 (100%)
Ethnie, n/N (%)		
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	96/96 (100%)	107/107 (100%)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	3/3 (100%)	4/4 (100%)
Nicht berichtet	6/6 (100%)	6/6 (100%)
Abstammung 1, n/N (%)		
Weiß	74/74 (100%)	83/83 (100%)
Schwarz/afroamerikanisch	17/17 (100%)	20/20 (100%)
Asiatisch	10/10 (100%)	10/10 (100%)
Andere	1/1 (100)	1/1 (100)
Nicht berichtet	3/3 (100)	3/3 (100)
Land, n/N (%)		
Belgien	6/6 (100)	6/6 (100)
Deutschland	2/2 (100)	2/2 (100)
Südkorea	9/9 (100)	9/9 (100)
Spanien	3/3 (100)	3/3 (100)
USA	85/85 (100)	97/97 (100)
Gesamtrate SUE		
Altersgruppe, n/N (%)		
< 65 Jahre	31/37 (83.8%)	37/44 (84.1%)
65–74 Jahre	28/39 (71.8%)	30/42 (71.4%)
< 75 Jahre	59/76 (77.6%)	67/86 (77.9%)
≥ 75 Jahre	23/29 (79.3%)	24/31 (77.4%)
75–84 Jahre	22/28 (78.6%)	23/30 (76.7%)
≥ 85 Jahre	1/1 (100)	1/1 (100)
Geschlecht, n/N (%)		
Männlich	50/61 (82.0%)	51/64 (79.7%)
Weiblich	32/44 (72.7%)	40/53 (75.5%)
Ethnie, n/N (%)		
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	74/96 (77.1%)	83/107 (77.6%)
Hispanisch oder	3/3 (100%)	3/4 (75.0%)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
lateinamerikanisch		
Nicht berichtet	5/6 (83.3%)	5/6 (83.3%)
Abstammung, n/N (%)		
Weiß	57/74 (77.0%)	63/83 (75.9%)
Schwarz/afroamerikanisch	14/17 (82.4%)	17/20 (85.0%)
Asiatisch	7/10 (70.0%)	7/10 (70.0%)
Andere	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Nicht berichtet	3/3 (100%)	3/3 (100%)
Land, n/N (%)		
Belgien	6/6 (100)	6/6 (100)
Deutschland	2/2 (100)	2/2 (100)
Südkorea	6/9 (66.7%)	6/9 (66.7%)
Spanien	2/3 (66.7%)	2/3 (66.7%)
USA	66/85 (77.6%)	75/97 (77.3%)
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)		
Altersgruppe, n/N (%)		
< 65 Jahre	32/37 (86.5%)	39/44 (88.6%)
65–74 Jahre	33/39 (84.6%)	35/42 (83.3%)
< 75 Jahre	65/76 (85.5%)	74/86 (86.0%)
≥ 75 Jahre	27/29 (93.1%)	29/31 (93.5%)
75–84 Jahre	26/28 (92.9%)	28/30 (93.3%)
≥ 85 Jahre	1/1 (100)	1/1 (100)
Geschlecht, n/N (%)		
Männlich	52/61 (85.2%)	54/64 (84.4%)
Weiblich	40/44 (90.9%)	49/53 (92.5%)
Ethnie, n/N (%)		
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	83/96 (86.5%)	93/107 (86.9%)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	3/3 (100%)	4/4 (100%)
Nicht berichtet	6/6 (100%)	6/6 (100%)
Abstammung, n/N (%)		
Weiß	63/74 (85.1%)	71/83 (85.5%)
Schwarz/afroamerikanisch	17/17 (100%)	20/20 (100%)
Asiatisch	8/10 (80.0%)	8/10 (80.0%)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Andere	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Nicht berichtet	3/3 (100%)	3/3 (100%)
Land, n/N (%)		
Belgien	6/6 (100)	6/6 (100)
Deutschland	2/2 (100)	2/2 (100)
Südkorea	7/9 (77.8%)	7/9 (77.8%)
Spanien	3/3 (100%)	3/3 (100%)
USA	74/85 (87.1%)	85/97 (87.6%)
Therapieabbrüche aufgrund von UE		
Altersgruppe, n/N (%)		
< 65 Jahre	8/37 (21.6%)	9/44 (20.5%)
65–74 Jahre	8/39 (20.5%)	9/42 (21.4%)
< 75 Jahre	16/76 (21.1%)	18/86 (20.9%)
≥ 75 Jahre	6/29 (20.7%)	6/31 (19.4%)
75–84 Jahre	6/28 (21.4%)	6/30 (20.0%)
≥ 85 Jahre	0/1	0/1
Geschlecht, n/N (%)		
Männlich	14/61 (23.0%)	14/64 (21.9%)
Weiblich	8/44 (18.2%)	10/53 (18.9%)
Ethnie, n/N (%)		
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	20/96 (20.8%)	22/107 (20.6%)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	1/3 (33.3%)	1/4 (25.0%)
Nicht berichtet	1/6 (16.7%)	1/6 (16.7%)
Abstammung 1, n/N (%)		
Weiß	14/74 (18.9%)	15/83 (18.1%)
Schwarz/afroamerikanisch	4/17 (23.5%)	5/20 (25.0%)
Asiatisch	1/10 (10.0%)	1/10 (10.0%)
Andere	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Nicht berichtet	2/3 (66.7%)	2/3 (66.7%)
Land, n/N (%)		
Belgien	1/6 (16.7%)	1/6 (16.7%)
Deutschland	2/2 (100%)	2/2 (100%)
Südkorea	1/9 (11.1%)	1/9 (11.1%)

Studie LINKER-MM1	Phase 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	Phase 1+Phase 2 (Gesamt) Linvoseltamab: 200 mg N=117
Spanien	1/3 (33.3%)	1/3 (33.3%)
USA	17/85 (20.0%)	19/97 (19.6%)
UE mit Todesfolge		
Altersgruppe, n/N (%)		
< 65 Jahre	5/37 (13.5%)	5/44 (11.4%)
65–74 Jahre	5/39 (12.8%)	5/42 (11.9%)
< 75 Jahre	10/76 (13.2%)	10/86 (11.6%)
≥ 75 Jahre	7/29 (24.1%)	7/31 (22.6%)
75–84 Jahre	7/28 (25.0%)	7/30 (23.3%)
≥ 85 Jahre	0/1	0/1
Geschlecht, n/N (%)		
Männlich	12/61 (19.7%)	12/64 (18.8%)
Weiblich	5/44 (11.4%)	5/53 (9.4%)
Ethnie, n/N (%)		
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	15/96 (15.6%)	15/107 (14.0%)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	1/3 (33.3%)	1/4 (25.0%)
Nicht berichtet	1/6 (16.7%)	1/6 (16.7%)
Abstammung 1, n/N (%)		
Weiß	10/74 (13.5%)	10/83 (12.0%)
Schwarz/afroamerikanisch	3/17 (17.6%)	3/20 (15.0%)
Asiatisch	3/10 (30.0%)	3/10 (30.0%)
Andere	0/1	0/1
Nicht berichtet	1/3 (33.3%)	1/3 (33.3%)
Land, n/N (%)		
Belgien	1/6 (16.7%)	1/6 (16.7%)
Deutschland	1/2 (50.0%)	1/2 (50.0%)
Südkorea	3/9 (33.3%)	3/9 (33.3%)
Spanien	0/3	0/3
USA	12/85 (14.1%)	12/97 (12.4%)
Aktueller Datenschnitt: 23.07.2025; SAF-Population CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse; USA: United States of America;		

Die in Tabelle 4-129 bis Tabelle 4-134 ausführlich dargestellten Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu den drei verfügbaren Datenschnitten der Studie LINKER-MM1 zeigen anhand der Gesamtansprechrate eine Wirksamkeit von Linvoseltamab über alle untersuchten Subgruppenmerkmale hinweg. Diese umfassen diverse demografische, krankheitsspezifische und vorthherapiebezogene Charakteristika, die das heterogene Patientenkollektiv mit Vorliegen verschiedener Risikofaktoren widerspiegeln. Die zusätzlich durchgeführten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit zeigten ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Linvoseltamab über alle Subgruppen hinweg. Die Ergebnisse in Phase 2, Kohorte 2 und der 200 mg-Kohorte waren vergleichbar.

Fazit zu Subgruppenanalysen

Auch wenn eine abschließende Bewertung der Ergebnisse durch die explorative Natur der Subgruppenanalysen und die teilweise begrenzten Patientenzahlen erschwert wird, lässt sich zusammenfassend festhalten, dass hohe Ansprechraten unter Linvoseltamab über alle untersuchten Subgruppen hinweg beobachtet wurden. Dies schließt Patienten mit Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren ein, darunter ältere Patienten, Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik, ISS-Stadium II oder III, Patienten, bei denen zu Baseline ein extramedulläres Plasmozytom, Plasmozytose des Knochenmarks oder ein erhöhter sBCMA-Spiegel vorlag, fünffach refraktäre Patienten sowie Patienten, die sich bereits in höheren Therapielinien befanden und Patienten mit schwarz/afroamerikanischer Abstammung. Insbesondere profitierten Patienten von der Behandlung mit Linvoseltamab unabhängig von ihrer jeweiligen Therapielinie und dem jeweiligen Refraktäritätsstatus.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-135: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen			
	Studienbericht (primärer Datenschnitt)	Daten zu zusätzlichem Datenschnitt aus Zulassungsprozess	Registereinträge	Publikationen und sonstige Quellen
LINKER-MM1	ja [69]	ja ^a	ja [64-68]	ja [70]
^a) Neben den Studienberichten zum jeweiligen ersten Datenschnitt liegen Regeneron als Sponsor weitere aktualisierte Auswertungen zu zwei weiteren Datenschnitten vor, die im Rahmen des Zulassungsprozesses bzw. für die Berechnung des hier im Dossier ergänzend dargestellten indirekten Vergleichs durchgeführt wurden. Die entsprechenden Datentabellen und -abbildungen sind zusammen mit dem Studienbericht in Modul 5 des vorliegenden Dossiers abgelegt.				

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Als bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Linvoseltamab wurden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 dargestellt.

Als einarmige Studie ist LINKER-MM1 gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zuzuordnen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns muss zwar grundsätzlich von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, es wurden jedoch Maßnahmen zur Minimierung der Ergebnisunsicherheit auf Endpunktebene getroffen. Insbesondere wurden die zentralen Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit von Linvoseltamab (Tumoransprechen, OS, PFS) objektiv erhoben. So erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens zentral durch ein unabhängiges Bewertungskomitee nach definierten, objektiven Parametern gemäß international etablierten Kriterien (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2) und wurde durch Sensitivitätsanalysen auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung des Tumoransprechens bestätigt.

Im weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium des r/r MM nach mindestens 3 systemischen Therapielinien ist ohne wirksame Behandlung von einem kontinuierlichen Fortschreiten der Erkrankung auszugehen und es besteht keine realistische Aussicht auf eine spontane Remission (vgl. Modul 3 A, Abschnitt 3.2.2). Daher können methodisch valide Erfassungen des

Tumoransprechens sowie der Dauer des PFS und des OS bei entsprechend großen Effekten auch im Rahmen einarmiger Studien als verlässlicher Nachweis der Wirksamkeit und somit des therapeutischen Nutzens für die Patienten herangezogen werden (vgl. auch Abschnitt 4.5.2). Für Linvoseltamab wurden deutliche Effekte auch über unterschiedliche Subgruppen von Patienten hinweg beobachtet.

Die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Linvoseltamab basiert auf einer umfassenden Erhebung aller im Studienverlauf aufgetretener UE, einschließlich der Erfassung der Schwere der Ereignisse gemäß international etablierten Kriterien. Somit sind auch ohne Vergleichsarm valide Aussagen darüber möglich, inwieweit mögliche Nebenwirkungen der Therapie mit Linvoseltamab die Patienten belasten und in welchem Maße sie zu Therapieabbrüchen führen oder handhabbar sind.

Zusammengefasst liegt daher aufgrund der methodisch validen, weitgehend objektiven Endpunkterhebung und der Größe und Konsistenz der beobachteten Effekte eine hinreichend hohe Ergebnissicherheit für eine verlässliche Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Linvoseltamab vor. Die Aussagekraft der Nachweise wird als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Linvoseltamab aus der zulassungsbegründenden Studie LINKER-MM1 sind in der folgenden Tabelle 4-136 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 4-136: 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]
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	

Studie LINKER-MM1	Phase 2, Kohorte 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105
Endpunkt	Statistische Kenngröße
Anzahl der Patienten mit Wechsel zu Q4W, n/N	58/105
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n	15
Zeit bis PD (Monate), Median (Min; Max)	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 $\geq$ CR, n	19
Zeit bis $\geq$ CR (Monate), Median (Min; Max)	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]
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^f (Monate), Median [95-%-KI] ^g	
Ohne Tod als Ereignis	Der Median wurde nicht erreicht.
Mit Tod als Ereignis	
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]

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	
Fatigue	NR [11,76; NR] 15,93 [11,60; NR]
Schmerz	NR [14,75; NR] 15,93 [14,26; NR]
Dyspnoe	Der Median wurde für keine der Skalen erreicht.
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.
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.

Studie LINKER-MM1	Phase 2, Kohorte 2 Linvoseltamab: 200 mg N=105	
Endpunkt	Statistische Kenngröße	
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 sich um die letzte verfügbare Erhebung des Patienten handelte. Ohne Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignis. g) Schätzung mittels KM-Methode. 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		

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 im Vergleich zu RW-SOC-Therapien einen relevanten Überlebensvorteil für Patienten mit r/r MM (siehe Tabelle 4-54).

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], $p = < 0,05$) [4]. 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 und ein adjustiertes HR von 1,23 (95%-KI: 0,71; 2,14) gegenüber der 0,8 mg/ml Q2W-Dosierung [5]. Gegenüber Elranatamab lag das adjustierte HR bei 0,67 (95%-KI: 0,42; 1,05), was einer Reduktion des Sterberisikos um 33 % entspricht [6].

Die Studienpopulation der LINKER-MM1 bildet ein stark vorbehandeltes Patientenkollektiv mit Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren ab. Im Median haben Patienten 5 systemische Vorthérapien 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 Vorthérapien (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 [7]. Das mediane Gesamtüberleben verschlechtert sich nachweislich mit jeder weiteren Therapielinie, sodass die Patienten eine zunehmend schlechtere Prognose haben [8, 9]. 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 Gesamtansprechraten (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 waren und mindestens ein VGPR erreicht hatten, auf ein Q4W-Dosierungsschema gewechselt (vgl. Tabelle 4-45). 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 Ansprechraten sowie einer etwa verdreifachten Chance für ein Therapieansprechen zugunsten von Linvoseltamab (OR [95%-KI] = 3,0 [1,9; 4,1], $p = < 0,001$) (siehe Tabelle 4-69).

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 -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]) (siehe Tabelle 4-70).

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) [4]. 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) [5]. 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]) [5]. 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) [4]. 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]) [4]. 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) [5].

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]) [4, 6]. 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) [5].

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]).

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 substanzielle RMST-Differenz belegen die klinische Relevanz und Robustheit des Vorteils zugunsten von Linvoseltamab (siehe Tabelle 4-76).

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], $p = < 0,05$) [4]. 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], $p = 0,05$) [5]. 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]) [6].

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 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 langanhaltende 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 Betroffenen oftmals erheblich [13, 14]. 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.

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 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 (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.1.10).

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. 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 [1]. 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 %) [15, 16], was auch von der EMA festgestellt wurde [1]. 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) [10-12]. 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.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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 im Serum. Zudem profitierten Patienten von der Behandlung mit Linvoseltamab unabhängig von ihrer jeweiligen Therapielinie und dem jeweiligen Refraktäritätsstatus. 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 [1].

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.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-137: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit r/r MM, die mindestens drei 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.
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.
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.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

RCT sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern sie der jeweiligen Fragestellung entsprechend und methodisch adäquat durchgeführt wurden. Für den zu bewertenden Wirkstoff Linvoseltamab liegen jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet keine RCT vor (vgl. Abschnitt 4.3.1.1).

Linvoseltamab wurde entsprechend der Empfehlung des CHMP der EMA auf Basis der nicht-vergleichenden Phase 1/2-Studie LINKER-MM1 zugelassen [1]. Solche (bedingten) Zulassungen auf Basis einarmiger Studien sind im vorliegenden Anwendungsgebiet des mehrfach vorbehandelten r/r MM üblich (z. B. [79-81]), zum einen aufgrund des weiterhin hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs und zum anderen aufgrund der Tatsache, dass sich kein einheitlicher Therapiestandard als mögliche Vergleichstherapie bestimmen lässt, wie das CHMP im Rahmen eines *Scientific Advice* feststellte [1]. In diesem Zusammenhang wurde auch die ausgeprägte Heterogenität des Patientenkollektivs, u. a. im Hinblick auf Alter, Komorbiditäten, zyto-/molekulargenetische und immunphänotypische Charakteristika, Patientenpräferenzen etc., betont. Valide Aussagen zur Wirksamkeit eines Wirkstoffs sind im Anwendungsgebiet – bei hinreichend großem Ausmaß des beobachteten Behandlungseffekts – auch ohne Vorliegen eines Vergleichsarms möglich. Im weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium des r/r MM nach mindestens 3 vorherigen Therapielinien ist die Prognose äußerst ungünstig [8, 9]; unbehandelt ist von einem raschen Fortschreiten der Erkrankung auszugehen und es besteht keine realistische Aussicht auf eine spontane Remission. Daher können methodisch valide Erfassungen des Tumorsprechens sowie der Dauer des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei entsprechend großen Effekten als verlässlicher Nachweis der Wirksamkeit und somit des therapeutischen Nutzens für die Patienten herangezogen werden.

Aus diesen Gründen werden die Methodik und Ergebnisse der Studie LINKER-MM1 im vorliegenden Dossier zur Bewertung des klinischen Nutzens und Zusatznutzens von Linvoseltamab umfassend dargestellt. Um die Ergebnisse der Studie LINKER-MM1 im Kontext der Nutzenbewertung einzuordnen, wurden zudem indirekt vergleichende Analysen zur Wirksamkeit von Linvoseltamab mit RW-Standardtherapien ergänzend im Dossier dargestellt. Weitere relevante Studien mit Linvoseltamab wurden in einer systematischen Recherche nicht identifiziert (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.5 und 4.3.2.3.1.5), sodass die in diesem Dossier präsentierten Studienergebnisse die bestverfügbare Evidenz für Linvoseltamab darstellen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²³, Molenberghs 2010²⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention

²³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2025): Public assessment report Lynozyfic (EPAR), Procedure No. EMEA/H/C/006370/0000 [Zugriff: 06.06.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lynozyfic-epar-public-assessment-report_en.pdf.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2024): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. NCCN Evidence Blocks, Version 1.2025. Stand: September 2024. [Zugriff: 25.11.2024]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-with-evidence-blocks>.
3. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos MV, Zweegman S, et al. (2025): EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*; 22(9):680–700.
4. Lee HC, Bumma N, Richter J, Zonder JA, Hoffman JE, Zhou ZY, et al. (2025): Indirect Comparison of Linvoseltamab Versus Teclistamab for the Treatment of Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*;
5. Richter J, Jagannath S, Lee HC, Hoffman JE, Zonder JA, Zhou ZY, et al. (2024): P-415 Indirect comparison of linvoseltamab versus talquetamab for triple-class exposed (TCE) relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). URL: <https://imsannual2024.eventscribe.net/fsPopup.asp?PosterID=692805&mode=posterInfo>.
6. Jagannath S, Lee HC, Richter JR, Zonder JA, Hoffman JE, Zhou ZY, et al. (2025): Abstract PF776. INDIRECT COMPARISON OF LINVOSELTAMAB VERSUS ELRANATAMAB FOR TRIPLE-CLASS EXPOSED RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. [Zugriff: 01.09.2025]. URL: https://library.ehaweb.org/eha/2025/eha2025-congress/4160183/sundar.jagannath.indirect.comparison.of.linvoseltamab.versus.elranatamab.for.html?f=menu%3D6%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Ace_id%3D2882%2Aot_id%3D31552%2Amarker%3D5844%2Afeatured%3D19595.
7. Ramasamy K, Gay F, Weisel K, Zweegman S, Mateos MV, Richardson P (2021): Improving outcomes for patients with relapsed multiple myeloma: Challenges and considerations of current and emerging treatment options. *Blood Rev*; 49:100808.
8. Leleu X, Gorsh B, Bessou A, Paka P, De Nascimento J, Colin X, et al. (2023): Survival outcomes for patients with multiple myeloma in France: A retrospective cohort study using the Systeme National des Donnees de Sante national healthcare database. *Eur J Haematol*; 111(1):125–34.
9. Lee DH, Kumar A, Mohammed T, Peres LC, Alsina M, Bachmeier C, et al. (2023): Cardiac events after standard of care idecabtagene vicleucel for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Adv*; 7(16):4247–57.
10. Garfall AL, Nooka AK, van de Donk NWCJ, Moreau P, Bhutani M, Oriol A, et al. (2024): Long-term follow-up from the phase 1/2 MajesTEC-1 trial of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*; 42(16_suppl):7540–.

11. Prince HM, Bahlis NJ, Rodriguez-Otero P, Karlin L, Akard L, Varshavsky-Yanovsky AC, Michael P. , et al. (2024): MagnetisMM-3: Long-Term Update and Efficacy and Safety of Less Frequent Dosing of Elranatamab in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Poster 4738. American Society of Hematology
12. Rasche L, Schinke C, Touzeau C, Minnema MC, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, et al. (2024): Poster P915: Long-Term Efficacy and Safety Results From the Phase 1/2 MonumenTAL-1 Study of Talquetamab, a GPRC5D×CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. EHA2024. URL: <https://www.injmedicalconnect.com/media/attestation/congresses/oncology/2024/eha/longterm-efficacy-and-safety-results-from-the-phase-12-monumental1-study-of-talquetamab-a-gprc5dcd3.pdf>.
13. 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.
14. Despiegel N, Touboul C, Flinois A, Saba G, Suzan F, Gonzalez-McQuire S, et al. (2019): Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France. Clin Lymphoma Myeloma Leuk; 19(1):e13–e28.
15. Munshi NC, Anderson LD, Jr., Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. (2021): Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med; 384(8):705–16.
16. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. (2021): Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. Lancet; 398(10297):314–24.
17. Regeneron Ireland DAC (2025): LYNZOZYFIC 5 mg/ 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 07/2025 [Zugriff: 21.08.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2024-B-029. Linvoseltamab zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären Multiplem Myeloms. VERTRAULICH.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden Version 7.0. [Zugriff: 21.09.2024]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 16.09.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
21. 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.
22. 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.

23. Lonial S, Anderson KC (2014): Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*; 28(2):258–68.
24. Barlogie B, Anaissie E, Haessler J, van Rhee F, Pineda-Roman M, Hollmig K, et al. (2008): Complete remission sustained 3 years from treatment initiation is a powerful surrogate for extended survival in multiple myeloma. *Cancer*; 113(2):355–9.
25. Fernandez de Larrea C, Delforge M, Davies F, Blade J (2014): Response evaluation and monitoring of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*; 7(1):33–42.
26. Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, et al. (2011): Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood*; 117(11):3025–31.
27. Fonseca R, Tran D, Laidlaw A, Rosta E, Rai M, Duran J, et al. (2023): Impact of Disease Progression, Line of Therapy, and Response on Health-Related Quality of Life in Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*; 23(6):426–37 e11.
28. 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)
29. European Medicines Agency (EMA) (2023): Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. [Zugriff: 18.09.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf.
30. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2018): Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. [Zugriff: 18.09.2024]. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
31. Felix J, Aragao F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, et al. (2013): Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer*; 13:122.
32. Bird SA, Boyd K (2019): Multiple myeloma: an overview of management. *Palliat Care Soc Pract*; 13:1178224219868235.
33. Dinkel A, Marten-Mittag B, Kremsreiter K (2021): Association Between Daily Worry, Pathological Worry, and Fear of Progression in Patients With Cancer. *Front Psychol*; 12:648623.
34. European Medicines Agency (EMA) (2021): Reflection paper on the use of measurable residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies. [Zugriff: 19.09.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-measurable-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf.
35. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2020): Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment. Guidance for Industry. [Zugriff: 19.09.2024]. URL: <https://www.fda.gov/media/134605/download>.
36. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, et al. (2020): A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*; 4(23):5988–99.
37. Bertamini L, D'Agostino M, Gay F (2021): MRD Assessment in Multiple Myeloma: Progress and Challenges. *Curr Hematol Malig Rep*; 16(2):162–71.

38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Elotuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, mind. 2 Vorthérapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason); Verfahrensnummer D-708. [Zugriff: 21.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5174/2021-12-16_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-708_BAnz.pdf.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elotuzumab; Verfahrensnummer D-490. [Zugriff: 21.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4241/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_BAnz.pdf.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vorthérapien); Verfahrensnummer D-779. [Zugriff: 21.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5470/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucel_D-779_BAnz.pdf.
41. Pickard AS, Neary MP, Cella D (2007): Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes; 5:70.
42. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst; 85(5):365–76.
43. Ojo AS, Araoye MO, Ali A, Sarma R (2024): The impact of current therapeutic options on the health-related quality of life of patients with relapse/refractory multiple myeloma: a systematic review of clinical studies. J Cancer Surviv; 18(3):673–97.
44. Cocks K, Cohen D, Wisloff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, et al. (2007): An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. Eur J Cancer; 43(11):1670–8.
45. Wang T, Lu Q, Tang L (2023): Assessment tools for patient-reported outcomes in multiple myeloma. Support Care Cancer; 31(7):431.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ciltacabtagen autoleucel (rezidiertes / refraktäres Multiples Myelom, nach mind. 3 Vorthérapien); Verfahrensnummer D-919. [Zugriff: 30.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6126/2023-08-17_AM-RL-XII_Ciltacabtagen%20autoleucel_D-919_BAnz.pdf.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro-Grenze); Verfahrensnummer D-302. [Zugriff:

- 20.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3220/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_BAnz.pdf.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Isatuximab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason); Verfahrensnummer D-675. [Zugriff: 20.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5104/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_D-675_BAnz.pdf.
49. Fayers P, Bottomley A, Group EQoL, Quality of Life U (2002): Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Eur J Cancer; 38 Suppl 4:S125–33.
50. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J (1998): Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol; 16(1):139–44.
51. Kvam AK, Fayers P, Wisloff F (2010): What changes in health-related quality of life matter to multiple myeloma patients? A prospective study. Eur J Haematol; 84(4):345–53.
52. Sully K, Trigg A, Bonner N, Moreno-Koehler A, Trennery C, Shah N, et al. (2019): Estimation of minimally important differences and responder definitions for EORTC QLQ-MY20 scores in multiple myeloma patients. Eur J Haematol; 103(5):500–9.
53. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. (2019): ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant; 25(4):625–38.
54. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. (2014): Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood; 124(2):188–95.
55. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Bjorkholm M, Hultcrantz M, et al. (2015): Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. Haematologica; 100(1):107–13.
56. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2024): A Study to Characterize Treatment Patterns and Real-World Outcomes in Heavily Pretreated Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) with Similar Characteristics to Patients in Phase 2 Cohort 2 of the R5458-ONC-1826 Trial. NON-INTERVENTIONAL STUDY STATISTICAL ANALYSIS PLAN R5458-ONC-21101. VERTRAULICH.
57. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2025): Technical Report: A Study to Characterize Treatment Patterns and Real-World Outcomes in Heavily Pretreated Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Similar Characteristics to Patients in Phase 2 Cohort 2 of the R5458-ONC-1826 Trial. International Myeloma Foundation/International Myeloma Working Group (IMF IMWG). VERTRAULICH.
58. Kumar S, Leleu X, Weisel K, Popat R, Craigie S, Patel L, et al. (2023): PB2090: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW OF PROGNOSTIC FACTORS FOR RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. HemaSphere; 7(S3)
59. Kumar S, Leleu X, Weisel KC, Popat R, Suero B, Craigie S, et al. (2025): Ranking the Importance of Prognostic Factors for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: International Physician Panel Consensus Following a Systematic Literature Review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk;
60. White IR, Royston P, Wood AM (2011): Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. Stat Med; 30(4):377–99.

61. Austin PC (2011): An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*; 46(3):399–424.
62. Grambsch PM, Therneau TM (1994): Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*; 81(3):515–26.
63. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2023): A Study to Characterize Treatment Patterns and Real-World Outcomes in Heavily Pretreated Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Similar Characteristics to Patients in Phase 2 Cohort 2 of the R5458-ONC-1826 Trial. NON-INTERVENTIONAL STUDY PROTOCOL R5458-ONC-21101. VERTRAULICH.
64. Regeneron Pharmaceuticals (2019): Phase 1/2 FIH Study of REGN5458 (Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (R5458-ONC-1826) Stand des Eintrags: 24.06.2025. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03761108?term=R5458-ONC-1826%20&rank=2>
65. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2019): PHASE 1/2 FIH STUDY OF REGN5458 (ANTI-BCMA X ANTI-CD3 BISPECIFIC ANTIBODY) IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. EUCT number: 2024-511454-45-00 Stand des Eintrags: 23.07.2025. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511454-45-00>
66. Regeneron Pharmaceuticals (2018): Phase 1/2 FIH Study of REGN5458 (Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Stand des Eintrags: 30.06.2025. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761108>
67. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2023): Phase 1/2 FIH Study of REGN5458 (Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - LINKER-MM1 Stand des Eintrags: 18.07.2025. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230087>
68. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2023): Phase 1/2 FIH Study of REGN5458 (Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - LINKER-MM1. Stand des Eintrags: 17.10.2023. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230025>
69. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2023): Studienbericht. R5458-ONC-1826 Primary Analysis CSR. Phase 1/2 FIH Study of REGN5458 (anti-BCMA × anti-CD3 Bispecific Antibody) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. VERTRAULICH.
70. 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.
71. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2023): R5458-ONC-1826. Post Text Tables and Post Text Figures Data cut-off as of 08Sep2023. VERTRAULICH.
72. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2023): Studienprotokoll. Phase 1/2 FIH Study of REGN5458 (anti-BCMA x anti-CD3 Bispecific Antibody) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Protokollversion: R5458-ONC-1826 Amendment 9. VERTRAULICH.
73. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2023): Statistischer Analyseplan. Phase 1/2 FIH Study of REGN5458 (Anti-BCMA X Anti-CD3 Bispecific Antibody) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Version 4.0 / Mar 13, 2023. VERTRAULICH.

74. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. (2014): International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*; 15(12):e538–48.
75. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2024): R5458-ONC-1826. Post Text Tables and Post Text Figures Data cut-off as of 06Jan2024. VERTRAULICH.
76. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2024): R5458-ONC-1826. Post Text Tables and Post Text Figures Data cut-off as of 23Jul2024. VERTRAULICH. .
77. Robert Koch-Institut (RKI) (2024): Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Multiples Myelom - C90. [Zugriff: 01.08.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Multiples%20Myelom/multiples_myelom_node.html.
78. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A (2001): EORTC QLQ-C30 Scoring Manual.
79. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2022): Public assessment report Tecvayli (EPAR), Procedure No. EMEA/H/C/005865/0000. [Zugriff: 22.08.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf.
80. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2023): Public assessment report Talvey (EPAR), Procedure No. EMEA/H/C/005864/0000. [Zugriff: 22.08.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf.
81. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2023): Public assessment report Elrexfio (EPAR), Procedure No. EMEA/H/C/005908/0000. [Zugriff: 22.08.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elrexfio-epar-public-assessment-report_en.pdf.
82. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451–5.
83. Food and Drug Administration (FDA) (2009): Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. [Zugriff: 29.07.2025]. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-induced-liver-injury-premarketing-clinical-evaluation>.
84. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. (2020): Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*; 21(2):207–21.
85. Touzeau C, Moreau P (2016): How I treat extramedullary myeloma. *Blood*; 127(8):971–6.
86. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2023): Patient-Reported Outcomes Statistical Analysis Plan (PRO SAP). VERTRAULICH.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-138 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid Embase 1974 to 2025 July 23	
Datum der Suche	24.07.2025	
Zeitsegment	1974 bis 23. Juli 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [82]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp linvoseltamab/	145
2	linvoseltamab.mp.	146
3	(REGN5458 or REGN-5458 or "REGN 5458" or "WHO 12104" or WHO-12104 or "INN 12104" or INN-12104).mp.	77
4	lynozyfic.mp.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	156
6	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2769634
7	5 and 6	9

Tabelle 4-139 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to July 23, 2025	
Datum der Suche	24.07.2025	
Zeitsegment	1946 bis 23. Juli 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [82]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	linvoseltamab.mp.	10
2	(REGN5458 or REGN-5458 or "REGN 5458" or "WHO 12104" or WHO-12104 or "INN 12104" or INN-12104).mp.	1
3	lynozyfic.mp.	0
4	1 or 2 or 3	11
5	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1220636
6	4 and 5	0

Tabelle 4-140 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	Ovid EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials June 2025	
Datum der Suche	24.07.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	linvoseltamab.mp.	7
2	(REGN5458 or REGN-5458 or "REGN 5458" or "WHO 12104" or WHO-12104 or "INN 12104" or INN-12104).mp.	3
3	lynozyfic.mp.	0
4	1 or 2 or 3	7

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde eine kombinierte systematische Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen (nicht-vergleichende interventionelle Studien) durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien sind im folgenden Anhang 4-A4 dokumentiert.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-141 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid Embase 1974 to 2025 July 23	
Datum der Suche	24.07.2025	
Zeitsegment	1974 bis 09. Juli 2025	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp linvoseltamab/	145
2	linvoseltamab.mp.	146
3	(REGN5458 or REGN-5458 or "REGN 5458" or "WHO 12104" or WHO-12104 or "INN 12104" or INN-12104).mp.	77
4	lynozyfic.mp.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	156

Tabelle 4-142 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to July 23, 2025	
Datum der Suche	24.07.2025	
Zeitsegment	1946 bis 09. Juli 2025	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	linvoseltamab.mp.	10
2	(REGN5458 or REGN-5458 or "REGN 5458" or "WHO 12104" or WHO-12104 or "INN 12104" or INN-12104).mp.	1
3	lynozyfic.mp.	0
4	1 or 2 or 3	11

Tabelle 4-143 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	Ovid EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials June 2025	
Datum der Suche	24.07.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	linvoseltamab.mp.	7
2	(REGN5458 or REGN-5458 or "REGN 5458" or "WHO 12104" or WHO-12104 or "INN 12104" or INN-12104).mp.	3
3	lynozyfic.mp.	0
4	1 or 2 or 3	7

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-144 (Anhang): Suche im Studienregister clinicaltrials.gov – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	24.07.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	linvoseltamab OR linozyfic OR REGN5458 OR REGN-5458 OR “REGN 5458” OR “WHO 12104” OR WHO-12104 OR “INN 12104” OR INN-12104
Treffer	18

Tabelle 4-145 (Anhang): Suche im Studienregister EU-CTR – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.07.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	linvoseltamab OR linozyfic OR REGN5458 OR REGN-5458 OR “REGN 5458” OR “WHO 12104” OR WHO-12104 OR “INN 12104” OR INN-12104
Treffer	1

Tabelle 4-146 (Anhang): Suche im Studienregister WHO ICTRP – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	24.07.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	linvoseltamab OR linozyfic OR REGN5458 OR REGN-5458 OR “REGN 5458” OR “WHO 12104” OR WHO-12104 OR “INN 12104” OR INN-12104
Treffer	25 Einträge zu 15 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde eine kombinierte systematische Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen (nicht-vergleichende interventionelle Studien) durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien sind im folgenden Anhang 4-B4 dokumentiert.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-147 (Anhang): Suche im Studienregister clinicaltrials.gov – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	24.07.2025

Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	linvoseltamab OR linozyfic OR REGN5458 OR REGN-5458 OR “REGN 5458” OR “WHO 12104” OR WHO-12104 OR “INN 12104” OR INN-12104
Treffer	18

Tabelle 4-148 (Anhang): Suche im Studienregister EU-CTR – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.07.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	linvoseltamab OR linozyfic OR REGN5458 OR REGN-5458 OR “REGN 5458” OR “WHO 12104” OR WHO-12104 OR “INN 12104” OR INN-12104
Treffer	1

Tabelle 4-149 (Anhang): Suche im Studienregister WHO ICTRP – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	24.07.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	linvoseltamab OR linozyfic OR REGN5458 OR REGN-5458 OR “REGN 5458” OR “WHO 12104” OR WHO-12104 OR “INN 12104” OR INN-12104
Treffer	25 Einträge zu 15 Studien

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Alle Treffer der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden als Duplikate oder im Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen, sodass keine Treffer im Volltext gesichtet wurden (Abbildung 4-3).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. file:///C:/Users/ORITT/Downloads/document.pdf

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde eine kombinierte systematische Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen (nicht-vergleichende interventionelle Studien) durchgeführt. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente sind im folgenden Anhang 4-C4 dokumentiert.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-150 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	Hoffman JE, Bumma N, Richter JR, Dhodapkar MV, Lee HC, Suvannasankha A, et al. (2024): Assessment of health-related quality of life (HRQoL) in triple-class-exposed patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) treated with linvoseltamab in the LINKER-MM1 trial. Journal of Clinical Oncology; 42(16 Supplement)	A7
Die Publikation enthält Ergebnisse der relevanten Studie LINKER-MM1. Es handelt sich um einen <i>Conference Abstract</i> , der keine zusätzlichen nutzenbewertungsrelevanten Informationen enthält, die über die für das vorliegende Dossier berücksichtigten Daten hinausgehen.		

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-151 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov		
1	Dickran Kazandjian, Md (2024): 20230236 - IMMUNOPLANT for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NCT06376526). Stand des Eintrags: 19.09.2024. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06376526	A1
2	Dickran Kazandjian, Md (2025): 20241138 - Linvoseltamab in Addition to Lenalidomide (L2) During Maintenance Therapy of NDMM to Deepen Responses or Redrive MRD Negativity After Relapse (NCT06910124). Stand des Eintrags: 04.06.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06910124	A1
3	European Myeloma Network B.V (2025): EMN39 2024-519827-16-00 - A Study to Learn How Safe and How Well Linvoseltamab Works Compared to Standard Treatment in Adult Patients With Multiple Myeloma Who Are Not Eligible for Transplant (NCT06932562). Stand des Eintrags: 23.04.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06932562	A1
4	Medical College of Wisconsin (2025): IIT-MOHAN-RECLAIM - BCMA Bispecific Antibody Therapy for Post-BCMA CAR T-Cell Therapy Relapse (RECLAIM) (NCT07009899). Stand des Eintrags: 08.06.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07009899	A1
5	Multiple Myeloma Research Consortium (2025): MMRC-100 - Horizon Two Adaptive Platform Study in High Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NCT07053436). Stand des Eintrags: 08.07.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07053436	A1
6	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R5458-ONC-1826 2024-511454-45-00 - Phase 1/2 Study of REGN5458 in Adult Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (NCT03761108). Stand des Eintrags: 24.06.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03761108	A5
7	Regeneron Pharmaceuticals (2021): Compassionate Use (CU) of	A5

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
	REGN5458 for Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM). [Zugriff: 28.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05164250 .	
8	Regeneron Pharmaceuticals (2022): R5458-ONC-2012 2020-004638-39 2023-506247-42-00 - A Study to Examine the Effects of Novel Therapy Linvoseltamab in Combination With Other Cancer Treatments for Adult Patients With Multiple Myeloma That is Resistant to Current Standard of Care Treatments (NCT05137054). Stand des Eintrags: 24.06.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05137054	A2
9	Regeneron Pharmaceuticals (2023): R5458-ONC-2245 2022-501396-62-00 - A Trial to Learn How Well Linvoseltamab Works Compared to the Combination of Elotuzumab, Pomalidomide and Dexamethasone for Adult Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (NCT05730036). Stand des Eintrags: 24.06.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05730036	A7
10	Regeneron Pharmaceuticals (2023): R5458-ONC-2158 2022-500800-24-00 - A Window of Opportunity Trial to Learn if Linvoseltamab is Safe and Well Tolerated, and How Well it Works in Adult Participants With Recently Diagnosed Multiple Myeloma Who Have Not Already Received Treatment (NCT05828511). Stand des Eintrags: 25.04.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05828511	A1
11	Regeneron Pharmaceuticals (2024): R7945-ONC-22110 2024-513126-39-00 - A Study to Assess the Safety and Anti-Tumor Activity of REGN7945 in Combination With Linvoseltamab in Adult Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (NCT06669247). Stand des Eintrags: 08.07.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06669247	A2
12	Regeneron Pharmaceuticals (2024): R5458-ONC-2257 2023-505242-25-00 - A Proof-of-Concept Study to Learn Whether Linvoseltamab Can Eliminate Abnormal Plasma Cells That May Lead to Multiple Myeloma in Adult Patients With High-Risk Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance or Non-High-Risk Smoldering Multiple Myeloma (NCT06140524). Stand des Eintrags: 08.06.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06140524	A1
13	Regeneron Pharmaceuticals (2024): R5458-ONC-2256 2023-503524-11-00 - A Proof-of-Concept Trial to Study the Safety and Activity of Linvoseltamab in Participants With Smoldering Multiple Myeloma at High Risk of Developing Multiple Myeloma (NCT05955508). Stand des Eintrags: 19.12.2024. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05955508	A1
14	Regeneron Pharmaceuticals (2024): R5458-ONC-2274 2023-507809-34-00 - A Trial to Learn if Linvoseltamab is Safe and Works in Adults With Relapsed or Refractory Systemic Light Chain Amyloidosis (AL Amyloidosis) (NCT06292780). Stand des Eintrags: 19.06.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06292780	A1
15	Regeneron Pharmaceuticals (2024): R5458-668-ALG-2219 2024-511032-27-00 - Short-Term Linvoseltamab Treatment on Top of	A1

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
	Chronic Dupilumab Treatment for Adults With Severe Immunoglobulin E (IgE)-Mediated Food Allergy (NCT06369467). Stand des Eintrags: 14.05.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06369467	
16	Regeneron Pharmaceuticals (2024): An Open Label, Expanded Access Program of Dupilumab in Adults With Severe IgE-Mediated Food Allergy Who Have Been Previously Treated With Linvoseltamab and Background Dupilumab. [Zugriff: URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06631677 .	A1
17	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2014): FSS-AS-305 - Long-Term Safety Study of Fluticasone Propionate (Fp) Multidose Dry Powder Inhaler (MDPI) and Fluticasone Propionate/Salmeterol (FS) MDPI in Patients With Persistent Asthma (NCT02175771). Stand des Eintrags: 09.11.2021. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02175771	A1
18	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2024): FpA-AS-30093 2024-517991-39-00 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial on Efficacy and Safety of Fluticasone Propionate/Albuterol Sulfate Combination in Participants 12 Years and Older With Asthma (NCT06664619). Stand des Eintrags: 18.07.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06664619	A1
EU-CTR		
1	Regeneron Pharmaceuticals, Inc (2020): R5458-ONC-1826 - Phase 1/2 Fih Study of Regn5458 (Anti-Bcma X Anti-Cd3 Bispecific Antibody) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (2018-003188-78). [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003188-78	A5
WHO ICTRP		
1	Dickran Kazandjian, Md (2024): 20230236 - Immuno-consolidation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Using Lack of MRD Negativity After Initial COmbination Therapy to Pursue Deeper Responses with Linvoseltamab and Delay Transplant (NCT06376526). Stand des Eintrags: 23.09.2024. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06376526	A1
2	European Myeloma Network B.V (2025): 2024-519827-16-00, EMN39 - A Randomized, Open-Label, Controlled Phase 3 Study of Comparing Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone Induction Followed by Linvoseltamab Versus Continued Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma Patients (NCT06932562). Stand des Eintrags: 28.04.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06932562	A1
3	Houvras Yariv (2023): - - Phase 1/2 FIH Study of REGN5458 (Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - LINKER-MM1 (JPRN-jRCT2031230025). Stand des Eintrags: 17.10.2023. [Zugriff: 24.07.2025]. URL:	A5

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230025	
4	Knorr Kate (2023): 2018-003188-78, NCT03761108 - Phase 1/2 FIH Study of REGN5458 (Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - LINKER-MM1 (JPRN-jRCT2031230087). Stand des Eintrags: 02.12.2024. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230087	A5
5	Regeneron Pharmaceuticals (2018): 2024-511454-45-00, R5458-ONC-1826 - Phase 1/2 FIH Study of REGN5458 (Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (NCT03761108). Stand des Eintrags: 30.06.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761108	A5
6	Regeneron Pharmaceuticals (2021): R5458-MM - Compassionate Use (CU) of REGN5458 for Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM) - WHO ICTRP (NCT05164250). Stand des Eintrags: 18.11.2024. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05164250	A5
7	Regeneron Pharmaceuticals (2021): 2020-004638-39, 2023-506247-42-00, R5458-ONC-2012 - Phase 1b Study of REGN5458 (Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody) Plus Other Cancer Treatments for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (NCT05137054). Stand des Eintrags: 07.07.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05137054	A2
8	Regeneron Pharmaceuticals (2023): 2023-505242-25-00, R5458-ONC-2257 - Phase 2 Dose-Ranging and Interception Study of Linvoseltamab in Patients With High-Risk Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance or Non-High-Risk Smoldering Multiple Myeloma (NCT06140524). Stand des Eintrags: 16.06.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06140524	A1
9	Regeneron Pharmaceuticals (2023): 2023-503524-11-00, R5458-ONC-2256 - Phase 2 Study of Linvoseltamab in Patients With Smoldering Multiple Myeloma at High Risk of Progression to Multiple Myeloma (NCT05955508). Stand des Eintrags: 06.01.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05955508	A1
10	Regeneron Pharmaceuticals (2023): 2022-500800-24-00, R5458-ONC-2158 - Phase 1/2 Study of Linvoseltamab (Anti-BCMA X Anti-CD3 Bispecific Antibody) in Previously Untreated Patients With Symptomatic Multiple Myeloma (NCT05828511). Stand des Eintrags: 05.05.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05828511	A1
11	Regeneron Pharmaceuticals (2023): 2022-501396-62-00, R5458-ONC-2245 - An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of Linvoseltamab (REGN5458; Anti- BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody) Versus the Combination of Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (EPd), in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (LINKER-MM3) (NCT05730036). Stand des	A7

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
	Eintrags: 07.07.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05730036	
12	Regeneron Pharmaceuticals (2024): 2024-513126-39-00, R7945-ONC-22110 - A First-in-Human (FIH) Phase 1/2 Study to Assess Safety, Tolerability, and Preliminary Anti-Tumor Activity of REGN7945, an Anti-CD38 x Anti-CD28 Costimulatory Bispecific Monoclonal Antibody, in Combination With Linvoseltamab, an Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Monoclonal Antibody, in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (NCT06669247). Stand des Eintrags: 14.07.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06669247	A2
13	Regeneron Pharmaceuticals (2024): R668-ALG-2448 - An Open Label, Expanded Access Program of Dupilumab in Adults With Severe IgE-Mediated Food Allergy Who Have Been Previously Treated With Linvoseltamab and Background Dupilumab (NCT06631677). Stand des Eintrags: 10.02.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06631677	A1
14	Regeneron Pharmaceuticals (2024): 2023-507809-34-00, R5458-ONC-2274 - A Phase 1/2 Study of Linvoseltamab in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Light Chain Amyloidosis (NCT06292780). Stand des Eintrags: 30.06.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06292780	A1
15	Regeneron Pharmaceuticals Inc (2024): NCT06369467 - Short-Term Linvoseltamab Treatment, on Top of Chronic Dupilumab Treatment, for Adults with Severe Immunoglobulin E (IgE)-Mediated Food Allergy- R5458-668-Alg-2219 (CTIS2024-511032-27-00). Stand des Eintrags: 08.01.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511032-27-00	A1
<u>Ausschlussgründe:</u> A1 – Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien A2 – Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien A3 – <i>Keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie</i> A4 – Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet A5 – Die Studie ist keine RCT A6 – <i>Keine Einschränkung hinsichtlich der Behandlungsdauer</i> A7 – <i>nicht zutreffend auf Suche in Studienregistern</i> A8 – <i>nicht zutreffend auf Suche in Studienregistern</i> EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: World Health Organization		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde eine kombinierte systematische Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen (nicht-vergleichende interventionelle Studien) durchgeführt. Die ausgeschlossenen Studien einschließlich Ausschlussgrund sind im folgenden Anhang 4-D4 dokumentiert.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-152 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov		
1	Dickran Kazandjian, Md (2024): 20230236 - IMMUNOPLANT for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NCT06376526). Stand des Eintrags: 19.09.2024. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06376526	A1
2	Dickran Kazandjian, Md (2025): 20241138 - Linvoseltamab in Addition to Lenalidomide (L2) During Maintenance Therapy of NDMM to Deepen Responses or Redrive MRD Negativity After Relapse (NCT06910124). Stand des Eintrags: 04.06.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06910124	A1
3	European Myeloma Network B.V (2025): EMN39 2024-519827-16-00 - A Study to Learn How Safe and How Well Linvoseltamab Works Compared to Standard Treatment in Adult Patients With Multiple Myeloma Who Are Not Eligible for Transplant (NCT06932562). Stand des Eintrags: 23.04.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06932562	A1
4	Medical College of Wisconsin (2025): IIT-MOHAN-RECLAIM - BCMA Bispecific Antibody Therapy for Post-BCMA CAR T-Cell Therapy Relapse (RECLAIM) (NCT07009899). Stand des Eintrags: 08.06.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07009899	A1
5	Multiple Myeloma Research Consortium (2025): MMRC-100 - Horizon Two Adaptive Platform Study in High Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NCT07053436). Stand des Eintrags: 08.07.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07053436	A1
6	Regeneron Pharmaceuticals (2021): Compassionate Use (CU) of REGN5458 for Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM). [Zugriff: 28.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05164250 .	A4
7	Regeneron Pharmaceuticals (2022): R5458-ONC-2012 2020-004638-39 2023-506247-42-00 - A Study to Examine the Effects of Novel Therapy Linvoseltamab in Combination With Other Cancer Treatments for Adult Patients With Multiple Myeloma That is Resistant to Current Standard of Care Treatments (NCT05137054). Stand des Eintrags: 24.06.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05137054	A2

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
8	Regeneron Pharmaceuticals (2023): R5458-ONC-2245 2022-501396-62-00 - A Trial to Learn How Well Linvoseltamab Works Compared to the Combination of Elotuzumab, Pomalidomide and Dexamethasone for Adult Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (NCT05730036). Stand des Eintrags: 24.06.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05730036	A7
9	Regeneron Pharmaceuticals (2023): R5458-ONC-2158 2022-500800-24-00 - A Window of Opportunity Trial to Learn if Linvoseltamab is Safe and Well Tolerated, and How Well it Works in Adult Participants With Recently Diagnosed Multiple Myeloma Who Have Not Already Received Treatment (NCT05828511). Stand des Eintrags: 25.04.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05828511	A1
10	Regeneron Pharmaceuticals (2024): R7945-ONC-22110 2024-513126-39-00 - A Study to Assess the Safety and Anti-Tumor Activity of REGN7945 in Combination With Linvoseltamab in Adult Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (NCT06669247). Stand des Eintrags: 08.07.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06669247	A2
11	Regeneron Pharmaceuticals (2024): R5458-ONC-2257 2023-505242-25-00 - A Proof-of-Concept Study to Learn Whether Linvoseltamab Can Eliminate Abnormal Plasma Cells That May Lead to Multiple Myeloma in Adult Patients With High-Risk Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance or Non-High-Risk Smoldering Multiple Myeloma (NCT06140524). Stand des Eintrags: 08.06.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06140524	A1
12	Regeneron Pharmaceuticals (2024): R5458-ONC-2256 2023-503524-11-00 - A Proof-of-Concept Trial to Study the Safety and Activity of Linvoseltamab in Participants With Smoldering Multiple Myeloma at High Risk of Developing Multiple Myeloma (NCT05955508). Stand des Eintrags: 19.12.2024. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05955508	A1
13	Regeneron Pharmaceuticals (2024): R5458-ONC-2274 2023-507809-34-00 - A Trial to Learn if Linvoseltamab is Safe and Works in Adults With Relapsed or Refractory Systemic Light Chain Amyloidosis (AL Amyloidosis) (NCT06292780). Stand des Eintrags: 19.06.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06292780	A1
14	Regeneron Pharmaceuticals (2024): R5458-668-ALG-2219 2024-511032-27-00 - Short-Term Linvoseltamab Treatment on Top of Chronic Dupilumab Treatment for Adults With Severe Immunoglobulin E (IgE)-Mediated Food Allergy (NCT06369467). Stand des Eintrags: 14.05.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06369467	A1
15	Regeneron Pharmaceuticals (2024): An Open Label, Expanded Access Program of Dupilumab in Adults With Severe IgE-Mediated Food Allergy Who Have Been Previously Treated With Linvoseltamab and Background Dupilumab. [Zugriff: URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06631677 .	A1

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
16	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2014): FSS-AS-305 - Long-Term Safety Study of Fluticasone Propionate (Fp) Multidose Dry Powder Inhaler (MDPI) and Fluticasone Propionate/Salmeterol (FS) MDPI in Patients With Persistent Asthma (NCT02175771). Stand des Eintrags: 09.11.2021. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02175771	A1
17	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2024): FpA-AS-30093 2024-517991-39-00 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial on Efficacy and Safety of Fluticasone Propionate/Albuterol Sulfate Combination in Participants 12 Years and Older With Asthma (NCT06664619). Stand des Eintrags: 18.07.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06664619	A1
WHO ICTRP		
1	Dickran Kazandjian, Md (2024): 20230236 - Immuno-consolidation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Using Lack of MRD Negativity After Initial COmbination Therapy to Pursue Deeper Responses with Linvoseltamab and Delay Transplant (NCT06376526). Stand des Eintrags: 23.09.2024. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06376526	A1
2	European Myeloma Network B.V (2025): 2024-519827-16-00, EMN39 - A Randomized, Open-Label, Controlled Phase 3 Study of Comparing Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone Induction Followed by Linvoseltamab Versus Continued Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma Patients (NCT06932562). Stand des Eintrags: 28.04.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06932562	A1
3	Regeneron Pharmaceuticals (2021): R5458-MM - Compassionate Use (CU) of REGN5458 for Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM) - WHO ICTRP (NCT05164250). Stand des Eintrags: 18.11.2024. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05164250	A5
4	Regeneron Pharmaceuticals (2021): 2020-004638-39, 2023-506247-42-00, R5458-ONC-2012 - Phase 1b Study of REGN5458 (Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody) Plus Other Cancer Treatments for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (NCT05137054). Stand des Eintrags: 07.07.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05137054	A2
5	Regeneron Pharmaceuticals (2023): 2023-505242-25-00, R5458-ONC-2257 - Phase 2 Dose-Ranging and Interception Study of Linvoseltamab in Patients With High-Risk Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance or Non-High-Risk Smoldering Multiple Myeloma (NCT06140524). Stand des Eintrags: 16.06.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06140524	A1
6	Regeneron Pharmaceuticals (2023): 2023-503524-11-00, R5458-ONC-2256 - Phase 2 Study of Linvoseltamab in Patients With	A1

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
	Smoldering Multiple Myeloma at High Risk of Progression to Multiple Myeloma (NCT05955508). Stand des Eintrags: 06.01.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05955508	
7	Regeneron Pharmaceuticals (2023): 2022-500800-24-00, R5458-ONC-2158 - Phase 1/2 Study of Linvoseltamab (Anti-BCMA X Anti-CD3 Bispecific Antibody) in Previously Untreated Patients With Symptomatic Multiple Myeloma (NCT05828511). Stand des Eintrags: 05.05.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05828511	A1
8	Regeneron Pharmaceuticals (2023): 2022-501396-62-00, R5458-ONC-2245 - An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of Linvoseltamab (REGN5458; Anti- BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody) Versus the Combination of Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (EPd), in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (LINKER-MM3) (NCT05730036). Stand des Eintrags: 07.07.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05730036	A7
9	Regeneron Pharmaceuticals (2024): 2024-513126-39-00, R7945-ONC-22110 - A First-in-Human (FIH) Phase 1/2 Study to Assess Safety, Tolerability, and Preliminary Anti-Tumor Activity of REGN7945, an Anti-CD38 x Anti-CD28 Costimulatory Bispecific Monoclonal Antibody, in Combination With Linvoseltamab, an Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Monoclonal Antibody, in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (NCT06669247). Stand des Eintrags: 14.07.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06669247	A2
10	Regeneron Pharmaceuticals (2024): R668-ALG-2448 - An Open Label, Expanded Access Program of Dupilumab in Adults With Severe IgE-Mediated Food Allergy Who Have Been Previously Treated With Linvoseltamab and Background Dupilumab (NCT06631677). Stand des Eintrags: 10.02.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06631677	A1
11	Regeneron Pharmaceuticals (2024): 2023-507809-34-00, R5458-ONC-2274 - A Phase 1/2 Study of Linvoseltamab in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Light Chain Amyloidosis (NCT06292780). Stand des Eintrags: 30.06.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06292780	A1
12	Regeneron Pharmaceuticals Inc (2024): NCT06369467 - Short-Term Linvoseltamab Treatment, on Top of Chronic Dupilumab Treatment, for Adults with Severe Immunoglobulin E (IgE)-Mediated Food Allergy- R5458-668-Alg-2219 (CTIS2024-511032-27-00). Stand des Eintrags: 08.01.2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511032-27-00	A1
Ausschlussgründe: A1 – Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien A2 – Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien A3 – Keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie		

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
A4 – Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet		
A5 – Die Studie ist keine RCT		
A6 – <i>Keine Einschränkung hinsichtlich der Behandlungsdauer</i>		
A7 – <i>nicht zutreffend auf Suche in Studienregistern</i>		
A8 – <i>nicht zutreffend auf Suche in Studienregistern</i>		
EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: World Health Organization		

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.2.3.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-153 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-153 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-153 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LINKER-MM1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
<i>Angaben basieren auf Studienprotokoll (globale Version Amendment 9) [72] und SAP (Version 4.0) [73].</i>		
Studienziel		
2	Hintergrund	R5458-ONC-1826 (LINKER-MM1) ist eine Phase 1/2-Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	- Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale - Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen	mit dem Ziel die Sicherheit, Verträglichkeit, Antitumoraktivität und Pharmakokinetik von Linvoseltamab (REGN5458), einem bispezifischen anti-BCMA×anti-CD3-Antikörper, bei Patienten mit r/r MM, für die bereits alle therapeutischen Optionen mit klinischem Nutzen ausgeschöpft sind, zu untersuchen. Trotz vieler neuer und anfänglich wirksamer Therapieoptionen, besteht beim MM weiterhin die klinische Herausforderung von häufigen Rezidiven und Refraktarität und es besteht ein therapeutischer Bedarf an anhaltend wirksamen und sicheren Medikamenten. Livoseltamab ist ein bispezifischer anti-BCMA×anti-CD3-Antikörper, der an BCMA auf MM-Zellen und CD3 auf T-Zellen bindet. <i>In vitro</i> wurde die Wirksamkeit gegenüber verschiedener MM-Zelllinien gezeigt und ein therapeutischer Nutzen für Patienten mit MM wird angenommen. LINKER-MM1 umfasst zwei Studienphasen; Phase 1 gliedert sich in zwei Teile. Teil 1 dient dem Zweck die Sicherheit und Verträglichkeit von intravenös (i.v.) verabreichtem Linvoseltamab in steigenden Dosisleveln nach einem modifizierten 3+3 (4+3)-Dosis-escalationsschema zu untersuchen. Insgesamt werden neun Dosislevel untersucht (DL 1–9), aus denen ein oder mehrere Dosisregime für Phase 2 der Studie LINKER-MM1 selektiert werden. Die Start-Dosierungen und Dosierungsregime wurden anhand von präklinischen Untersuchungen und auch Ergebnissen von ähnlichen Wirkstoffen hinsichtlich der Handhabbarkeit von IRR und CRS abgeleitet. Der Zweck von Phase 1, Teil 2 (subkutane [s.c.] Verabreichung), besteht darin, die Sicherheit zu bestimmen und die Pharmakokinetik der s.c. Verabreichung von Linvoseltamab zu charakterisieren. Um diese Ziele zu erreichen, wird ein dreistufiger Ansatz verfolgt. In Teil 2A von Phase 1 wird ein beschleunigtes <i>Step-up</i>-Schema mit s.c. Verabreichung an den Tagen 1, 4 und 8 durchgeführt, um die Zeit bis zur ersten vollen Dosis zu verkürzen. Es werden zwei Zwischendosen verabreicht (25 mg an Tag 4 und 100 mg an Tag 8), um die Wirkstoffkonzentration zu optimieren. Die s.c. Dosen sind auf den ersten Zyklus beschränkt und alle nachfolgenden Dosen werden i.v. verabreicht. Wenn Teil 2A gut vertragen wird, wird in Teil 2B die Verträglichkeit der Nichtverabreichung der zweiten Zwischendosis und die Eignung einer s.c. Dosis von 200 mg an Tag 8 untersucht. Teil 2B ermöglicht die Bewertung einer vollständigen s.c. Dosis von Linvoseltamab, die in Bezug auf relevante pharmakokinetische Expositionsparameter mit der aktuellen i.v. Dosierung vergleichbar ist. Wenn Teil 2B ebenfalls verträglich ist, wird in Teil 2C die Sicherheit dieses s.c. Dosierungsschemas bewertet. In Teil 2C werden alle Dosen s.c. verabreicht. Die s.c. Darreichungsform wird untersucht, um bei gleicher Wirksamkeit gegen das MM den Patientenkomfort (gegenüber der i.v. Darreichungsform) zu verbessern und das CRS-Risiko zu minimieren. Bei der s.c. Darreichungsform ist die systemische Bioverfügbarkeit von monoklonalen Antikörpern gegenüber der i.v. Darreichungsform üblicherweise reduziert. Daher wird ein beschleunigtes <i>Step-up</i>-Dosierungsschema verwendet, um das Risiko einer Progression vor der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		ersten vollen Dosis Linvoseltamab zu reduzieren. In Phase 2, Kohorte 1 und Kohorte 2 wird die Wirksamkeit einer 50 mg (Kohorte 1) und 200 mg (Kohorte 2) Dosierung von Linvoseltamab untersucht. Die Phase 2, Kohorte 3 wurde konzipiert, um die Sicherheit und Wirksamkeit einer prophylaktischen Anti-IL-6R-Therapie zur Linderung der Anzeichen und Symptome eines CRS zu evaluieren. Patienten in Kohorte 3 werden vor der ersten i.v. Dosis von Linvoseltamab mit einer Einzeldosis einer Anti-IL-6R-Therapie behandelt. Anschließend erfolgt die Behandlung mit Linvoseltamab analog zu der in Phase 2, Kohorte 2 (5/25 mg i.v. <i>Step-up</i>-Dosierung, gefolgt von 200 mg volle Dosis). Zusätzlich können 12 Patienten, die nach einer BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapie ein Rezidiv erlitten haben, in Kohorte 3 aufgenommen werden, um zu untersuchen, ob sie einen Nutzen durch die ebenfalls gegen BCMA-gerichtete Linvoseltamab-Therapie haben. Es werden auch Patienten mit extramedullärem Plasmozytom eingeschlossen, da für sie ein besonders hoher therapeutischer Bedarf besteht und sie in anderen Studien häufig unterrepräsentiert sind.
Methoden		
3	Probanden / Patienten - Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans und Plans zur Stichprobennahme (z.B. Städte, Kliniken, Patienten) - Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme, falls ein systematischer Plan dazu verwendet wurde - Vorgehensweise bei der Rekrutierung - Umfeld der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden	Die LINKER-MM1 ist eine noch laufende, multizentrische, offene, <i>first-in-human</i>, einarmige Studie, die an 42 Studienzentren in den USA, Belgien, Deutschland, Japan, Südkorea, Spanien und UK durchgeführt wird. Rekrutierte Patienten wurden innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis Studienmedikation einem Screening-Verfahren unterzogen, um ihre Eignung zu bestimmen. Einschlusskriterien: Patienten mussten die folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden: - Alter ≥ 18 Jahre. - ECOG-Status ≤ 1. - Bestätigte Diagnose eines aktiven MM gemäß IMWG-Kriterien [74]. [Kriterium gestrichen] - Das Ansprechen des MM muss entsprechend der IMWG-Kriterien 2016 bewertbar sein [21]. <u>Phase 1:</u> Patienten müssen einen messbaren Serum- oder Urin-Marker entsprechend der IMWG-Kriterien 2016 haben. Definition messbare Erkrankung über einen oder mehrere der folgenden Aspekte: - M-Protein im Serum ≥ 1 g/dL, - M-Protein im Urin ≥ 200 mg/24 h, und/oder - FLC-Assay mit beteiligtem FLC-Level ≥ 10 mg/dL und abnormalem FLC-Verhältnis im Serum. - Patienten mit IgA-Myelom aber ohne messbares M-Protein können eingeschlossen werden, sofern das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		IgA-Level bei ≥ 400 mg/dL liegt und eine Verlaufskontrolle möglich ist. Patienten mit nicht-sekretorischem Myelom können nach Rücksprache mit dem Sponsor in die Studie aufgenommen werden, sofern gemeinsam sichergestellt ist, dass ihr Ansprechen gemäß den IMWG-Kriterien zuverlässig beurteilt werden kann. b. <u>Phase 2:</u> Patienten müssen einen messbaren Serum- oder Urin-Marker entsprechend der IMWG-Kriterien 2016 haben (Definition messbare Erkrankung siehe a. – Phase 1). In Kohorte 1 und Kohorte 2 sollen jeweils bis zu 20 Patienten mit messbarem extramedullärem Plasmozytom eingeschlossen werden. Die anderen Patienten sollen kein messbares extramedulläres Plasmozytom haben. Plasmozytom-Zielläsionen sind folgendermaßen definiert: messbar mit mindestens einer Weichteilläsion mit > 2 cm Längsdurchmesser im CT-Scan, MRI oder F-FDG-PET/CT, eindeutig im Zeitverlauf messbar und ohne vorangegangene Strahlentherapie. Sind Hautläsionen vorhanden, muss mindestens eine davon einen Längsdurchmesser von über 2 cm aufweisen (gemessen mit dem Lineal). 6. [Kriterium gestrichen] 7. <u>Phase 1, Teil 1:</u> Patienten mit MM, die alle verfügbaren Therapien ausgeschöpft haben, die einen klinisch relevanten Nutzen versprochen, entweder durch Krankheitsrezidiv, behandlungsrefraktäre Erkrankung oder Therapieunverträglichkeit, sowie eines der folgenden Kriterien: a. Krankheitsprogression während oder nach mindestens 3 Therapielinien oder eine Unverträglichkeit gegenüber den Therapien, einschließlich eines PI, IMiD oder Anti-CD38-mAb, oder b. Krankheitsprogression während oder nach einem Anti-CD38-mAb und einer doppelrefraktären Erkrankung gegenüber einem PI und IMiD oder Unverträglichkeit gegenüber diesen Therapien. Der Anti-CD38-mAb konnte entweder allein oder in Kombination mit einem PI verabreicht worden sein. Eine refraktäre Erkrankung war definiert als Fehlen eines Ansprechens oder Auftreten eines Rezidivs innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Behandlung. <u>Phase 1, Teil 2 und Phase 2:</u> Patienten mit MM, deren Erkrankung die folgenden Kriterien erfüllt: a. Krankheitsprogression während oder nach mindestens 3 Therapielinien, einschließlich eines PI, IMiD oder Anti-CD38-mAb, oder b. dreifach refraktär (d. h. gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem Anti-CD38-mAb refraktär). Eine refraktäre Erkrankung war definiert als Krankheitsprogression während der Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Behandlung oder ein Therapieansprechen < 25 %. <u>Zusätzlich für Phase 2, Kohorte 3:</u> Patienten mit einem Versagen einer BCMA-gerichteten CAR-T-Zell-Therapie: - Die Behandlung mit CAR-T-Zellen muss ein Ansprechen PR oder besser bewirkt haben, und - wenn die CAR-T-Zelltherapie die letzte vorherige Therapie war (Kortikosteroide ausgeschlossen), dann muss die Behandlung mindestens 60 Tage vor der Studienbehandlung mit Linvoseltamab erfolgt sein. 8. Ausreichende hämatologische Funktion vor der ersten Dosis Linvoseltamab, dokumentiert durch: a. Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/L$ für alle Patienten, außer Phase 2, Kohorte 3, diese müssen eine Thrombozytenzahl von $100 \times 10^9/L$ aufweisen. Patienten dürfen innerhalb von sieben Tagen keine Thrombozyten-Transfusion erhalten haben, um dieses Einschlusskriterium zu erfüllen. b. ANC $\geq 1 \times 10^9/L$. Patienten dürfen innerhalb von zwei Tagen keine G-CSF erhalten haben, um dieses Einschlusskriterium zu erfüllen. c. Hb-Wert ≥ 8 g/dL. 9. Ausreichende Nieren- und Leberfunktion, dokumentiert durch: a. Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times ULN$. Patienten mit Gilbert-Syndrom müssen die Gesamtbilirubin-Anforderung nicht erfüllen, sofern ihr Gesamtbilirubinwert gegenüber dem Ausgangswert unverändert ist. b. Transaminase (ALT, AST) $\leq 2,5 \times ULN$. c. Alkalische Phosphatase $\leq 2,5 \times ULN$. d. Berechnete Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault ≥ 30 mL/min. Patienten mit berechneter Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault, die die Einschlusskriterien nicht erfüllen, können in die Studie aufgenommen werden, wenn die gemessene Kreatinin-Clearance (basierend auf 24-Stunden-Urin oder einer anderen zuverlässigen Methode) ≥ 30 ml/min beträgt. 10. Sofern Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie oder jeglichem Genterapie-Produkt behandelt wurden, müssen sie sich von den Nebenwirkungen dieser Therapien erholt haben. 11. Eine Lebenserwartung von mindestens sechs Monaten. 12. Bereitschaft und Fähigkeit zur Einhaltung von Klinikbesuchen und studienbezogenen Prozeduren, inklusive wiederkehrender Knochenmarksuntersuchungen entsprechend den Protokollvorgaben. Ein Aspirat und eine Biopsie des Knochenmarks oder anderer mit malignen Plasmazellen infiltrierter Gewebe muss zum Screening zur Auswertung des BCMA-Levels in malignen Zellen zur Verfügung gestellt werden. Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Ermittlung des BCMA-Levels ist jedoch nicht für den Studieneinschluss notwendig. 13. Vorlage einer durch den Patienten unterzeichneten Einverständniserklärung. 14. Fähigkeit, die Studienbegleitenden Fragebögen zu verstehen und auszufüllen. Ausschlusskriterien: Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen: 1. Folgende Diagnosen: Plasmazelleukämie, primäre systemische Leichtkettenamyloidose (ausgenommen Myelom-assoziierte Amyloidose), Morbus Waldenström (lymphoplasmozytisches Lymphom), POEMS-Syndrom. 2. Patienten mit bekannten MM-Hirnläsionen oder Beteiligung des Zentralnervensystems. 3. Vorgeschichte neurodegenerativer Pathologie, ZNS-Bewegungsstörungen, oder Patienten mit einem Krampfanfall in der Vorgeschichte innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss. 4. Ejektionsfraktion des Herzens < 40 % mittels EKG oder MUGA. 5. Laufende systemische Kortikosteroidbehandlung mit > 10 mg Prednisolon pro Tag, oder eine äquivalente anti-inflammatorische Behandlung innerhalb von 72 Stunden vor dem Start der Studienbehandlung mit Linvoseltamab. 6. Verabreichung einer Lebendimpfung oder abgeschwächten Lebendimpfung mit Replikationspotential innerhalb von 28 Tagen vor Verabreichung der ersten Dosis Linvoseltamab. Patienten mit COVID-19-Impfung (initial oder Booster) innerhalb einer Woche vor dem geplanten Start der Studienmedikation oder Patienten, bei denen eine geplante COVID-19-Impfung (initial oder Booster) nicht innerhalb einer Woche vor dem Start der Studienmedikation abgeschlossen wäre. 7. Behandlung mit systemischen myelomgerichteten Standardtherapien oder investigativen Therapien innerhalb von fünf Halbwertszeiten oder innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Anwendung der Studienbehandlung (je nachdem, was kürzer ist). 8. Vorherige anti-BCMA gerichtete Immuntherapie, inklusive BCMA-bispezifischer Antikörper und BiTEs. <u>Hinweis:</u> BCMA-Antikörper-Wirkstoff-Konjugate sind nicht ausgeschlossen, und BCMA-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie ist nicht ausgeschlossen für Phase 2, Kohorte 3. 9. Jegliche Infektion, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Behandlung mit intravenösen Antiinfektiva innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis Studienmedikation erfordert. 10. Unkontrollierte Infektion mit HIV, HBV oder HCV, oder andere unkontrollierte Infektionen (z. B. CMV). • Patienten mit einer kontrollierten HIV-Infektion (keine detektierbare Viruslast und CD4-Zahl von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		350 Zellen/mL entweder spontan oder durch eine stabile antivirale Therapie) sind zugelassen. • Patienten mit HepBsAg⁺, die eine kontrollierte Infektion haben (Serum-HBV-DNA-PCR unter der Nachweisgrenze UND Erhalt einer antiviralen Therapie gegen Hepatitis B) sind zugelassen. Patienten mit kontrollierter Infektion müssen ein periodisches Monitoring der HBV-DNA durchlaufen. Patienten müssen die antivirale Therapie für mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung beibehalten. • Patienten mit HCVAb⁺, die eine kontrollierte Infektion haben (keine detektierbare HCV-RNA mittels PCR entweder spontan oder durch eine vorangegangene erfolgreiche anti-HCV-Therapie) sind zugelassen. 11. [Kriterium gestrichen] 12. Bekannte Allergie oder Hypersensitivität gegenüber Komponenten von Linvoseltamab. 13. Bekannte Hypersensitivität gegenüber Allopurinol und Rasburicase. 14. Vorherige allogene Stammzelltransplantation egal in welchem Zeitraum, oder autologe Stammzelltransplantation, in einem Zeitraum von 12 Wochen vor Start der Studienbehandlung. 15. Mitglieder des Studienteams des Studienzentrums und/oder deren unmittelbare Familienangehörige, es sei denn, der Sponsor hat eine vorherige Genehmigung erteilt. 16. Frauen im gebärfähigen Alter mit einem positiven Serum-β-hCG-Schwangerschaftstest. 17. Patienten, die aufgrund einer gerichtlichen oder behördlichen Anordnung (Justiz- oder Verwaltungsbehörden) in eine Einrichtung eingewiesen werden. 18. Schwangere oder stillende Frauen. 19. Frauen im gebärfähigen Alter* oder Männer**, die nicht bereit sind, eine hochwirksame Empfängnisverhütung vor der ersten Behandlung mit der Studienmedikation, während der Studie und für mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis einzuhalten. Hochwirksame empfängnisverhütende Maßnahmen umfassen die dauerhafte Anwendung einer kombinierten (Östrogen und Gestagen enthaltenden) hormonellen Empfängnisverhütung (oral, intravaginal, transdermal) oder einer rein gestagenhaltigen hormonellen Empfängnisverhütung (oral, injizierbar, implantierbar), die mit einer Hemmung des Eisprungs verbunden ist und zwei oder mehr Menstruationszyklen vor dem Screening begonnen wurde; Intrauterinpeppar; intrauterines Hormonfreisetzungssystem; bilaterale Eileiterligatur; vasktomierter Partner; und oder sexuelle Abstinenz†, ‡. *Gebärfähige Frauen sind alle Frauen ab der ersten Regelblutung bis zur Postmenopause, es sei denn, sie sind dauerhaft steril (z. B. nach Hysterektomie, beidseitiger

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Salpingektomie oder Oophorektomie). Als postmenopausal gilt eine Frau, wenn sie seit mindestens 12 Monaten ohne andere medizinische Ursache keine Menstruation mehr hatte. Bei Frauen ohne hormonelle Verhütung oder Hormonersatztherapie darf ein FSH-Spiegel im postmenopausalen Bereich diesen Status zusätzlich stützen; fehlt jedoch die 12-monatige Amenorrhö, reicht ein einzelner FSH-Wert allein nicht als Nachweis aus. **Männliche Studienteilnehmer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen Kondome benutzen, sofern sie nicht vasktomiert ¶ oder sexuell abstinert †,‡ sind. Zudem dürfen sie während der Studie und bis mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis kein Sperma spenden. ¶ Ein vasktomierter Partner bzw. Studienteilnehmer muss eine ärztliche Bestätigung über den Erfolg des Eingriffs erhalten haben. † Sexuelle Abstinenz gilt nur dann als hochwirksame Methode, wenn sie als Verzicht auf heterosexuellen Verkehr während des gesamten mit den Studienbehandlungen verbundenen Risikozeitraums definiert ist. Die Zuverlässigkeit der sexuellen Enthaltsamkeit muss in Abhängigkeit von der Dauer der klinischen Studie und dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten bewertet werden. ‡ Regelmäßige Enthaltsamkeit (kalendarische, symptomthermale und Post-Ovulations-Methoden), Entzug (<i>Coitus interruptus</i>), nur Spermizide und die <i>Lactational-Amenorrhea</i>-Methode (LAM) sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung. Kondome für die Frau und Kondome für den Mann sollten nicht zusammen verwendet werden. 20. Andere maligne Erkrankung innerhalb der letzten fünf Jahre, mit Ausnahme von Nicht-Melanom-Hautkrebs, der mittels einer potenziell kurativen Therapie behandelt wurde, ein Carcinoma <i>in-situ</i>, oder jede andere Tumorerkrankung, die als wirksam behandelt gilt mit endgültiger lokaler Kontrolle und kurativer Absicht. 21. Aktuelle Behandlung mit einem anderen interventionellen Studienmedikament. 22. Anzeichen einer signifikanten gleichzeitigen Erkrankung oder eines medizinischen Zustands, der die Durchführung der Studie beeinträchtigen oder den Patienten einem signifikanten Risiko aussetzen könnte, einschließlich, aber nicht beschränkt auf eine signifikante kardiovaskuläre Erkrankung (z. B. Herzerkrankung der <i>New York Heart Association</i> Klasse III oder IV, Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate, instabile Arrhythmien oder instabile Angina) und/oder eine signifikante Lungenerkrankung (z. B. obstruktive Lungenerkrankung und symptomatischer Bronchospasmus in der Vorgeschichte). 23. <u>Für Phase 2, Kohorte 3:</u> Bei Patienten, die eine BCMA-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie erhalten haben, darf die Behandlung nicht mit ICANS (Grad 3 oder höher)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen																												
		assoziiert gewesen sein und die Behandlung darf auch nicht mit einer induzierten Bewegungsstörung assoziiert sein, die nicht bis zum Studienbeginn gelöst wurde. 24. <u>Für alle Patienten der Phase 2, Kohorte 3</u>: positives Testergebnis für eine latente Tuberkulose, Vorgeschichte invasiver Pilzinfektionen wie Candidose, Aspergillose oder Pneumocystis, aktive opportunistische Infektionen oder bekannte Hypersensitivität gegenüber Tocilizumab.																												
4	Interventionen Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich: • Inhalt: Was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: Wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: Wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: Wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: Wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: Wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: Wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z.B. Anreize)	Linvoseltamab wird in Phase 1, Teil 1 als i.v. Infusion und in Phase 1, Teil 2 als s.c. Injektion verabreicht. Linvoseltamab für die i.v. Infusion wird vom Sponsor als Lösung mit einer Konzentration von 10 mg/mL in sterilen Einwegfläschchen geliefert. Linvoseltamab für die s.c. Injektion wird vom Sponsor als Lösung in sterilen Einwegfläschchen geliefert. Es gibt zwei Konzentrationen: 10 mg/mL und 120 mg/mL. Die Verdünnungslösung für Linvoseltamab wird als sterile Lösung in einem Einwegfläschchen für die i.v. Infusion geliefert. Hinweis für die Verwendung der Verdünnungslösung für die s.c. Injektion: Wenn die Einwegfläschchen zu 50 und 120 mg/mL geliefert werden, muss der Pharmazeut die Verdünnung der <i>Step-up</i>-Dosen so vornehmen, dass das Spritzenvolumen größer als 0,25 ml ist. Pro Studienzentrum wurde ein Pharmazeut oder eine andere qualifizierte Person mit der Vorbereitung der Studienmedikation beauftragt. Detaillierte Zubereitungs- und Verabreichungsanweisungen werden im Apothekenhandbuch zur Verfügung gestellt. Die jeweilige verabreichte Dosis ist eine Pauschaldosis und nicht vom Patientengewicht oder der Körperoberfläche abhängig. Phase 1 <u>Teil 1</u>: Verschiedene, schrittweise gesteigerte Dosierungen von 1 mg bis 800 mg, i.v. Infusion; 28-tägige DLT-Beobachtungsphase. Insgesamt neun Dosislevel (DL 1–DL 9). <table><tr><th>Dosislevel</th><th>Anfangsdosis Woche 1</th><th>Zwischendosis Woche 2</th><th>Zieldosis Woche 3</th></tr><tr><td>DL 1</td><td>1 mg (Split)</td><td>3 mg (Split)</td><td>3 mg</td></tr><tr><td>DL 2</td><td>2 mg (Split)</td><td>6 mg (Split)</td><td>6 mg</td></tr><tr><td>DL 3</td><td>4 mg (Split)</td><td>12 mg (Split)</td><td>12 mg</td></tr><tr><td>DL 4</td><td>8 mg (Split)</td><td>24 mg (Split)</td><td>24 mg</td></tr><tr><td>DL 5</td><td>16 mg (Split)</td><td>48 mg (Split)</td><td>48 mg</td></tr><tr><td>DL 6 (Patient 1 bis 5)</td><td>32 mg (Split)</td><td>96 mg (Split)</td><td>96 mg</td></tr></table>	Dosislevel	Anfangsdosis Woche 1	Zwischendosis Woche 2	Zieldosis Woche 3	DL 1	1 mg (Split)	3 mg (Split)	3 mg	DL 2	2 mg (Split)	6 mg (Split)	6 mg	DL 3	4 mg (Split)	12 mg (Split)	12 mg	DL 4	8 mg (Split)	24 mg (Split)	24 mg	DL 5	16 mg (Split)	48 mg (Split)	48 mg	DL 6 (Patient 1 bis 5)	32 mg (Split)	96 mg (Split)	96 mg
Dosislevel	Anfangsdosis Woche 1	Zwischendosis Woche 2	Zieldosis Woche 3																											
DL 1	1 mg (Split)	3 mg (Split)	3 mg																											
DL 2	2 mg (Split)	6 mg (Split)	6 mg																											
DL 3	4 mg (Split)	12 mg (Split)	12 mg																											
DL 4	8 mg (Split)	24 mg (Split)	24 mg																											
DL 5	16 mg (Split)	48 mg (Split)	48 mg																											
DL 6 (Patient 1 bis 5)	32 mg (Split)	96 mg (Split)	96 mg																											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen			
		DL 6 (Patient 6+)	5 mg	25 mg	96 mg (Split)
		DL 7	5 mg	25 mg	200 mg (Split)
		DL 8	5 mg	25 mg	400 mg (Split)
		DL 9	5 mg	25 mg	800 mg (Split)
		- DL 1 bis zu den ersten fünf Patienten in DL 6 (Einschluss während der Gültigkeit des Original-Protokolls bis Protokoll-Amendment 4): 16 intravenöse Gaben QW entsprechend Dosierungsschema, danach 12 weitere i.v. Gaben Q2W (geplante Behandlungsdauer: 40 Wochen) - Verabreichung der Anfangsdosis und der Zwischendosis als zwei separate 4-Stunden-Infusion (gesplittet), vorzugsweise an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (maximal drei Tage Abstand zwischen den Injektionen). Die jeweilige volle Dosis kann als einzelne Infusion gegeben werden. Nach klinischem Ermessen des Prüfarztes kann die Dosis auch in zwei Infusionen an zwei Tagen (möglichst aufeinanderfolgende Tage, maximal drei Tage auseinander) gesplittet werden. - Die erste volle Dosis als einzelne Infusion wird über einen Zeitraum von vier Stunden ($\pm$ 15 Minuten) verabreicht. Wenn diese Infusion adäquat vertragen wird (ohne CRS oder IRR-Ereignisse), dann können die weiteren Infusionen nach klinischem Ermessen des Prüfarztes auf zwei Stunden reduziert werden. Wenn die zwei Stunden-Infusion adäquat vertragen wird, dann ist nach klinischem Ermessen des Prüfarztes eine Reduktion der Infusionszeit auf eine Stunde möglich. Danach kann die Infusionsdauer so gewählt werden, dass keine CRS oder IRR-Ereignisse auftreten. - Alle Patienten werden für die Gabe der Studienmedikation oder kurz darauf stationär im Krankenhaus aufgenommen und nach der ersten Dosis und der ersten vollen Dosis als gesplittete Infusion (Woche 1 und 2) mindestens 48 Stunden beobachtet. Über eine Hospitalisierung für die nachfolgenden Infusionen entscheidet der Prüfarzt. - Patienten, die initial einen klinischen Nutzen, dann aber ein Rezidiv, eine Krankheitsprogression oder ein suboptimales Ansprechen haben, können mit der höchsten zur Zeit des Rezidivs oder der Krankheitsprogression vertragenen Dosis weiterbehandelt werden. - DL 6 ab dem sechsten Patienten bis DL 9 (ab Gültigkeit des Protokoll-Amendments 5; Einführung der 5/25 Step-up-Dosierung): 16 Infusionen QW entsprechend Dosierungs-			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		schema; danach Infusionen Q2W bis zur Krankheitsprogression oder einem anderen im Protokoll festgelegten Grund für das Absetzen der Behandlung (variable Behandlungsdauer). ○ Initial 5 mg und Zwischendosis 25 mg jeweils als einzelne Infusion, danach erste volle Dosis als gesplittete Infusion und anschließend volle Dosis als einzelne Dosis (Gabe jeweils nur, sofern die vorherige Gabe vertragen wurde). ○ Infusion jeweils über vier Stunden ($\pm$ 15 Minuten) bis die erste volle Dosis als einzelne Infusion gegeben wird. Wenn diese Infusion adäquat vertragen wird (ohne CRS oder IRR-Ereignisse), dann können die weiteren Infusionen nach klinischem Ermessen des Prüfarztes auf eine Stunde reduziert werden. ○ Alle Patienten werden für 48 Stunden nach der Gabe der initialen Dosis der Studienmedikation (Woche 1) und 24 Stunden nach der Gabe der Zwischendosis (Woche 2) stationär im Krankenhaus aufgenommen. Nach Gabe der ersten vollen Dosis als gesplittete Infusion (Woche 3) werden die Patienten wieder 48 Stunden und ab der zweiten gesplitteten Infusion mindestens 24 Stunden stationär aufgenommen. Die Hospitalisierung für die erste Gabe als einzelne Infusion wird durch den Prüfarzt entschieden. ○ Die erhaltene Dosis richtet sich nach der Zuweisung zur jeweiligen DL-Kohorte. Die Dosisescalation erfolgt entsprechend den Sicherheits- und Verträglichkeitsauswertungen, bis das maximal tolerierbare DL erreicht ist oder das Team für die Sicherheitsbewertung der Studie (SSET, <i>Study Safety Evaluation Team</i>) entscheidet, die Dosisescalation vorher zu stoppen. Anpassungen der DL sind je nach Erfahrungen in der laufenden Studie möglich. <u>Teil 2:</u> s.c. Gabe, <i>Step-up</i>-Dosierung, 28-tägige DLT-Beobachtungsphase. • <u>Teil 2A:</u> s.c. Gabe 5 mg/25 mg/100 mg an Tag 1/4/8 und 200 mg an Tag 15/22/29; ab dem zweiten Zyklus: i.v. Gabe im 28-Tage-Zyklus für zwei Zyklen, ab Zyklus 4 i.v. Gabe Q2W bis zur Krankheitsprogression oder einem anderen im Protokoll festgelegten Grund für das Absetzen der Behandlung (variable Behandlungsdauer). ○ Alle Patienten werden nach der ersten 5-mg-Dosis an Tag 1 und bis 48 Stunden nach der ersten vollen Dosis an Tag 8 (ca. zehn Tage) hospitalisiert. Nach der C1W3-Dosis werden die Patienten 48 Stunden hospitalisiert. Die Hospitalisierung für die nachfolgenden Gaben wird durch den Prüfarzt entschieden. Sofern nötig, werden Anpassungen aufgrund von UE vorgenommen. ○ Bei Patienten, die mindestens ein VGPR erreichten und die Studienbehandlung mindestens 26 Wochen lang erhalten haben, wird das Dosisintervall von Q2W

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		auf Q4W reduziert. ○ Wenn bei den ersten sechs DLT-auswertbaren Patienten keine DLT und innerhalb der ersten 14 Tage keine Grad 3 und ≤ 1 Grad 2 CRS/ICANS-Ereignis(se) auftreten, kann das SSET den Übergang zu Teil 2B empfehlen. Wenn die Sicherheits-Grenzwerte überschritten werden, werden alle weiteren Patienten unter einem angepassten Dosis-regime eingeschlossen. Die Dosisanpassung wird in den nächsten Teil übertragen. Details sind im Studienprotokoll angegeben. Bei einem weiteren Fall von Grad 3 CRS/ICANS bei allen in Teil 2A behandelten Patienten erfolgt der Übergang zu Teil 2D. • <u>Teil 2B:</u> s.c. Gabe 5 mg/25 mg an Tag 1/4 und 200 mg an Tag 8/15/22/29; ab dem zweiten Zyklus: i.v. Gabe im 28-Tage-Zyklus für zwei Zyklen, ab Zyklus 4 i.v. Gabe Q2W bis zur Krankheitsprogression oder einem anderen im Protokoll festgelegten Grund für das Absetzen der Behandlung (variable Behandlungsdauer). ○ Alle Patienten werden nach der ersten 5-mg-Dosis an Tag 1 und bis 48 Stunden nach der ersten vollen Dosis an Tag 8 (ca. zehn Tage) hospitalisiert. Die Hospitalisierung für die nachfolgenden Gaben wird durch den Prüfarzt entschieden. Sofern nötig, werden Anpassungen aufgrund von UE vorgenommen. ○ Bei Patienten, die mindestens ein VGPR erreichten und die Studienbehandlung mindestens 26 Wochen lang erhalten haben, wird das Dosisintervall von Q2W auf Q4W reduziert. ○ Wenn bei den ersten sechs DLT-auswertbaren Patienten keine DLT und innerhalb der ersten 14 Tage keine Grad 3 und ≤ 1 Grad 2 CRS/ICANS-Ereignis(se) auftreten, kann das SSET den Übergang zu Teil 2C empfehlen. Wenn die Sicherheits-Grenzwerte überschritten werden, werden alle weiteren Patienten unter einem angepassten Dosis-regime eingeschlossen. Die Dosisanpassung wird in den nächsten Teil übertragen. Details sind im Studienprotokoll angegeben. Bei einem Fall von Grad 3 CRS/ICANS oder ≥ 3 DLT-Ereignissen bei allen in Teil 2A und Teil 2B behandelten Patienten erfolgt der Übergang zu Teil 2D. • <u>Teil 2C:</u> s.c. Gabe 5 mg/25 mg an Tag 1/4 und eine zu definierende Dosis [TBD mg] an Tag 8/15/22/29; alle nachfolgenden Gaben erfolgen s.c.; ab dem zweiten Zyklus: s.c. Gabe im 28-Tage-Zyklus für zwei Zyklen, ab Zyklus 4 s.c. Gabe Q2W bis zur Krankheitsprogression oder einem anderen im Protokoll festgelegten Grund für das Absetzen der Behandlung (variable Behandlungsdauer). ○ Bei Patienten, die mindestens ein VGPR erreichten und die Studienbehandlung mindestens 26 Wochen lang erhalten haben, wird das Dosisintervall von Q2W auf Q4W reduziert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		○ Die ersten acht Patienten werden nach der ersten 5-mg-Dosis an Tag 1 und bis 48 Stunden nach der ersten vollen Dosis [TBD] an Tag 8 (ca. zehn Tage) hospitalisiert. Danach kann entsprechend der Häufigkeit und Schwere von CRS-Ereignissen die Dauer der Hospitalisierung für die weiteren Patienten verkürzt werden. Sofern nötig, werden Anpassungen aufgrund von UE vorgenommen. • <u>Teil 2D:</u> s.c. Gabe 5 mg/25 mg an Tag 1/8 und 200 mg an Tag 15/22/28; ab dem zweiten Zyklus: i.v. Gabe QW im 28-Tage-Zyklus für zwei Zyklen, ab Zyklus 4 i.v. Gabe Q2W bis zur Krankheitsprogression oder einem anderen im Protokoll festgelegten Grund für das Absetzen der Behandlung. ○ Nachdem die ersten sechs DLT-auswertbaren Patienten behandelt wurden, entscheidet das SSET, ob die Rekrutierung in Teil 2E fortgeführt werden kann. Wenn die ersten sechs DLT-auswertbaren Patienten innerhalb der ersten 14 Tage keine DLT-Ereignisse, CRS/ICANS Grad 3 und ≤ 2 CRS/ICANS Grad 2 hatten, kann das SSET die Fortführung billigen. ○ Bei Patienten, die mindestens ein VGPR erreichten und die Studienbehandlung mindestens 26 Wochen lang erhalten haben, wird das Dosisintervall von Q2W auf Q4W reduziert. ○ Das Dosierungsschema kann anhand der Inzidenz von DLT, CRS höheren Grades und ICANS angepasst werden. ○ Die Patienten werden für 48 Stunden nach jeder der drei ersten Dosen der Studienmedikation hospitalisiert. Die Hospitalisierung für die nachfolgenden Gaben wird durch den Prüfarzt entschieden. • <u>Teil 2E:</u> s.c. Gabe 5 mg/25 mg an Tag 1/8 und TBD mg an Tag 15; s.c. Gabe QW im 28-Tage-Zyklus für drei Zyklen, ab Zyklus 4 s.c. Gabe Q2W bis zur Krankheitsprogression oder einem anderen im Protokoll festgelegten Grund für das Absetzen der Behandlung. ○ Bei Patienten, die mindestens ein VGPR erreichten und die Studienbehandlung mindestens 26 Wochen lang erhalten haben, wird das Dosisintervall von Q2W auf Q4W reduziert. ○ Nachdem die ersten sechs DLT-auswertbaren Patienten behandelt wurden, entscheidet das SSET anhand der Sicherheits-Kriterien, ob der Studieneinschluss fortgeführt werden kann. ○ Das Dosierungsregime kann anhand der Inzidenz von DLT, CRS höheren Grades und ICANS angepasst werden. ○ Die Patienten werden für 48 Stunden nach jeder der drei ersten Dosen der Studienmedikation hospitalisiert. Die Hospitalisierung für die nachfolgenden Gaben wird durch den Prüfarzt entschieden. Die Regeln für die Entscheidung zur Durchführung der Teile 2A

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		bis 2E sind im Studienprotokoll spezifiziert. Phase 2: i.v. Gabe, variable Behandlungsdauer. <u>Kohorte 1:</u> • <i>Step-up</i>-Dosierung: Woche 1: 5 mg, Woche 2: 25 mg, danach eine volle Dosis mit 50 mg QW für drei Zyklen von je vier Wochen, danach Q2W bis zur Krankheitsprogression oder einem anderen im Protokoll festgelegten Grund für das Absetzen der Behandlung. • Patienten mit Krankheitsprogression nach mindestens vier Wochen vertragener Behandlung (inklusive mindestens zwei vollen Dosen von 50 mg) und maximal 12 vertragener voller Dosen können die Dosis auf 200 mg erhöhen. Diese <i>Intra-Patient</i>-Dosiseskalation (IPDE) erfordert eine Bestätigung der relevanten Einschlusskriterien und eine Fallbesprechung mit dem Sponsor. Die Eskalation sollte innerhalb von 14 Tagen nach der dokumentierten Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien und Zentrallaboruntersuchungen erfolgen. Behandlungen und Untersuchungen sollen entsprechend dem Plan für Phase 2 durchgeführt werden. Für Patienten mit IPDE, die anschließend mindestens ein VGPR erreichen und die Behandlung mit 200 mg mindestens 24 Wochen erhalten haben, wird das Dosisintervall von Q2W auf Q4W reduziert. Erleidet ein Patient eine Krankheitsprogression während der Behandlung mit der 200 mg-Dosis, muss der Patient die Studienbehandlung beenden. • Die initiale Dosis, die Zwischendosis und die erste volle Dosis Linvoseltamab werden als einzelne Infusion über vier Stunden ($\pm$ 15 Minuten) verabreicht. Wenn die erste volle Dosis (Zyklus 1 Tag 1 = Woche 3) adäquat vertragen wird (ohne CRS oder IRR-Ereignisse jeglichen Grades), dann können die weiteren Infusionen auf eine Stunde reduziert werden. Wenn die Ein-Stunden-Infusion adäquat vertragen wird, kann die Infusionszeit auf 30 Minuten reduziert werden. Bei IPDE auf 200 mg soll die erste Infusionsdauer mit 200 mg mindestens der bisher tolerierten 50 mg-Infusionsdauer betragen und nicht kürzer sein als eine Stunde. • Die ersten 15 eingeschlossenen Patienten, die eine einzelne Infusion der 50 mg der vollen Dosis erhalten haben und für die die 28-tägige Sicherheitsphase abgeschlossen wurde, wurden hinsichtlich der Verträglichkeit ausgewertet. Im Interesse der Patientensicherheit empfahl das SSET ein Update der Hospitalisierungsregelung entsprechend der Zeit bis zu CRS-Ereignissen und der Dauer der CRS-Symptome bei diesen 15 Patienten und der Auswertung weiterer Sicherheitsdaten durch den Sponsor. Ab Protokoll-Amendment 6 werden alle Patienten für die ersten 48 Stunden nach Gabe der initialen Dosis (Woche 1) und für 24 Stunden nach Gabe der Zwischendosis (Woche 2) hospitalisiert und beobachtet. Die Hospitalisierung für die nachfolgenden Infusionen wird durch den Prüfarzt entschieden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<u>Kohorte 2:</u> • <i>Step-up</i>-Dosierung: Woche 1: 5 mg, Woche 2: 25 mg, danach volle Dosis mit 200 mg QW für drei Zyklen von je vier Wochen, danach Q2W bis zur Krankheitsprogression oder einem anderen im Protokoll festgelegten Grund für das Absetzen der Behandlung • Die initiale Dosis, die Zwischendosis und die erste volle Dosis werden als einzelne Infusion über vier Stunden ($\pm$ 15 Minuten) verabreicht. Wenn die erste volle Dosis (Zyklus 1 Tag 1 = Woche 3) adäquat vertragen wird (ohne CRS oder IRR-Ereignisse jeglichen Grades), dann können die weiteren Infusionen auf eine Stunde reduziert werden. Wenn die Ein-Stunden-Infusion adäquat vertragen wird, kann die Infusionszeit auf 30 Minuten reduziert werden. • Bei Patienten, die mit der vollen Dosis von 200 mg mindestens ein VGPR erreichten und die Studienbehandlung mindestens 24 Wochen lang erhalten haben, wird das Dosisintervall von Q2W auf Q4W reduziert. <u>Kohorte 3:</u> • Zu Tocilizumab: siehe Abschnitt Prämedikation. • Die Dosierung von Linvoseltamab entspricht dem Dosierungsschema der Kohorte 2. Hinweise: Entsprechend den Auswertungen von CRS-Ereignissen erhielten die Patienten mit i.v. Gabe ab Protokoll-Amendment 8 ihre Infusion in einem überwachten Umfeld (d. h. einer Umgebung, in der der Patient engmaschig überwacht wird durch einen Gesundheitsdienstleister [z. B. Arzt, Krankenschwester oder -pfleger, oder medizinische Fachangestellte], z. B. ein Infusionszentrum oder eine stationären Abteilung eines Krankenhauses, wo lebensrettende Maßnahmen leicht zugänglich sind) mit anschließender Hospitalisierung und Überwachung für die ersten 24 Stunden nach der initialen Dosis-Gabe. Patienten werden außerdem 24 Stunden nach Verabreichung der Zwischendosis überwacht (außer Patienten der Phase 2, Kohorte 3, die kein CRS, IRR, neurologische Ereignisse oder Grad 2-Ereignisse in Woche 1 erlitten). Diese Patienten können entsprechend der Entscheidung des Prüfarztes ab Woche 2 ambulant betreut werden (genaue Kriterien sind im Studienprotokoll angegeben). Die Überwachung nach Woche 3 bzw. wenn die <i>Step-up</i>-Dosis vertragen wurde, wird durch den Prüfarzt festgelegt. Prämedikation: <u>Phase 1, Teil 1 und Phase 2, Kohorte 1 und Kohorte 2:</u> Folgende Prämedikation war für die Patienten von der <i>Step-up</i>-Dosierung bis zur ersten vollen Dosis als einzelne Infusion erforderlich: • Dexamethason (40 mg i.v.) 1–3 Stunden vor der Linvoseltamab-Infusion. Wird die volle Dosis als einzelne Infusion adäquat vertragen (kein CRS und/oder IRR jeglichen Schweregrades), kann der Prüfarzt die Dexamethason-Dosis für diesen Patienten mit der nächsten vollen Dosis Linvoseltamab als einzelne Infusion auf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		10 mg i.v. heruntersetzen und anschließend absetzen, wenn mit der geringeren Dosis ebenfalls kein CRS und/oder IRR auftritt. Wenn Kortikosteroide fortlaufend gegeben werden, kann Dexamethason durch ein anderes mittel- oder langwirksames Kortikosteroid (z. B. Methylprednisolon) ersetzt werden. • Antihistamin (Diphenhydramin 25 mg i.v., oral oder äquivalent) 30–60 Minuten vor der Linvoseltamab-Infusion. • Acetaminophen (Paracetamol 650 mg–1000 mg oral) 30–60 Minuten vor der Linvoseltamab-Infusion. Wenn ein Patient eine IRR- und/oder ein CRS-Ereignis jeglichen Schweregrades erleidet, wird die Prämedikation und Postmedikation fortgesetzt, bis die volle Dosis als einzelne Infusion ohne IRR- oder CRS-Ereignisse vertragen wird. Beim Auftreten eines CRS wird zusätzlich eine akute Anti-Zytokin-Therapie oder erweiterte Kortikosteroidtherapie angewendet. <u>Phase 1, Teil 2 (s.c. Anwendung):</u> Folgende Prämedikation war für die Patienten erforderlich (aufgrund der langsameren Absorptionskinetik und dem abweichenden Einsetzen und der Dauer von CRS bei der s.c. Gabe unterscheidet sich die Prämedikation gegenüber den Vorgaben für die i.v. Gabe): • Dexamethason (20 mg oral an zwei aufeinanderfolgenden Tagen; Aufteilung erfolgte zur Reduktion der CRS-Inzidenz und Schwere) 1–3 Stunden vor der Linvoseltamab-Gabe und 24 Stunden danach. Wenn Kortikosteroide fortlaufend gegeben werden, kann Dexamethason durch ein anderes mittel- oder langwirksames Kortikosteroid (z. B. Methylprednisolon) ersetzt werden. • Antihistamin (z. B. Diphenhydramin 25 mg oral oder äquivalent) 30–60 Minuten vor der Linvoseltamab-Gabe. • Acetaminophen (Paracetamol 650–1000 mg oral) 30–60 Minuten vor der Linvoseltamab-Gabe. In Teil 2A erhalten die Patienten die Prämedikation für die ersten vier Dosen bis zur ersten vollen Dosis in Woche 4. In Teil 2B und Teil 2C erhalten die Patienten die Prämedikation für die ersten drei Dosen bis zur ersten vollen Dosis in Woche 3. Wenn Patienten in Teil 2B oder Teil 2C die ersten zwei <i>Step-up</i>-Dosen und die erste volle Dosis ohne CRS jeglichen Schweregrades vertragen, ist keine weitere Kortikosteroid-Therapie notwendig. Wenn bei der zweiten <i>Step-up</i>-Dosis (25 mg) oder der ersten vollen Dosis ein CRS jeglichen Schweregrades auftritt, liegt die Entscheidung zur weiteren Kortikosteroid-Gabe beim Prüfarzt. Beim Auftreten von CRS wird zusätzlich eine akute Anti-Zytokin-Therapie oder erweiterte Kortikosteroidtherapie angewendet. In Teil 2D und Teil 2E erhalten die Patienten die Prämedikation für jede der drei ersten Dosen bis zur ersten vollen Dosis. Wenn ein Patient während der <i>Step-up</i>-Dosierung bis zur ersten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		vollen Dosis ein CRS jeglichen Schweregrades erleidet, wird die Prämedikation und Postmedikation fortgesetzt, bis die volle Dosis ohne das Auftreten von CRS vertragen wird. <u>Phase 2 Kohorte 3:</u> • Zusätzlich zu der oben für Phase 1, Teil 1 und Phase 2, Kohorte 1 und Kohorte 2 genannten Prämedikation wird eine Einzeldosis 8 mg/kg i.v. Tocilizumab zwei Stunden vor der ersten Dosis Linvoseltamab (5 mg), gegeben (Anti-IL-6R-Therapie zur CRS-Prophylaxe). • Wenn ein Patient ein IRR- und/oder ein CRS-Ereignis jeglichen Schweregrades erleidet, wird die Prämedikation und Postmedikation mit Dexamethason, Antihistaminika und Acetaminopen – nicht aber mit Tocilizumab – fortgesetzt, bis die volle Dosis als einzelne Infusion ohne IRR- oder CRS-Ereignisse vertragen wird. • Spezielle Ein- und Ausschlusskriterien sind zu beachten. • Der Einsatz von zusätzlichen Anti-IL6-Therapien zur CRS-Behandlung entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes ist nicht ausgeschlossen. • Bei Verschiebung von Behandlungen oder falls eine Wiederholung der <i>Step-up</i>-Dosierung nötig ist, soll keine zusätzliche Gabe von Tocilizumab erfolgen. Begleitmedikation: Entsprechend der Zulassung von Linvoseltamab als Monotherapie war keine gleichzeitige weitere gegen die maligne Erkrankung gerichtete Therapie erlaubt. Die dauerhafte Einnahme von mehr als 10 mg Prednison (oder ein entsprechendes Äquivalent) täglich ist nicht erlaubt (ausgenommen dies ist Studienprotokoll festgelegt oder dient der Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen). Ebenfalls nicht erlaubt sind lebend- oder lebend-attenuierte Impfstoffe mit Replikationspotenzial, sowie eine COVID-19-Impfung innerhalb der Woche vor Beginn der Behandlung mit Linvoseltamab. Während der DLT-Periode darf keine COVID-19-Impfung erfolgen. Generell wird empfohlen, Impfungen gegen COVID-19 erst dann zu planen, wenn die Studienmedikation in einer stabilen Dosierung gut vertragen wird. Eine prophylaktische antivirale Behandlung gegen Herpes-Viren wird für alle Patienten empfohlen. Antibakterielle und antimykotische Behandlungen sollen für Hochrisiko-Patienten in Betracht gezogen werden. Die Anwendung von weiteren Behandlungen zur Infektionsprophylaxe kann bei Bedarf vorgenommen werden. Patienten mit TLS-Risiko sollen entsprechend lokalen Regelungen eine Prophylaxe mit Allopurinol und Flüssigkeitszufuhr erhalten. Sonstige Begleitbehandlungen waren nach ärztlicher Maßgabe erlaubt, sofern hierdurch keine Beeinträchtigung der Bewertung des Behandlungseffekts zu erwarten war.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Behandlungsabbruch/ende, Umgang mit UE (Details sind im Studienprotokoll spezifiziert): • Patienten, die ein DLT nach Protokollspezifikation oder ein Ereignis, das ein DLT wäre, sofern es in der DLT-Beobachtungsphase aufgetreten wäre, erleiden, müssen die Studienbehandlung und ggf. die Prämedikation pausieren (v. a. hämatologische Toxizität Grad 3 oder 4). Wenn sich die Toxizität zu Grad 1 oder Baseline reduziert, oder sie sich durch unterstützende Therapie behandeln lässt, kann die Studienmedikation wieder aufgenommen werden. • Bei nicht-hämatologischen UE Grad 4 wird die Studienmedikation, außer bei bestimmten Ausnahmen (z. B. wenn die Toxizität nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht, aber eine Verbesserung des MM dokumentiert werden kann), dauerhaft beendet. • Die Entscheidung zur Weiterführung und der Dosierung wird von Prüfarzt und Sponsor mit Blick auf die beste Lösung für den Patienten getroffen. • Patienten, die die Studienbehandlung dauerhaft abbrechen, aber die Einverständniserklärung nicht zurückziehen, sollen alle weiteren Studienvisiten nach Plan durchführen. • Patienten, die die Studienbehandlung dauerhaft abbrechen und ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zurückziehen, werden gebeten die vorgesehenen Studienuntersuchungen gemäß Protokoll (Amendment 9) Abschnitt 8.1 dennoch durchzuführen. • Folgende Gründe führen zum dauerhaften Behandlungsabbruch: ○ Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien; außer es ist eine IPDE möglich. ○ Start einer alternativen Anti-Tumor-Behandlung, außer diese entspricht einer erlaubten Begleitbehandlung. ○ Schwangerschaft. ○ Schwerwiegende und/oder schwere allergische Reaktion, für die ein Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen wird. ○ Zutreffen von Hy's Gesetz (Daumenregel für Arzneimittel-induzierte Leberschäden) [83]. ○ Rückzug der Einverständniserklärung. ○ Jeder medizinische Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors die Sicherheit des Patienten gefährden würde, wenn die Studienmedikation fortgeführt würde oder er weiter an der Studie teilnimmt. ○ Entscheidung des Prüfarztes oder des Sponsors, dass es im besten Interesse des Patienten liegt. ○ Protokollverletzungen durch den Patienten. ○ Tuberkulose oder unkontrollierte Infektion. ○ Diagnose einer anderen Tumorerkrankung während der Studie; Ausnahme: operierter nicht-Melanom-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Hautkrebs oder Schilddrüsenkrebs, der vom Prüfarzt als geheilt angesehen wird. Grad 4 Toxizität, sofern nicht die Kriterien für die Weiterführung der Studienmedikation erfüllt sind.
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	Primäre Zielsetzungen: <u>Phase 1:</u> Es besteht keine formale statistische Hypothese. Die Analysen sind deskriptiv. <u>Teil 1:</u> Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und DLT der i.v. Gabe von Linvoseltamab; Auswahl ein oder mehrerer Dosierungsschemata für Phase 2. <u>Teil 2:</u> Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, DLT und der pharmakologischen Eigenschaften der s.c. Gabe von Linvoseltamab; Ermittlung eines Dosierungsschemas für die s.c. Gabe. <u>Phase 2:</u> <u>Kohorte 1 und Kohorte 2:</u> Untersuchung der Sicherheit und Antitumoraktivität der in Phase 1, Teil 1 bestimmten Dosierung von Linvoseltamab, i.v. Gabe; Hypothese: H0: ORR ≤ 31 % vs. H1: ORR > 31 % (ORR durch IRC nach IMWG-Kriterien). <u>Kohorte 3:</u> Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Vortherapie mit Anti-IL-6R zur Vermeidung von CRS; Wirksamkeit, auch bei Patienten mit Rezidiv nach BCMA-gerichteter CAR-T-Zell-Therapie. Weitere Zielsetzungen: Untersuchung pharmakokinetischer Eigenschaften, Charakterisierung der Immunogenität, Untersuchung des Einflusses auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und patientenberichtete Funktionen und Symptome. Explorative Zielsetzungen: Zum Beispiel: Persistenz des MRD-negativ-Status über die Zeit, Untersuchungen zur BCMA-Expression und löslichem BCMA und weiteren Biomarkern, retrospektive Untersuchung des Zusammenhangs von BCMA-Expression und myelomgerichteter Zytotoxizität.
6	Zielkriterien - Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen - Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen - Informationen über validierte Instrumente wie beispielsweise psychometrische und biometrische Eigenschaften	Primäre Endpunkte: <u>Phase 1:</u> - Inzidenz von DLT von der ersten Dosis bis zum Ende der DLT-Beobachtungsphase. - Inzidenz und Schweregrad von TEAE und UESI. - Untersuchung der Pharmakokinetik der s.c. Gabe (nur Teil 2). <u>Phase 2:</u> - Kohorte 1 und Kohorte 2: - Antitumoraktivität durch IRC-bestätigtes ORR gemäß den IMWG-Kriterien. - Kohorte 3: - Inzidenz und Schweregrad von CRS mit Anti-IL-6R-Prophylaxe.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		○ Antitumoraktivität nach anti-IL-6R-Prophylaxe durch Prüfarzt-bestätigtes ORR. Sekundäre Endpunkte: <u>Phase 1:</u> • Konzentration von Linvoseltamab im Serum über die Zeit (nur für Teil 1). • IRC-bestätigtes ORR entsprechend IMWG-Kriterien (nur für Patienten der DL 7-Kohorte aus Teil 1). • Inzidenz und Titer von ADA und Inzidenz von NAb gegen Linvoseltamab über die Zeit. • DOR entsprechend IMWG-Kriterien. • PFS entsprechend IMWG-Kriterien. • Anteil MRD-negativer Patienten entsprechend IMWG-Kriterien. • OS. • ORR entsprechend IMWG-Kriterien. <u>Phase 2:</u> • ORR entsprechend IMWG-Kriterien, ermittelt durch den Prüfarzt (nur für Kohorte 1 und Kohorte 2). • DOR und PFS entsprechend IMWG-Kriterien, ermittelt durch IRC (nur für Kohorte 1 und Kohorte 2) und den Prüfarzt. • Anteil an MRD-negativen Patienten. • OS. • Auswertung der Effekte von Linvoseltamab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und patientenberichtete Symptome und Funktionen (mittels EORTC QLQ-C30, QLQ-MY20) und EQ-5D-3L VAS). • Änderung des patienten-berichteten globalen Gesundheitsstatus/der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 von Baseline. • Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des patienten-berichteten Gesundheitsstatus/der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30. • Auswertung der Effekte von Linvoseltamab auf den generellen Gesundheitsstatus (gemäß EQ-5D-3L VAS) und patienten-berichtete Funktionen und Symptome (gemäß EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20). • Inzidenz und Schweregrad von TEAE und UESI. • Konzentration von Linvoseltamab im Serum über die Zeit. • Inzidenz von ADA und NAb gegen Linvoseltamab über die Zeit. Wenn mehrere Verfahren für denselben Besuch bzw. Zeitpunkt angesetzt sind, ist folgende Vorgehensweise zu beachten: • PRO-Erhebungen sind vor allen anderen Verfahren und/oder Gesprächen zum Gesundheitszustand der Patienten abzuschließen. • EKGs sind vor Blutentnahmen, PET-Aufnahmen und der Verabreichung des Prüfpräparats anzufertigen. • Alle Blutentnahmen sind vor der Verabreichung von FDG-Glukose im Rahmen der PET-Aufnahmen sowie vor der Verabreichung des Prüfpräparats durchzuführen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Zusätzlich gilt: ○ PK- und ADA-Proben sind möglichst unmittelbar nach dem EKG zu entnehmen. ○ Sicherheits- und Wirksamkeitsproben sind vor der Entnahme von Biomarkerproben zu entnehmen.
7	Fallzahl • Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	Es wurden ca. 387 Patienten für den Einschluss in die Studie geplant – für Phase 1, Teil 1 ca. 83 Patienten und für Teil 2 ca. 56 Patienten; für Phase 2 je ca. 104 Patienten für Kohorte 1 und Kohorte 2 und ca. 40 Patienten für Kohorte 3. Phase 1 <u>Teil 1:</u> Bis zu 83 Patienten sind für Phase 1, Teil 1 geplant. Die tatsächliche Fallzahl der DL-Kohorten hängt von der Anzahl der Patienten mit dokumentiertem DLT, der Anzahl der tatsächlich implementierten DL-Kohorten und der Anzahl der Abbrecher (Dropout-Rate) ab. <u>Phase 2:</u> Für die Phase 2 ist insgesamt eine Fallzahl von ca. 248 Patienten geplant. <u>Kohorte 1 und Kohorte 2:</u> Für den primären Endpunkt bieten, basierend auf einem exakten Test, je 104 Patienten für Kohorte 1 und Kohorte 2 mindestens 80 % statistische Power, um die Nullhypothese ($ORR \leq 31\%$) zum 1-seitigen Signifikanzlevel von 0,025 abzulehnen, wenn das wahre ORR von Linvoseltamab bei 45 % liegt. Zur Etablierung eines klinisch signifikanten Grenzwertes für die Ansprechrate wurden Daten von zwei pivotalen Studien, die zur Zulassung von neuen Wirkstoffen führten, herangezogen. In der Studie STORM, lag die ORR des Wirkstoffs Selinexor bei 26 % bei Patienten mit 4 Vortherapien und Refraktarität gegenüber zwei PI, zwei IMID und einem Anti-CD38-mAb. In der Studie DREAMM-2, lag das ORR bei Patienten, die mit Belantamab Mafodotin in der zugelassenen Dosis von 2,5 mg/kg behandelt wurden bei 31 % [84]. Die eingeschlossenen Patienten hatten mindestens 4 Vortherapien inklusive PI, IMID und Anti-CD38-mAb erhalten. Die Patienten der vorliegenden Studie (LINKER-MM1) haben voraussichtlich eine schlechtere Prognose als die Referenzpatienten. Extramedulläre Plasmozytome treten bei Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom eher selten auf, jedoch nimmt die Inzidenz bei Patienten mit fortgeschrittenem Myelom zu (ca. 15 bis 20 % der Patienten sind betroffen [85]). Um einen repräsentativen Anteil von Patienten mit extramedullärem Plasmozytom mit Krankheitsprogress bei oder nach 3 Vortherapie-Linien oder dreifacher Refraktarität, in die Studie einzuschließen, sollen bis zu 20 Patienten pro Kohorte eingeschlossen werden. Für Phase 2 wurden Abbruchkriterien mit zugehörigen statistischen Vorgaben definiert, um die Rekrutierung für Phase 2 zu pausieren, sobald die kumulative Häufigkeit sogenannter Trigger-Ereignisse einen als zu hoch eingestuft

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Schwellenwert überschreitet. Während der ersten 28 Tage der Behandlung wird ein frühes Trigger-Ereignis definiert als jedes UESI, das die Kriterien für eine DLT erfüllt. Dieses Vorgehen dient dazu, frühe Toxizitäten zu erkennen, die ein Behandlungsregime möglicherweise unverträglich machen, und Anpassungen im Sicherheitsmonitoring für akute Nebenwirkungen zu steuern. Die Pausenregel beruht auf einem frequentistischen Intervall, bei dem die untere Grenze des einseitigen 80-%-Konfidenzintervalls herangezogen wird. Tritt bei mindestens fünf von 15 Patienten ein frühes Trigger-Ereignis auf, wird die Rekrutierung in der entsprechenden Phase-2-Kohorte ausgesetzt. Während der gesamten Behandlungsphase werden Patienten, beginnend mit der ersten Infusion von Linvoseltamab, mindestens viermal auf das Auftreten definierter Trigger-Ereignisse überwacht. Zu diesen gehören ein CRS $\geq$ Grad 3, eine behandlungsbedingte ZNS-Toxizität bzw. potenzielle ICANS-Ereignisse $\geq$ Grad 3, bakterielle Sepsis $\geq$ Grad 3 im Zusammenhang mit der Therapie (ausgenommen katheter- oder geräteassoziierte Infektionen), nicht beherrschbare opportunistische Infektionen jeglichen Schweregrads, nicht-hämatologische Toxizitäten $\geq$ Grad 4 (sofern nicht anders definiert) sowie tödliche Ereignisse infolge hämatologischer Toxizität (Grad 5). Es wurden Schwellenwerte sowohl für alle kumulativ betrachteten Trigger-Ereignisse als auch für einzelne hochgradige Ereignisse definiert. Überschreitet die untere Grenze des einseitigen 80-%-Konfidenzintervalls für eines dieser Trigger-Ereignisse 20 %, wird die Rekrutierung in Phase 2 pausiert. <u>Kohorte 3:</u> Die Fallzahl von 40 Patienten wird die Auswertung der Sicherheit und Wirksamkeit der prophylaktischen Gabe einer Anti-IL6-Therapie hinsichtlich der Reduktion der Inzidenz und Schwere von CRS ermöglichen. Zwölf Patienten, die ein Rezidiv nach BCMA-gerichteter CAR-T-Zell-Therapie erlitten haben, können eingeschlossen werden, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Linvoseltamab in dieser Patientenpopulation zu untersuchen. <u>Zwischenanalysen</u> Es ist keine formale Interimsanalyse geplant. Es sind zwei administrative Datenreviews geplant: • Administratives Datenreview 1: nachdem 25 Patienten ohne extramedulläres Plasmozytom in Kohorte 1 24 Wochen der <i>Follow-Up</i>-Phase erreicht haben oder die Wirksamkeitsbeobachtung vorzeitig abgebrochen haben, oder wenn 12 Patienten in Phase 1, DL 7 vier Wochen des <i>Safety-Follow-Ups</i> erreicht haben – je nachdem, was später eintritt – werden alle verfügbaren Daten aus Phase 2, Kohorte 1 und Phase 1 ausgewertet, um zu bestimmen, ob eine zusätzliche Phase 2-Kohorte mit 200 mg voller Dosis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		gestartet wird. Administratives Datenreview 2: nachdem 18 Patienten in Phase 2, Kohorte 2 12 Wochen des <i>Follow-Ups</i> erreicht haben oder die Wirksamkeitsbeobachtung vorzeitig beendeten, werden alle verfügbaren Studiendaten ausgewertet, um zu entscheiden, ob Kohorte 2 komplett durchgeführt wird. Weitere administrative Datenreviews sind möglich, falls Bedarf durch Behörden besteht. Für die administrativen Datenreviews werden keine Hypothesentestungen durchgeführt; die Analysen je Kohorte sind deskriptiv. Für Länder, deren Behörden ein <i>Alpha-Spending</i> fordern, wurde ein 1-seitiges α von 10^{-3} für jedes administrative Datenreview zugeteilt (Details siehe SAP [73]).
8	Zuweisungsmethode - Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z.B. Person, Gruppe, Gemeinde) - Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z.B. Blockbildung, Stratifizierung, Minimierung) - Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	Es handelt sich um eine offene Studie. Eine Randomisierung wurde nicht durchgeführt. Allen Patienten, die die Einwilligungserklärung unterschreiben, wird eine Patientennummer zugewiesen. Die Zuweisung zur Behandlung erfolgt unverblindet. Die Patienten werden nacheinander in der Reihenfolge der bestätigten Eignung in Phase 1 und in Phase 2 – wenn nur eine Kohorte geöffnet ist – aufgenommen. Gemäß Protokoll-Amendment 6, werden Phase 1-Kohorten priorisiert, wenn sowohl Phase 1 als auch Phase 2, Kohorte 1 und Kohorte 2 gleichzeitig offen sind. Wenn Kohorte 1 und Kohorte 2 der Phase 2 gleichzeitig offen sind, werden die Patienten durch ein interaktives <i>Web-Response</i>-System 1:1 den Kohorten zugeteilt. Die Zuweisung zu den Kohorten erfolgt erst nach Unterschrift der Einverständniserklärung, dem Abschluss des Screenings und der Bestätigung der Eignung des Patienten zum Studieneinschluss durch den Prüfarztes und dem Sponsor Regeneron. Phase 1 <u>Teil 1:</u> Bis zu sieben DLT-auswertbare Patienten können entsprechend dem 4+3-Design pro DL-Kohorte eingeschlossen werden. Weitere Patienten können zur Bestätigung der Sicherheit und des Aktivitätslevels wie folgt eingeschlossen werden: - DL 1 bis DL 5: wenn ein Dosierungsschema in einem bestimmten DL verträglich war und die maximal tolerierte Dosis (MTD, <i>Maximum tolerated dose</i>) nicht überschritt, wurde der Einschluss weiterer Patienten – bis maximal zehn Patienten insgesamt je DL – in die entsprechende DL-Kohorte initiiert. - DL 6 bis DL 9: zusätzliche Patienten wurden in die <i>DL 7-Kohorte</i> eingeschlossen (insgesamt 12 auswertbare Patienten), um die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Dosierung weiter zu charakterisieren. Dosisescalations-Regeln und SSET-Review: - Alle DL folgen einem 4+3-Dosisescalationsdesign; es

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		werden drei bis sieben Patienten pro DL eingeschlossen. • Initial werden – je nach Verfügbarkeit der Patienten – drei bis vier Patienten in die ersten DL eingeschlossen. Mindestens drei Patienten werden für die DLT-Auswertung benötigt. Es können aber initial bis zu vier Patienten eingeschlossen werden, für den Fall, dass ein Patient die Behandlung abbricht, bevor er DLT-auswertbar ist. • Bei den Patienten in DL 2 bis zu den ersten fünf Patienten in DL 6, erfolgten die initialen Infusionen jeweils mit mindestens 24 Stunden Zeitversatz. • In DL 1 war für die ersten drei bis vier Patienten eine 48-stündige Wartezeit zwischen der initialen Gabe nötig, Nachfolgend eingeschlossene Patienten in DL 1 starteten die Behandlung mindestens einen Tag später (d. h. die Patienten wurden nicht am selben Tag behandelt). Vorausgesetzt es traten keine unerwarteten Toxizitäten auf, wurden die ersten drei oder vier Patienten der nachfolgenden DL mit mindestens 24 Stunden Zeitversetzt behandelt. • Basierend auf der beobachteten Sicherheit der ersten Patienten legt der Sponsor die passende Wartezeit fest. • In DL 6 ab Patient 6 bis DL 9 werden die ersten Infusionen der vollen Dosis für jeden der ersten drei bis vier Patienten mindestens 24 Stunden zeitversetzt gegeben. Entsprechend der beobachteten Sicherheit bei den ersten Patienten kann der Sponsor die Wartezeit anpassen. • Ein <i>Safety-Review</i> der DL wird durchgeführt, wenn alle Patienten die DLT-Beobachtungsphase beendet haben oder ein DLT hatten; Mindestens drei Patienten müssen DLT-auswertbar sein, bevor eine Entscheidung zur Eskalation zum nächsten DL getroffen werden kann oder der bestehende DL erweitert werden kann. • Je nachdem, wie viele DLT-auswertbare Patienten pro DL ein DLT hatten, wurde entsprechend den folgenden Regeln über die Dosisescalation entschieden: ○ Keiner von drei oder vier: Dosisescalation zum nächsten DL nach Beendigung der DLT-Beobachtungsphase für alle Patienten. ○ Einer von drei oder vier: Einschluss weiterer drei Patienten in die aktuelle DL-Kohorte. ○ Einer von sechs oder sieben: Dosisescalation zum nächsten DL nach Beendigung der DLT-Beobachtungsphase für alle Patienten. ○ $\geq$ zwei von drei bis sieben: Stopp der Rekrutierung von Patienten in die aktuelle DL-Kohorte. Wenn das vorherige DL nicht mindestens sechs DLT-auswertbare Patienten eingeschlossen hatte, dann das vorherige DL mit mindestens sechs DLT-auswertbaren Patienten erweitern oder zum intermediären Dosislevel einschließen (zu bestimmen mit dem Sponsor). • Das SSET beurteilt basierend auf allen verfügbaren Daten zum Zeitpunkt, wenn alle eingeschlossenen Patienten in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		einem DL die DLT-Beobachtungsdauer abgeschlossen haben oder ein DLT erlitten, ob eine DL-Eskalation oder eine DL-Erweiterung angemessen ist. - Die Beurteilung des SSET schließt demografische und krankheitsspezifische Daten, die Häufigkeit und Schwere von UE, klinische und spezielle Labordaten und pharmakokinetisch und ggf. pharmakodynamische Daten mit ein. Zur Entscheidungsfindung wird ein Meeting durchgeführt. „Backfill“: - Phase 1, Teil 1 DL 1 bis DL 5: wenn ein DL verträglich war und die MTD nicht überschritt, wurden zusätzliche Patienten in das DL aufgenommen (bis zu zehn Patienten insgesamt pro DL). Prioritär wurden Patienten in die höchste verträgliche DL aufgenommen. Diese Patienten werden nicht Teil der DLT-auswertbaren Population. - Phase 1, Teil 1 DL 6 bis DL 9: Zusätzliche Patienten wurden in DL 7 aufgenommen (insgesamt 12 auswertbare Patienten). - Phase 1 Teil 2: kein „Backfill“ geplant. <u>Teil 2:</u> - Patienten werden in Blöcken von vier Patienten eingeschlossen, um die DLT-Beobachtungsphase abzuschließen. - Für die Teile 2A bis 2C können je vier Patienten gleichzeitig eingeschlossen werden, um eine DLT-Beobachtungsphase zu beenden. Ein Sicherheits-Review findet statt, wenn sechs bis acht Patienten die DLT-Beobachtungsphase beendet haben oder die Sicherheits-Grenzwerte überschritten werden. - Das SSET entscheidet, ob die Studie von Teil 2A zu 2B und von 2B zu 2C fortgesetzt werden kann. Mindestens sechs Patienten müssen dafür die DLT-Beobachtungsphase beendet haben und die Sicherheitskriterien erfüllen. - Das SSET trifft sich nach Auswertung von sechs bis acht Patienten in Teil 2C. Wenn die Kriterien für eine Pause nicht zutreffen und die Gesamtheit der Sicherheitsdaten aus Teil 2A/B/C vorliegen, kann das SSET den weiteren Einschluss in Teil 2C erlauben. - Das finale SSET-Meeting erfolgt, wenn der letzte in Teil 2C eingeschlossene Patient die DLT-Auswerteperiode abgeschlossen hat. - Das SSET kann die Expansion eines Dosisregimes durch den Einschluss weiterer Patienten, eine Pause im Studieneinschluss oder Änderungen im Dosierungsregime empfehlen. <u>Teil 2D:</u> Wenn die Sicherheitsgrenzen überschritten werden, pausiert der Einschluss von Patienten und das SSET beurteilt alle verfügbaren Daten, ob Anpassungen des Dosisregimes nötig sind und zusätzliche Patienten (bis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		maximal 16) für ein modifiziertes Dosisregime eingeschlossen werden. ○ Wenn die Sicherheitsgrenzen in Teil 2E überschritten werden, pausiert der Einschluss von Patienten und das SSET beurteilt alle verfügbaren Daten, ob Anpassungen des Dosisregimes nötig sind.
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde	Es handelt sich um eine offene Studie, eine Verblindung lag nicht vor. Die Bewertung von Wirksamkeitsendpunkten erfolgt für Patienten, die in Phase 1 ab DL 7 eingeschlossen wurden und für alle Patienten in Phase 2, Kohorte 1 und Kohorte 2 zentral durch ein IRC.
10	Analyseeinheit • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Interventionen zu beurteilen (z.B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analyseverfahren anzugeben, die dies berücksichtigt (z.B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen durch den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	Bezeichnung der kleinsten analysierten Einheit: Patient.
11	Statistische Methoden • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primär(en) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation	Eine formale statistische Hypothese besteht für Phase 1 nicht. Die Daten werden ausschließlich mit deskriptiven Statistiken zusammengefasst. Hypothese für Phase 2, Kohorte 1 und Kohorte 2: H0: ORR ≤ 31 % vs. H1: ORR > 31 % (ORR durch IRC nach IMWG-Kriterien). Analysepopulationen: <u>FAS</u>: Umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Linvoseltamab erhalten haben. Die Wirksamkeitsendpunkte werden auf Basis des FAS ausgewertet. <u>SAF</u>: Umfasst alle Patienten, die eine beliebige Menge Linvoseltamab erhalten haben. Die Therapie-Adhärenz/ Verabreichung der Behandlung sowie alle klinischen Sicherheitsvariablen werden auf Basis des SAF analysiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	fehlender Werte • Verwendete statistische Software oder Programme	DLT-Analysepopulation: Umfasst alle Patienten, die in Phase 1, Teil I mit Linvoseltamab behandelt wurden und DLT-auswertbar sind (d. h. Patienten, die die DLT-Beobachtungsphase abgeschlossen haben und Patienten, die die Behandlung aufgrund eines DLT während der DLT-Beobachtungsphase abgebrochen haben). Diese Population wird für die Bewertung von DLT hinsichtlich der Bestimmung der Dosisescalation verwendet. „Backfill“-Patienten werden nicht in die DLT-Analysepopulation eingeschlossen. PK-Analysepopulation: Umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Linvoseltamab erhalten haben und bei denen nach der ersten Linvoseltamab-Dosis mindestens ein nicht-fehlender Wert der Arzneimittelkonzentration vorliegt. Immunogenitäts-Analysepopulation: Umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Linvoseltamab erhalten haben und bei denen nach der ersten Linvoseltamab-Dosis mindestens ein nicht-fehlendes ADA-Ergebnis vorliegt. Der NAb-Analyse-Datensatz umfasst alle behandelten Patienten aus dem ADA-Datensatz, die entweder durchgängig ADA-negativ waren oder mindestens eine ADA-Positivität aufwiesen und zugleich über mindestens ein nicht fehlendes postdosis NAb-Ergebnis (gemessen oder imputiert) verfügen. ADA-negative Proben werden nicht im NAb-Assay geprüft; ihre NAb-Ergebnisse werden automatisch als negativ imputiert. Patienten mit sowohl imputierten NAb-negativen Ergebnissen für ADA-negative Proben als auch ausschließlich fehlenden NAb-Daten bei ADA-positiven Proben gelten als NAb-negativ. Liegt mindestens ein postdosis-positives NAb-Ergebnis vor, so wird der jeweilige Patient unabhängig von weiteren fehlenden Werten als NAb-positiv klassifiziert. BCMA-Analysepopulation: Umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Linvoseltamab erhalten haben und bei denen nach der ersten Linvoseltamab-Dosis mindestens ein nicht-fehlendes Ergebnis zum gesamten löslichen BCMA vorliegt. PRO-Analysepopulation: Umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Linvoseltamab erhalten haben und bei denen nach der ersten Linvoseltamab-Dosis mindestens ein nicht-fehlendes PRO-Ergebnis vorliegt. Biomarker-Analysepopulation: Umfasst alle behandelten Patienten, für die ein Baseline-Wert für Biomarker zur Verfügung steht. Für Biomarker, die über die Zeit gemessen werden, umfasst diese Population alle Patienten, für die ein Baseline-Wert und mindestens eine Probe nach der Gabe der Studienmedikation zur Verfügung steht. Statistische Methoden: Kontinuierliche Variablen werden als deskriptive Statistik (n, Mittelwert, Median, SD, Minimum und Maximum; ggf. 25-%- und 75-%-Perzentil) dargestellt. Bei kategorialen oder ordinalen Daten werden Häufigkeiten und Prozentsätze für jede Kategorie angegeben. Primäre Wirksamkeitsanalyse (Phase 2, Kohorte 1 und Kohorte 2, ORR nach IMWG-Kriterien):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Patienten ohne dokumentiertes Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien durch das IRC und Patienten mit nicht auswertbarem Ansprechen werden als Non-Responder gewertet. • Das IRC bewertet die ORR. Die Analyse des primären Endpunkts wird durchgeführt, wenn alle Patienten mindestens 32 Wochen hinsichtlich des Ansprechens beobachtet wurden oder die Wirksamkeits-Auswertung früher abgebrochen haben. • Die primäre Analyse basiert auf dem FAS. Sekundäre Wirksamkeitsanalyse: Sofern anwendbar, werden die Wirksamkeitsanalysen für Phase 1 nach DL durchgeführt. Für Phase 2 werden die Wirksamkeitsanalysen nach Kohorte durchgeführt. • Das ORR wird mittels Clopper-Pearson-Methode als deskriptive Statistik mit exaktem, 2-seitigen 95%-KI berechnet. • Die anderen Wirksamkeitsanalysen (DOR und PFS nach IMWG durch IRC und Prüfarzt, Anteil der MRD-negativen Patienten und OS) werden deskriptiv zusammengefasst. ○ Die DOR wird für Responder (Patienten mit einem BOR von sCR, CR, VGPR, PR) definiert. Es handelt sich um die Zeit ab dem Datum des ersten dokumentierten Ansprechens bis zum Datum der ersten Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Ist ein Patient bis zum Stichtag der Analyse nicht progredient oder verstorben, wird die DOR zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbeurteilung am oder vor dem Stichtag zensiert. Die DOR nach IRC und Prüfarzt wird nach der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst, sofern anwendbar. ○ Das PFS ist definiert als die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur ersten Krankheitsprogression oder zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Ist ein Patient bis zum Stichtag der Analyse nicht progredient oder verstorben, wird das PFS zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbeurteilung am oder vor dem Stichtag zensiert. Das PFS nach IRC und Prüfarzt wird nach der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst, sofern anwendbar. ○ Das OS wird vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Tod jeglicher Ursache gemessen. Wenn nicht bekannt ist, dass ein Patient zum Zeitpunkt des Datenschnitts verstorben ist, wird das OS zum letzten dokumentierten Zeitpunkt, an dem der Patient noch lebte, zensiert. Das OS wird nach der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst, sofern anwendbar. Kontrolle der Multiplizität: Für jede Kohorte der Phase 2 wird ein 1-seitiges α von 0,025

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		verwendet, um die Multiplizität von administrativen Daten-reviews und der finalen Analyse zu kontrollieren. Sicherheitsanalyse: Sicherheitsbeobachtungen und -messungen, einschließlich UE, DLT, Vitalparameter, Labordaten und Behandlungsdauer werden zusammengefasst. Weitere Daten: • Daten zu Pharmakokinetik, Immunogenität, Pharmakodynamik, Biomarkern und BCMA werden deskriptiv zusammengefasst. • PRO: Beschreibung der Daten mit Mittelwert und Änderung von Baseline. Für Phase 2 werden zusätzliche Auswertungen durchgeführt (Details siehe PRO-SAP [86]). Beispielsweise: ○ Zeit bis zur Verschlechterung im globalen Gesundheitsstatus/QoL mittels Kaplan-Meier-Methode, inkl. Median und 95-%-KI. ○ Verwendung eines Längsschnittmodells mit gemischten Effekten zur Auswertung der Änderung von Baseline im globalen Gesundheitsstatus/QoL. ○ Fehlende Werte werden jeweils entsprechend des Scoring Manuals des jeweiligen Fragebogens einbezogen. Regeln zur Handhabung fehlender Daten: • Sofern nicht gesondert spezifiziert, werden keine Imputationen für fehlende Werte vorgenommen. • Liegt der Beginn eines UE oder einer Begleitbehandlung nicht vollständig oder gar nicht vor, wird angenommen, dass es frühestens mit der ersten Gabe der Studienmedikation begonnen hat, es sei denn, das vorhandene unvollständige Datum (z. B. nur Monat und Jahr) lässt eindeutig einen früheren Zeitpunkt erkennen. Befindet sich das unklare Datum hingegen im gleichen Monat oder Jahr wie die Gabe der Studienmedikation, wird das Startdatum durch das Datum der Gabe der Studienmedikation imputiert. Andernfalls wird der fehlende Tag bzw. der fehlende Monat durch den ersten Tag oder den ersten Monat imputiert. • Für Labordaten, EKG-Daten, Vitalparameter und ärztliche Untersuchungen werden keine Imputationen durchgeführt.
Resultate		
12	Patientenfluss Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen).	Siehe nachfolgendes <i>Flow-Chart</i> .
13	Rekrutierung	Erste Visite des ersten Studienteilnehmers: 23.01.2019.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Die Studie läuft noch. Die Behandlung mit Linvoseltamab erfolgte für Phase 1, Teil 1 DL 1 bis für die ersten fünf Patienten aus DL 6 (bis Protokoll Amendment 4) für 40 Wochen. Die <i>Core-Follow-Up</i>-Phase dauerte ca. 24 Wochen und die erweiterte <i>Follow-Up</i>-Phase ca. 36 Wochen. Ab Protokoll Amendment 5 erfolgt die Behandlung jedes Patienten unabhängig von Phase oder Teil bis zur Krankheitsprogression oder zum Eintreten eines anderen protokoll-spezifisierten Grunds für einen Behandlungsabbruch. An die Behandlungsphase schließt sich eine <i>Safety-Follow-Up</i>-Phase von ca. 12 Wochen an (Visiten 30 Tage und zu Woche 8 und 12 nach Verabreichung der letzten Dosis Linvoseltamab). Für Patienten, die ihre Behandlung mit Linvoseltamab aus anderen Gründen als Krankheitsprogression oder Eintritt eines anderen protokollspezifisierten Grunds für einen Behandlungsabbruch beenden, folgt eine <i>Efficacy-Follow-Up</i>-Phase (Visiten alle acht Wochen nach dem letzten <i>Safety-Follow-Up</i>) bis zur Krankheitsprogression, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Rezidiv, Start einer nachfolgenden myelomgerichteten Therapie oder Tod. Nach der <i>Safety-Follow-Up</i>-Phase und, sofern zutreffend, der <i>Efficacy-Follow-Up</i>-Phase wird das Überleben der Patienten weiterhin in zwölfwöchentlichen Intervallen nachverfolgt, bis zum Zeitpunkt des Todes, <i>Loss-To-Follow-Up</i> oder der Rücknahme der Einwilligungserklärung, Studienabbruch durch den Sponsor oder dem Studienende.

a: Nach TREND 2004.

ADA: Anti-drug antibody; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophil Count; Anti-CD38-mAb: monoklonaler anti-CD38 Antikörper; AST: Aspartat-Aminotransferase; BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); BiTE: bispezifischer T-Zell-Engager; BOR: Best Overall Response; CAR T: Chimeric antigen receptor T cell; CD: Cluster of Differentiation; CMV: Cytomegalievirus; CR: Complete Response; CRS: Cytokine Release Syndrome; CT: Computertomographie; DL: Dosislevel; DLT: Dose-Limiting Toxicity; DOR: Duration of Response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EKG: Elektrokardiogramm; 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; F-FDG-PET/CT: F-Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie-Computertomographie; FLC: Free Light Chains; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; Hb: Hämoglobin; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HepBsAg: Hepatitis-B-Surface-Antigen; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; i.v.: intravenös; ICANS: Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome; Ig: Immunglobulin; IL-6R: Interleukin-6 Rezeptor; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IMWG: International Myeloma Working Group; IPDE: Intra-Patient Dose Escalation; IRC: Independent Review Committee; IRR: Infusion Related Reactions; KI: Konfidenzintervall; MM: Multiples Myelom; MRD: Minimal Residual Disease; MRI: Magnetresonanztomographie; MTD: Maximum tolerated dose; MUGA: Multi-gated acquisition scan; NAb: Neutralisierender Antikörper; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; PI: Proteasom-Inhibitor; PK: R; POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Plasmazellstörung, Skin changes; PR: Partial Response; PRO: Patient-reported Outcomes; Q2W: Zweiwöchentlich; Q4W: Vierwöchentlich; QoL: Quality of Life; QW: Wöchentlich; r/r MM: rezidiertes und refraktäres multiples Myelom; s.c.: subkutan; sCR: Stringent Complete Response; SD: Stable Disease; SSET: Study Safety Evaluation Team; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; TLS: Tumorlysesyndrom; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von spezifischem Interesse; UK: United Kingdom; ULN: Upper Limit of Normal; USA: United States of America; VAS: Visual Analog Scale; VGPR: Very Good Partial Response; ZNS: Zentralnervensystem; β -hCG: Beta-humanes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
Choriongonadotropin		

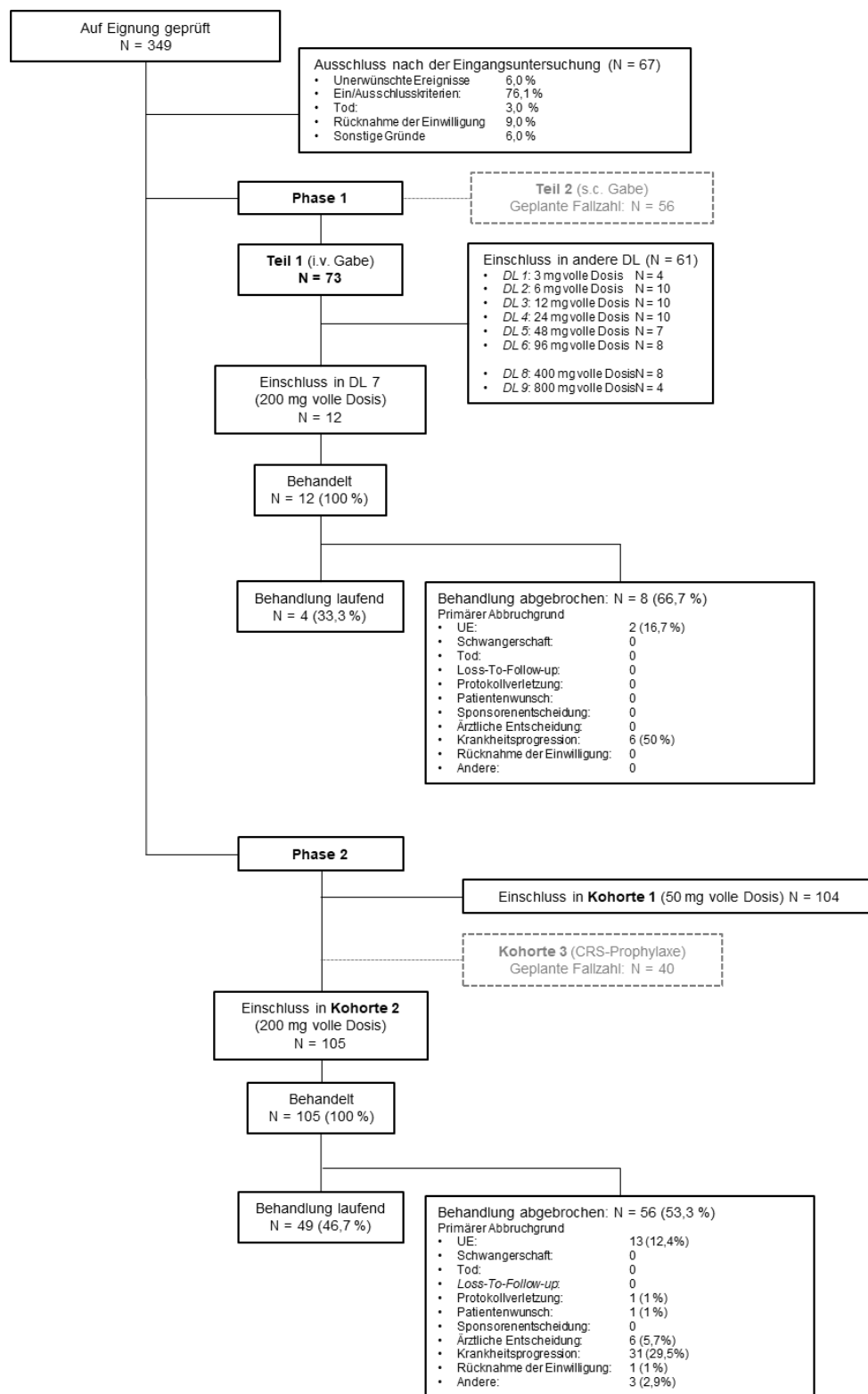


Abbildung 4-98 (Anhang): *Flow-Chart* zum Patientenfluss in Studie LINKER-MM1 (Stand: primärer Datenschnitt vom 08.09.2023)

DL: Dosislevel; i.v.: intravenös; s.c.: subkutan; UE: Unerwünschte Ereignisse

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: LINKER-MM1 (R5458-ONC-1826)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht LINKER-MM1: CSR zum primären Datenschnitt vom 08.09.2023 für die Studie LINKER-MM1 (<i>Phase 1/2 FIH Study of REGN5458 (anti-BCMA × anti-CD3 Bispecific Antibody) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i>)	CSR
CSR: Clinical Study Report	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Tumoransprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: MRD-Negativität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Myelomspezifische Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Myelomspezifische Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

LINKER-MM1 ist eine offene, einarmige Phase 1/2-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baselinecharakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
