

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Ciltacabtagen autoleucel
Neues Anwendungsgebiet/Neubewertung
Orphan > 30 Mio: Multiples Myelom, nach
mind. 1 Vortherapie, refraktär gegenüber
Lenalidomid**

Berlin, den 24. März 2025

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Wirkstoff Ciltacabtagen autoleucel (Neues Anwendungsgebiet/Neubewertung Orphan > 30 Mio: Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, refraktär gegenüber Lenalidomid) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1942,
Multiples Myelom

Auftrag: A24-116, Version 1.0, Stand: 26.02.2025

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8185/2024-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ciltacabtagen-autoleucel_D-1074.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2024-12-01-D-1074

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1088/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	4
Eingereichte Daten	6
Eingeschlossener Endpunkt: Mortalität	7
Gesamtüberleben („Overall Survival“, OS)	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Fazit	8
Literaturverzeichnis	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-Cel) ist ein auf genetisch veränderten autologen Zellen basierendes Arzneimittel, das T-Zellen enthält, welche ex vivo mit einem replikationsinkompetenten lentiviralen Vektor transduziert wurden, der für einen chimären Antigenrezeptor (CAR) gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA, „B-Cell maturation Antigen“) kodiert. Dieser CAR enthält zwei Einzeldomänen-Antikörper, die mit einer kostimulatorischen 4-1BB-Domäne und einer CD3-zeta-Signaldomäne verbunden sind. Es handelt sich somit um eine gegen BCMA gerichtete Immuntherapie aus genetisch veränderten autologen T-Zellen, bei der patienteneigene T-Zellen mit einem Transgen umprogrammiert werden. Dieser CAR identifiziert Zellen, die BCMA exprimieren. Die BCMA-exprimierenden Zellen werden in der Folge von der mit dem CAR ausgestatteten T-Zellen eliminiert. BCMA wird hauptsächlich auf der Oberfläche von Zellen der B-Zellreihe des Multiplen Myeloms sowie von B-Zellen und Plasmazellen im Spätstadium exprimiert. Nach Bindung an BCMA-exprimierende Zellen fördert der CAR die T-Zell-Aktivierung, Expansion und Eliminierung der Zielzellen (1).

Cilta-Cel ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten und Patientinnen mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasominhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ciltacabtagene autoleucel

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter ein Immunmodulator und ein Proteasominhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.	Eine patientenindividuelle ^{b,c} Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none">• Daratumumab in Kombination mit<ul style="list-style-type: none">• Bortezomib + Dexamethason• Carfilzomib + Dexamethason• Pomalidomid + Dexamethason• Isatuximab in Kombination mit<ul style="list-style-type: none">• Carfilzomib + Dexamethason• Pomalidomid + Dexamethason^d• Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid + Dexamethason^d• Pomalidomid in Kombination mit<ul style="list-style-type: none">• Bortezomib + Dexamethason^e• Dexamethason^{f,g}• Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
	<ul style="list-style-type: none"> • Panobinostat in Kombination mit Bortezomib + Dexamethason^f • Bortezomib in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> • pegyliertem liposomalen Doxorubicin^{f,g} • Dexamethason^{f,g} • Daratumumab Monotherapie^{f,h} • Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason^{f,h} • Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison^{f,h} • Hochdosistherapie mit <ul style="list-style-type: none"> • autologer Stammzelltransplantationⁱ • allogener Stammzelltransplantation^{j,k} <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Eignung einer Stammzelltransplantation^{l,m}</p>

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).

b. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen/-ärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.).

c. Gemäß G-BA stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie ein Kriterium der patientenindividuellen Therapie dar. Diesbezüglich wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Nichteignung einer Wiederbehandlung mit den Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen der Vortherapie als Progression der Erkrankung unter der jeweiligen Vortherapie bzw. eine Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen Vortherapie von weniger als 12 Monaten definiert. Entsprechend kann für Patientinnen/Patienten mit rezidivierter Erkrankung, welche ein Ansprechen in Form eines CR, eines VGPR und eines PR von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Vortherapie aufweisen, auch eine Therapie unter Verwendung der in der Vortherapie eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eine geeignete Behandlungsoption darstellen.

d. nur für Patientinnen/Patienten mit mindestens zwei Vortherapien.

e. nur für Patientinnen/Patienten, die auf einen CD38-Antikörper refraktär sind

f. nur für Patientinnen/Patienten, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben

g. nur für mindestens doppelt-refraktäre Patientinnen/Patienten, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist

h. nur für mindestens dreifach-refraktäre Patientinnen/Patienten, für die eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet ist

i. nur für Patientinnen/Patienten nach einer Vortherapie, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist; nach Erreichen einer Remission. Die autologe Stammzelltransplantation sollte allen transplantationsfähigen Patientinnen/Patienten angeboten werden, bei denen keine Transplantation im Rahmen der Erstlinientherapie durchgeführt wurde. Zudem kann eine autologe Re-Transplantation erfolgen, wenn das progressionsfreie Überleben nach erster Transplantation in der Regel mindestens 18 Monate andauerte.

j. nur für Patientinnen/Patienten nach einer Vortherapie, für die eine allogene Stammzelltransplantation geeignet ist; nach Erreichen einer Remission. Die allogene Stammzelltransplantation stellt eine Behandlungsoption für Patientinnen/Patienten mit primärer Refraktärität sowie einem frühem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation dar.

k. Bezüglich der Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation gelten die Anforderungen der „Richtlinie des G-BA zur Erprobung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie“, des „Beschlusses des G-BA über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom (QS-B SZT MM)“ bzw. des § 137c SGB V.

l. Gemäß G-BA sollte die Nicht-Eignung einer Triplett- bzw. Duplett-Therapie anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen/Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.

m. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen/Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden. Eine Best supportive Care wird daher nicht als ZVT erachtet.

CD: Cluster of Differentiation; CR: komplettes Ansprechen; PR: partielles Ansprechen; SGB: Sozialgesetzbuch; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen

Die durch den G-BA bestimmte ZVT umfasst Monotherapien, Zweifachkombinationen und Dreifachkombinationen, sowohl als auch autologe und allogene Stammzelltransplantation

(SZT). Bei Patientinnen und Patienten, die nach der Erstlinientherapie rezidiert bzw. auf diese refraktär sind, würde nur dann eine Zweifachkombination zur Anwendung kommen, wenn sie nicht in der Lage sind, eine intensivere Therapie zu tolerieren. Dann kämen sie allerdings auch nicht für Cilta-Cel in Frage.

Weiterhin wird eine Hochdosistherapie mit autologer SZT nur in der Erstlinientherapie empfohlen, nicht aber nach vorangegangener Therapie, und dürfte damit in dieser Tabelle gar nicht auftauchen (2). Ähnlich ist eine allogene SZT nach Hochdosistherapie keine Rezidivtherapie nach Erstlinienbehandlung (2).

Eingereichte Daten

Es wurden Daten der noch laufenden, zulassungsrelevanten, multizentrischen, multinationalen, offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie der Phase III CARTITUDE-4 (3, 4) eingereicht, zum Vergleich von Cilta-Cel gegenüber einer Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd) oder Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Pvd). In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiples Myelom mit ein bis drei vorangegangenen Therapien und einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten im Rahmen ihrer vorangegangenen Therapien mit einem Immunmodulator und einem Proteasominhibitor behandelt worden sein und eine refraktäre Erkrankung gegenüber Lenalidomid aufweisen. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten während oder innerhalb von sechs Monaten nach ihrer letzten Therapie eine Krankheitsprogression gemäß International-Myeloma-Working-Group(IMWG)-Kriterien erlitten haben.

Insgesamt wurden 419 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Cilta-Cel (N = 208) oder einer Vergleichstherapie unter Auswahl von DPd oder Pvd (N = 211, davon DPd n = 183 bzw. Pvd n = 28) randomisiert.

In der Zeit zwischen Leukapharese und der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sollten alle Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie zur Krankheitskontrolle erhalten, die spätestens am Tag 7 nach der Randomisierung beginnen sollte. Die Brückentherapie bestand aus mindestens einem Zyklus DPd oder Pvd.

Primärer Endpunkt der Studie CARTITUDE-4 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität („Health-Related Quality of Life“, HRQoL) und Nebenwirkungen. Es muss betont werden, dass sekundäre Endpunkte nicht die Aussagekraft des primären Endpunktes besitzen, das PFS jedoch, als nicht patientenrelevanter Endpunkt, nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt wird.

Die Kritik des IQWiG an der Umsetzung der ZVT durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wird von der AkdÄ geteilt [IQWiG Dossierbewertung S. I.34–35]. Die Auswahlmöglichkeit unter nur zwei Therapien im Vergleichsarm bildet den deutschen Versorgungskontext einer patientenindividuellen Therapie des rezidierten und refraktären Multiples Myelom nicht

ab, so dass Zweifel bezüglich einer sicheren Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CARTITUDE-4 bestehen.

Jedoch legt das IQWiG seinen Überlegungen die im Februar 2022 veröffentlichte AWMF-S3-Leitlinie 018/035OL (5) zugrunde und nicht die neuere DGHO-Leitlinie Multiples Myelom mit Stand Oktober 2024 (2).

Weiterhin teilt die AkdÄ die Kritik des IQWiG an den Beobachtungszeiträumen und der Operationalisierung der Erfassung der Daten zu Morbidität und Nebenwirkungen in der Studie CARTITUDE-4 [IQWiG Dossierbewertung S. I.54–60].

Die selektive und ungleiche Berücksichtigung von Daten der Endpunkte zu „Patient Reported Outcomes“ (PRO), HRQoL und Nebenwirkungen macht diese Daten unbrauchbar für die Nutzenbewertung. Ausschließlich der Kritik des IQWiG, dass für alle patientenberichteten Endpunkte die Beobachtungsdauern in beiden Behandlungsarmen systematisch verkürzt seien, da sie lediglich bis zur Krankheitsprogression erhoben werden [IQWiG Dossierbewertung S. I.38], muss widersprochen werden. Wenn eine Patientin oder ein Patient nach erfolgter Behandlung erneut progredient wird, so wird in der Regel eine neue Therapie appliziert. Deshalb sind auch alle Endpunkte nach Beginn der neuen Therapie von einem weiteren Einflussfaktor, nämlich eben jener neuen Therapie, zumindest mit abhängig und damit nicht mehr ausschließlich auf die vorangegangenen Therapien (Cilta-Cel bzw. ZVT) zurückzuführen. Folglich können sie auch nicht mehr zur Bewertung der Behandlung mit Cilta-Cel bzw. mit der ZVT herangezogen werden. Des Weiteren ist bei der Bewertung der Nebenwirkungen die Zeit bis zum Auftreten der Nebenwirkung in der Regel für den Vergleich zwischen den Therapiearmen nebensächlich, sondern vielmehr sind der Schweregrad und die kumulative Inzidenz entscheidend. Aus klinischer Sicht ist somit unverständlich, wieso diese international unübliche Operationalisierung weiterhin zur Anwendung kommt.

Das offene Studiendesign birgt zusätzlich ein erhebliches Verzerrungspotenzial (6).

Eingeschlossener Endpunkt: Mortalität

Gesamtüberleben („Overall Survival“, OS)

Medianes Überleben in Monaten

- Cilta-Cel nicht erreicht (n. e.) vs. Vergleichsarm n. e. (Hazard Ratio 0,55; $p < 0,001$)

Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis

- Cilta-Cel 50/208 (24,0 %) vs. Vergleichsarm 83/211 (39,3 %)

Es ergibt sich somit für das OS ein statistisch signifikanter Vorteil für Cilta-Cel.

Das IQWiG sieht die Daten zu Morbidität, HRQoL und Nebenwirkungen als nicht geeignet für die Nutzenbewertung. Die AkdÄ teilt diese Ansicht.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der Überlebensvorteil von Cilta-Cel gegenüber den medikamentösen Therapien im Vergleichsarm ist deutlich. Allerdings bestehen erhebliche Unsicherheiten bezüglich der Ergebnisse hinsichtlich der Endpunkte Morbidität, HRQoL und Nebenwirkungen, aufgrund von

gravierenden methodischen Mängeln. Dies ist besonders relevant, da Cilta-Cel ein besonderes Toxizitätspotential besitzt (7), auch was Langzeitfolgen betrifft, wie die Induktion von T-Zell-Lymphomen als Zweitmalignomen (8). Einige Patientinnen und Patienten profitieren außerdem möglicherweise nicht von der Behandlung mit Cilta-Cel, da sie ein erhöhtes Risiko für einen frühen Tod haben, wenn die Erkrankung während der Brückentherapie schnell fortschreitet (9).

In der Originalpublikation der Studie CARTITUDE-4 wird von zehn Todesfällen aufgrund von einem „Treatment Emergent Adverse Event“ (TEAE) im Cilta-Cel-Arm berichtet und von fünf TEAE-Todesfällen im Vergleichsarm (3). Allerdings traten im Cilta-Cel-Arm auch 15 Todesfälle, und im Vergleichsarm elf Todesfälle, aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE), welches aber als nicht-TEAE gewertet wurde (3, 10), auf. Es wurden UE als nicht-TEAE definiert, wenn sie u. a. über 112 Tage nach Cilta-Cel-Behandlung auftraten. Diese Definition ist stark zu kritisieren, da so Langzeittoxizitäten von Cilta-Cel à priori von einer Erfassung und Assoziation mit Cilta-Cel ausgeschlossen werden. Diese Daten werden auch nicht im Dossier des pU diskutiert. Die gravierenden methodischen Mängel in der Erfassung, Analyse und Darstellung der Nebenwirkungen, der PRO und HRQoL erlauben aus Sicht der AkdÄ keine Quantifizierung des Zusatznutzens durch den Überlebensvorteil.

Die AkdÄ schließt sich somit der Bewertung des IQWiG an und sieht in der vorliegenden Indikation für Cilta-Cel einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Fazit

Für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind, besteht aus Sicht der AkdÄ ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Cilta-Cel.

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation „Carvykti® 3,2 x 10⁶ -1 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion“. Stand: Juli; 2024.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. Leitlinie: Multiples Myelom. Stand: Oktober; 2024 [Stand: 14.03.2025]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
3. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos M-V et al. Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2023; 389(4):335–47. doi: 10.1056/NEJMoa2303379.
4. Mina R, Mylin AK, Yokoyama H, Magen H, Alsdorf W, Minnema MC et al. Patient-reported outcomes following ciltacabtagene autoleucel or standard of care in patients with lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): results from a randomised, open-label, phase 3 tri-al. *Lancet Haematol* 2025; 12(1):e45-e56. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00320-X.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom; Version 1.0, AWMF-Registernummer: 018/035OL; Februar 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.
6. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304(7):793–4.
7. Behandlung des Multiplen Myeloms mit CAR-T-Zelltherapie. *Der Arzneimittelbrief (AMB)* 2025; 59, S. 19(3).
8. Harrison SJ, Touzeau C, Kint N, Li K, Nguyen T, Mayeur-Rousse C et al. CAR+ T-Cell lymphoma after cilta-cel therapy for relapsed or refractory myeloma. *N Engl J Med* 2025; 392(7):677–85. doi: 10.1056/NEJMoa2309728.

9. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Carvykti® (Ciltacabtagene autoleucel). Amsterdam, 22 Februar; 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/carvykti-h-c-005095-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
10. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos M-V et al. Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma (Supplement Appendix. N Engl J Med 2023; 389(4):335–47. doi: 10.1056/NEJMoa2303379.