

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10578 Berlin

23. Januar 2026

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Linvoseltamab

veröffentlicht am 2. Januar 2026

Vorgangsnummer 2025-10-01-D-1245

IQWiG Bericht Nr. 2155

1. Zusammenfassung
 2. Einleitung
 3. Stand des Wissens
 4. Dossier und Bewertung von Linvoseltamab (Lynozyfic®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Überlebenszeit
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Remissionsrate
 - 4.3.2.2. Progressionsfreies Überleben
 - 4.3.2.3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 - 4.3.2.4. Nebenwirkungen
 - 4.4. Bericht des IQWiG
 5. Klinische Bewertung (ESMO-MCBS:H)
 6. Kombinationstherapie
 7. Diskussion
 8. Literatur
-

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Linvoseltamab (Lynozyfic ®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Multiplen Myelom. Es ist zugelassen als Monotherapie für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen Immunmodulator und einen anti-CD38-Antikörper, und bei denen die Krankheit unter der letzten Therapie fortgeschritten ist. Linvoseltamab hat keinen Orphan-Drug-Status. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
>3 Vortherapien	individualisierte Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
>4 Vortherapien	individualisierte Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Bei Linvoseltamab handelt es sich um einen weiteren, bispezifischen Antikörper mit gegen B-Cell Maturation Antigen (BCMA) und CD3 gerichteter Spezifität.
- Standard bei Pat., die mindestens drei vorangegangene Therapien einschl. eines Proteasom-Inhibitors, eines immunmodulatorischen Wirkstoffs und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten haben, ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der Vortherapien, des Allgemeinzustandes, relevanter Komorbiditäten und des individuellen Krankheitsverlaufs. Eine weitere, rein numerisch definierte Subgruppenbildung in ,3‘ bzw. ,4‘ Vortherapien ist nicht sinnvoll.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, nichtrandomisierte Phase I/II-Studie LINKER-MM1. Im Dossier werden alle Pat. der Zulassungsstudie mit der zulassungskonformen Dosierung von 200 mg präsentiert.
- Linvoseltamab führte zu einem Ansprechen $\geq$ VGPR von 63,2% und einer Rate an MRD-Negativität von 45,9%. Der Median der Gesamtüberlebenszeit wurde mit 31,4 Monaten berechnet.
- Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 73,5% der Pat. auf. Am häufigsten waren Neutropenie, Anämie und Infektionen. Ein Cytokine-Release-Syndrom im Schweregrad 3 trat bei 1 Pat. auf.

Linvoseltamab ist ein weiterer, hochwirksamer, bispezifischer, gegen BCMA gerichteter Antikörper. Aufgrund des Fehlens von Daten vergleichender Studien ist ein Zusatznutzen nicht quantifizierbar.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion.

Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1-3]. Jährlich werden ungefähr 4.130 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.320 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.

3. Stand des Wissens

Pat., die gegen einen Anti-CD38 Antikörper, einen Proteasominhibitor und einen Immunmodulator refraktär waren, hatten früher eine schlechte Prognose. In Studien aus den letzten Jahren lag die mediane Überlebenszeit von Pat., die bereits mit einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden oder refraktär gegenüber diesen Therapien waren, zwischen 12-15 Monaten [5]. Neue Optionen sind:

- Nicht – Zytostatika (alphabetische Reihenfolge): Ciltacabtagen Autoleucel, Belantamab Mafo-dotin, Carfilzomib, Elotuzumab, Elranatamab, Ixazomib, Panobinostat, Pomalidomid, Selinexor, Talquetamab, Teclistamab, Venetoclax/Bortezomib (Off-Label)
- konventionelle Zytostatika (alphabetische Reihenfolge): Bendamustin, Cyclophosphamid, (lipo-somales) Doxorubicin, Melphalan und Melphalanflufenamid sowie im Off-Label-Use Cisplatin / Etoposid unter Abwägung von Nutzen und Risiken.

Als bispezifischer Antikörper bindet Linvoseltamab mit dem einen Fab-Arm an die Untereinheit CD3 des T-Zell-Rezeptors (T Cell Receptor, TCR) auf der T-Zelle, mit dem anderen Arm an die extrazellulären Anteile von BCMA. Linvoseltamab wird intravenös appliziert.

Daten aus der Zulassungsstudie von Linvoseltamab sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst. Gezeigt werden die Daten aus dem Datenschnitt vom 23. Juli 2024.

Tabelle 2: Linvoseltamab beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥VGPR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴
LINKER-MM1 [6]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK ⁵	-	Linvoseltamab	117	63,2 ⁶	n.e. ⁷	31,4

¹ N - Anzahl Pat.; ² VGPR – sehr gutes partielles Ansprechen; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ PI – Proteasom-Inhibitor, IMiD – Immunmodulator; Anti-CD38 AK – Anti-CD38-Antikörper ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ n. e. – Median nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Linvoseltamab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet. Als ZVT wurde eine individualisierte Therapie festgelegt, differenziert nach

- 3 Vortherapien
- 4 Vortherapien.

Wie auch in Leitlinien und Stellungnahmen wiederholt thematisiert, ist dieses ‚numerische‘ Vorgehen nicht sinnvoll und auch in diesem Verfahren nicht nachvollziehbar. Entscheidende Faktoren bei einer individualisierten Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind Biologie der Erkrankung, Symptomatik, Krankheitsdynamik, Art der Vortherapie, Ansprechen auf die Vortherapie und Komorbiditäten.

Ein relevanter Faktor bei BCMA-gerichteten Therapien wie Linvoseltamab ist eine vorherige BCMA-gerichtete Therapie.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale Phase-I/II-Studie LINKER-MM1. In die Auswertung für Zulassung und Nutzenbewertung wurden Pat. mit der zulassungskonformen Dosierung von 200 mg eingeschlossen:

- Phase I, 200 mg 12 Pat.
- Phase II, Kohorte 2 mit 200 mg 105 Pat.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Datenschnitt für die EMA-Zulassung war der 6. Januar 2024, aktueller Datenschnitt war der 23. Juli 2024.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6].

4. 3. Patientenrelevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum letzten Datenschnitt waren 43 der 117 Pat. verstorben. Der Median der Gesamtüberlebenszeit in LINKER-MM1 wird im Dossier beim letzten Datenschnitt mit 31,4 Monaten berechnet.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsrate

Die Ansprechrate war primärer Endpunkt der Phase-II-Studie. Die Rate der Pat. mit $\geq$ VGPR betrug 63,2%. Die Rate von MRD-negativen Pat. lag bei 45,9%.

4. 3. 2. 2. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit war zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in Linker-MM1 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D-3L VAS erhoben. Die Auswertungen sind deskriptiv und beschränken sich auf den intraindividuellen Vergleich gegenüber der Baseline. Die Ergebnisse zeigen in den verschiedenen Analysen eine Konstanz oder eine Tendenz zur Verbesserung der Funktionen.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen beziehen sich auf alle Pat. in dieser Phase I/II-Studie, also auch auf Pat. mit der Dosierung von 50 mg. Die Nebenwirkungen waren in den beiden Dosierungen ähnlich, nur Neutropenie

trat bei der höheren Dosierung häufiger auf. Die Nebenwirkungen sind übersichtlich in der Primärpublikation dargestellt, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6]

Treatment exposure and TEAEs	50 mg (n = 104)		200 mg (n = 117)	
Treatment exposure, weeks, median (range)	13.9 (2.0-160.0)		53.0 (1.0-167.0)	
TEAEs ^a	Any Grade, N (%)	Grade 3-4, N (%)	Any Grade, N (%)	Grade 3-4, N (%)
No. of patients with TEAE	102 (98.1)	75 (72.1)	117 (100)	86 (73.5)
Hematologic TEAEs				
Neutropenia ^b	30 (28.8)	28 (26.9)	50 (42.7)	49 (41.9)
Anemia ^b	44 (42.3)	39 (37.5)	45 (38.5)	36 (30.8)
Nonhematologic TEAEs				
Cytokine release syndrome	57 (54.8)	2 (1.9)	54 (46.2)	1 (0.9)
Cough	36 (34.6)	0	43 (36.8)	0
Diarrhea	32 (30.8)	3 (2.9)	44 (37.6)	2 (1.7)
Fatigue	31 (29.8)	0	39 (33.3)	0
Arthralgia	34 (32.7)	3 (2.9)	35 (29.9)	0
Hypokalemia	17 (16.3)	4 (3.8)	29 (24.8)	4 (3.4)
Nausea	28 (26.9)	1 (1.0)	27 (23.1)	0
COVID-19	24 (23.1)	7 (6.7)	26 (22.2)	11 (9.4)
Headache	31 (29.8)	0	27 (23.1)	1 (0.9)
Back pain	24 (23.1)	5 (4.8)	24 (20.5)	3 (2.6)
Pain in extremity	22 (21.2)	3 (2.9)	14 (12.0)	1 (0.9)
Dyspnea	21 (20.2)	3 (2.9)	24 (20.5)	1 (0.9)
Constipation	21 (20.2)	0	20 (17.1)	0

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 73,5% der Pat. in der Dosierung von 200 mg auf. Am häufigsten ist hämatologische Toxizität mit Neutropenie und Anämie. Infektionen wurden bei 74,4% der Pat. dokumentiert, bei 33,3% im Grad 3 und bei 2,6% im Grad 4.

Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei 18,8%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarms wird die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ vorgeschlagen.

Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Linvoseltamab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies (ESMO-MCBS:H). Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7].

ESMO-MCBS:H für Linvoseltamab 3

6. Kombinationstherapie

Die Gabe von Linvoseltamab erfolgt als Monotherapie.

7. Diskussion

Linvoseltamab ist ein weiterer, bispezifischer Antikörper zur Therapie des rezidierten/refraktären MM. Wie andere, zwischenzeitlich zugelassene Arzneimittel bindet es an das B-Cell Maturation Antigen (BCMA). Das Patientenkollektiv der Zulassungsstudie LINKER-MM1 entspricht dem, was wir zunehmend in den Praxen und Ambulanzen sehen: Pat., die nicht mehr auf Proteasom-Inhibitoren, immunmodulatorische Substanzen (Lenalidomid) und Anti-CD38-Ak ansprechen. Diese Pat. haben eine ungünstige Prognose, hier besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Zu diskutieren in der frühen Nutzenbewertung von Linvoseltamab sind vor allem:

Wirksamkeit

Die Rate an Pat. mit einer mindestens sehr guten partiellen Remission (VGPR) lag >60%. Die Rate an MRD negativen Pat. lag bei etwa 46%. Sie stieg im Verlauf der Nachbeobachtungszeit kontinuierlich an. Diese Daten liegen weit oberhalb der Ansprechraten aller anderen Therapieoptionen in dieser Behandlungssituation, mit Ausnahme von CAR-T-Zellen und anderen bispezifischen Antikörpern.

Vergleich mit anderen Arzneimitteln in dieser Behandlungssituation

Der pU legt keine Daten zum direkten Vergleich von Linvoseltamab mit anderen Arzneimitteln vor. Im indirekten Vergleich mit Elranatamab, Talquetamab oder Teclistamab wird eine vergleichbare, z. T. eine überlegene Wirksamkeit gesehen, wenngleich „Cross Trial Comparisons“ methodische Schwächen ha-

ben. Aufgrund seines Bindungsverhaltens an BCMA könnten Linvoseltamab anderen BCMA-gerichteten Antikörpern überlegen sein. Logistische Nachteile sind die erforderliche stationäre Überwachungsphase von 2 x 24 h im Abstand von einer Woche und die Notwendigkeit der intravenösen Verabreichung.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum entspricht der BCMA gerichteten, zielgerichteten Immuntherapie, insbesondere besteht eine gesteigerte Infektanfälligkeit. Zur Prophylaxe und zur Steuerung der Therapie liegen inzwischen detaillierte Empfehlungen u. a. zum Einsatz von Aciclovir und Cotrimoxazol sowie zum Management opportunistischer Infektionen vor. Von besonderer Bedeutung ist die Beobachtung der Hypogammaglobulinämie. Nach Fachinformation kann eine Substitution „in Betracht gezogen werden“, wenn der IgG-Spiegel unter 400 mg/dl fällt – diese Formulierung ist viel zu schwach und entspricht nicht den Leitlinien!

Applikation

Die Therapie mit Linvoseltamab wird langfristig bis zum Progress durchgeführt. Für die Weiterentwicklung des Einsatzes von Linvoseltamab sind Studien mit Verlängerung des Therapieintervalls oder Absetzstudien sinnvoll, insbesondere bei den MRD-negativen Pat.

Linvoseltamab ist eine weitere, hochwirksame Ergänzung der Therapie von Pat. mit rezidiviertem / refraktärem MM nach mindestens 3 Vortherapien. Aufgrund des Fehlens von Daten vergleichender Studien ist ein Zusatznutzen nicht quantifizierbar.

8. Literatur

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

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Monika Engelhardt (Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Klinik I, Hämatologie/Onkologie, Freiburg),

Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Prof. Dr. Elias Mai (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Prof. Dr. Marc Raab (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Dr. Hans Salvender, Asklepios-Klinik Altona, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, AK St. Georg, Hamburg) und Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.