

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10578 Berlin

24. März 2025

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V
(Neubewertung nach Überschreitung der Umsatzgrenze)**

Ciltacabtagen Autoleucl

**veröffentlicht am 3. März 2025
Vorgangsnummer 2024-12-01-D-1074
IQWiG Bericht Nr. 1942**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ciltacabtagen Autoleucl (Carvykti®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Klinischer Nutzen
7. Ausmaß des Zusatznutzens
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese erneute Nutzenbewertung von Ciltacabtagen Autoleucel (Cilta-Cel, Carvykti®) wird nach Überschreitung der gesetzlich festgelegten Umsatzschwelle durchgeführt. Cilta-Cel ist zugelassen für Patientinnen und Patienten (Pat.), die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators und eines Proteasominhibitors, unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und Lenalidomid-refraktär sind. 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 | | G-BA | | |
|-----------------|---------------------------------|------------------------------|--------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------|
| Subpopulationen | ZVT | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Subpopulation | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit |
| - | Patienten-individuelle Therapie | beträchtlich | Hinweis | für DPd oder PVd geeignet | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt |
| | | | | | nicht belegt | |

Unsere Anmerkungen sind:

- Diese erneute Nutzenbewertung basiert auf einer deutlich besseren Datenbasis als das erste Verfahren.
- Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) entspricht weitgehend dem derzeitigen Stand der Versorgung. Myeloablative Verfahren mit nachfolgender Stammzelltransplantation spielen im Rezidiv derzeit eine untergeordnete Rolle.
- Basis dieser Nutzenbewertung ist die Phase III-Studie CARTITUDE-4 zum Vergleich von Cilta-Cel als einmaliger Therapie gegenüber einer kontinuierlichen Pomalidomid-haltigen Therapie.
- Cilta-Cel führte gegenüber der Kontrolle mit einem Pomalidomid-haltigen Regime (DVd/PVd) zur signifikanten Steigerung der Rate kompletter Remissionen, der Rate von MRD-negativen Remissionen, zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt von Cilta-Cel ist nachhaltig.
- Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 97% der Pat. auf. Im Vordergrund steht die hämatologische Toxizität. Eine differenzierte Auswertung des Risikos einer länger bestehenden Hypogammaglobulinämie scheint im Dossier zu fehlen.
- Der Erhalt der Lebensqualität war nach Cilta-Cel signifikant länger als im Kontrollarm.
- Der IQWiG-Bericht wird der Komplexität dieser Nutzenbewertung inhaltlich und methodisch nicht gerecht.

Cilta-Cel ist zu einem neuen Standard bei Pat. mit Lenalidomid-refraktärem MM nach Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor geworden.

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. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Die Diagnostik hat sich

in den letzten Jahren erweitert und führt zu einer früheren Therapieeinleitung. So beinhaltet die Diagnostik jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen, die MR-tomographisch noch vor dem Entstehen der klassischen Osteolysen detektierbar sind und sich in der Folge in solche entwickeln [1-3].

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 [4, 5].

3. Stand des Wissens

Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.

Auch im Rezidiv orientiert sich die Einleitung einer Therapie beim symptomatischen MM an den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG). Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien, erweitert durch zyto-/histologische, radiologische und serologische Parameter.

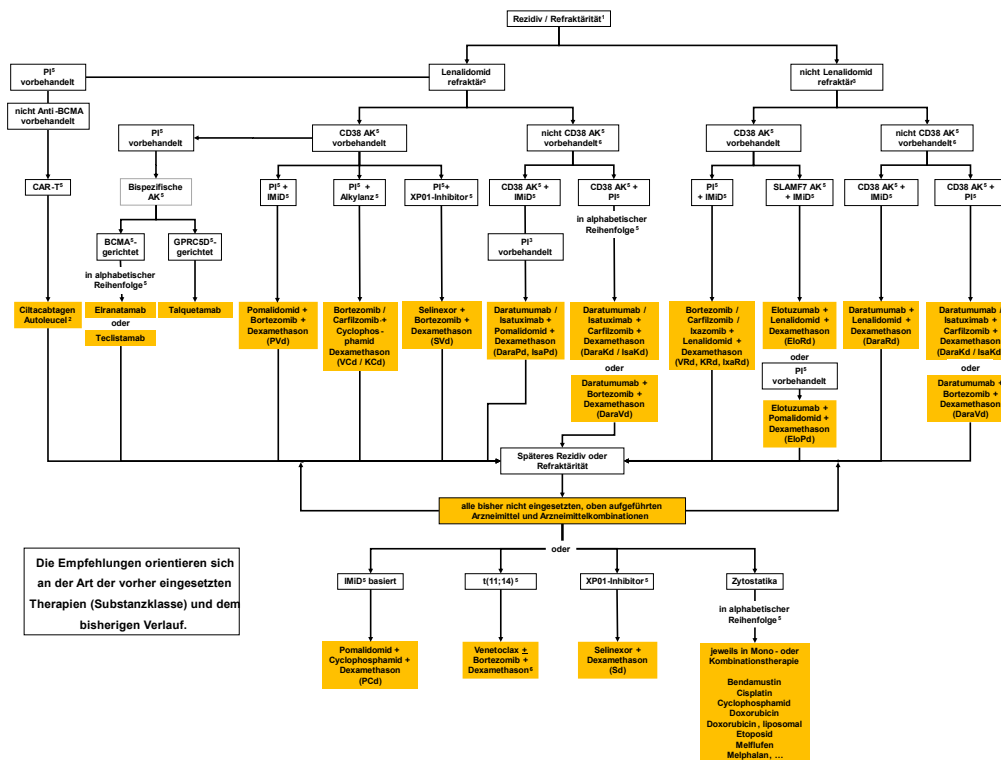
Das Kollektiv der Pat. mit rezidiviertem/refraktärem MM (r/r MM) ist inhomogen. Die Rezidivpopulation reicht von Pat., die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Pat., die bei Erstdiagnose bereits mit neuen, zugelassenen Quadruplet-Therapien behandelt wurden.

In den letzten Jahren ist eine Unschärfe in der Begrifflichkeit der Vorbehandlungen entstanden, auch in den Zulassungstexten. Im Folgenden wird die früher gebräuchliche, starre Terminologie einer Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie durch eine inhaltliche Ordnung ersetzt. Sie beinhaltet:

- Lenalidomid-Refraktärität: Die Kriterien beinhalten das Fortschreiten der Erkrankung unter einer Therapie mit Lenalidomid oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende.
- Anti-CD38 AK-Refraktärität / -Exposition: Die Kriterien zur Refraktärität beinhalten das Fortschreiten der Erkrankung unter einer Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende. Bei Pat. im Rezidiv nach einer Anti-CD38 AK-haltigen Drei- oder Vierfachkombination mit größerem Abstand als 60 Tage nach der letzten Antikörper-Gabe verwenden wir den Begriff ‚Zustand nach Anti-CD38 AK-Exposition‘.

Ein Algorithmus für die Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapie - Algorithmus im Rezidiv oder bei Refraktärität [4]



Ciltacabtagen Autoleucler (Carvykti®) gehört zu den Chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) der zweiten Generation. Im Unterschied zur ersten Generation enthält die intrazelluläre Domäne neben der CD3-Zeta- auch eine kostimulatorische 4-1BB-Signaldomäne. Ciltacabtagen Autoleucler besitzt zwei Antigen-Bindungsdomänen (VHH), die jeweils unterschiedliche BCMA-Epitope erkennen.

Daten aus der Zulassungsstudie von Ciltacabtagen Autoleucler sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Ciltacabtagen Autoleucler beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom

| Studie | Pat. | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | ≥CR ² | PFÜ ³ (HR ⁵) | ÜL ⁴ (HR ⁵) |
|-----------------------------|---|----------------------|---------------|----------------|---|---|---|
| CARTITUDE-4 [6, 7, Dossier] | Lenalidomid-refraktär, 1-3 Vortherapien | DPd/PVd ⁶ | Cilta-Cel | 419 | 24,2 vs 76,9 ⁷ p < 0,0001 | 11,79 vs n.e. ⁹ 0,39 ⁸ p < 0,0001 | n.e. vs n.e. ⁹ 0,55 p = 0,0011 |

¹ N - Anzahl Pat.; ² CR – vollständiges Ansprechen; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ ÜL - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ HR – Hazard Ratio; ⁶ D – Daratumumab, P – Pomalidomid, V – Bortezomib, d – Dexamethason; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁹ n. e. – Median nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Ciltacabtagen Autoleucler

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Vielfalt der Optionen ist in der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen, patientenindividuellen Vergleichstherapie insgesamt angemessen abgebildet. Die allogene Stammzelltransplantation wird derzeit nicht als Standardtherapie in dieser Situation empfohlen. Die autologe Stammzelltransplantation besitzt weiterhin ihren Stellenwert in der Erstlinientherapie bei geeigneten Pat.

4. 2. Studien

Grundlage dieser Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie CARTITUDE-4. Aufgenommen wurden Pat. mit rezidiviertem und Lenalidomid-refraktärem Multiple Myelom, die 1-3 vorherige Therapielinien erhalten hatten. Zweiter Datenschnitt war der 1. Mai 2024. Die Aufteilung der Therapien im Kontrollarm ist folgendermaßen:

- Daratumumab / Pomalidomid / niedrigdosiertes Dexamethason (DPd) 183 Pat. [8]
- Pomalidomid / Bortezomib / niedrigdosiertes Dexamethason (PVD) 28 Pat. [9]

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die Ergebnisse von CARTITUDE-4 wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].

4. 3. Patientenrelevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiple Myelom. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.

Der Median der Gesamtüberlebenszeit in CARTITUDE-4 war zum Zeitpunkt des Datenschnitts in beiden Studienarmen nicht erreicht. Der Effekt von Cilta-Cel ist nachhaltig. Im Cilta-Cel-Arm deutet sich eine Abflachung der Überlebenszeitkurve im Sinne einer Plateau-Bildung an.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Ciltacabtagen Autoleucel führte zur hoch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, der Median war im Cilta-Cel-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Die projizierte Rate der Pat. ohne Progress lag nach 48 Monaten etwas oberhalb 50%.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate von Pat. mit einer mindestens kompletten Remission (\geq CR) lag unter Ciltra-Cel signifikant höher als in der Kontrolle. Auch die Rate von Pat. ohne Nachweis einer minimalen Resterkrankung (MRD) war im Cilta-Cel-Arm mit 62,0% signifikant höher als im Kontrollarm mit 18,5%.

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

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in CARTITUDE-4 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und VAS erhoben. Der Erhalt der Lebensqualität war nach Cilta-Cel signifikant länger als im Standardarm (23,7 versus 18,9 Monate [10]).

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei >90% der Pat. in beiden Studienarmen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen im Grad 3/4 waren Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, Infektionen und febrile Neutropenie. Eine gute Übersicht gibt die Primärpublikation.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [7]

Table 3. Adverse Events (Safety Population).*

| Adverse Event | Cilta-cel (N=208) | | Standard Care (N=208) | |
|--|----------------------|--------------|--------------------------|--------------|
| | All | Grade 3 or 4 | All | Grade 3 or 4 |
| Any adverse event — no. (%) | 208 (100.0) | 201 (96.6) | 208 (100.0) | 196 (94.2) |
| Hematologic event — no. (%) | 197 (94.7) | 196 (94.2) | 185 (88.9) | 179 (86.1) |
| Neutropenia | 187 (89.9) | 187 (89.9) | 177 (85.1) | 171 (82.2) |
| Thrombocytopenia | 113 (54.3) | 86 (41.3) | 65 (31.2) | 39 (18.8) |
| Anemia | 113 (54.3) | 74 (35.6) | 54 (26.0) | 30 (14.4) |
| Lymphopenia | 46 (22.1) | 43 (20.7) | 29 (13.9) | 25 (12.0) |
| Infection — no. (%) | 129 (62.0) | 56 (26.9) | 148 (71.2) | 51 (24.5) |
| Upper respiratory tract† | 39 (18.8) | 4 (1.9) | 54 (26.0) | 4 (1.9) |
| Covid-19‡ | 29 (13.9) | 6 (2.9) | 55 (26.4) | 12 (5.8) |
| Lower respiratory tract or lung§ | 19 (9.1) | 9 (4.3) | 36 (17.3) | 8 (3.8) |
| Other — no. (%) | | | | |
| Nausea | 101 (48.6) | 0 | 38 (18.3) | 2 (1.0) |
| Hypogammaglobulinemia | 88 (42.3) | 15 (7.2) | 13 (6.2) | 1 (0.5) |
| Diarrhea | 70 (33.7) | 8 (3.8) | 56 (26.9) | 5 (2.4) |
| Fatigue | 60 (28.8) | 4 (1.9) | 68 (32.7) | 2 (1.0) |
| Headache | 55 (26.4) | 0 | 27 (13.0) | 0 |
| Constipation | 49 (23.6) | 1 (0.5) | 44 (21.2) | 2 (1.0) |
| Hypokalemia | 39 (18.8) | 8 (3.8) | 14 (6.7) | 3 (1.4) |
| Asthenia | 36 (17.3) | 1 (0.5) | 34 (16.3) | 5 (2.4) |
| Peripheral edema | 35 (16.8) | 0 | 24 (11.5) | 2 (1.0) |
| Decreased appetite | 34 (16.3) | 2 (1.0) | 11 (5.3) | 0 |
| Peripheral sensory neuropathy | 33 (15.9) | 0 | 38 (18.3) | 1 (0.5) |
| Back pain | 33 (15.9) | 2 (1.0) | 39 (18.8) | 2 (1.0) |
| Arthralgia | 32 (15.4) | 2 (1.0) | 25 (12.0) | 1 (0.5) |
| Pyrexia | 32 (15.4) | 0 | 32 (15.4) | 2 (1.0) |
| Dyspnea | 28 (13.5) | 1 (0.5) | 41 (19.7) | 1 (0.5) |
| Insomnia | 23 (11.1) | 2 (1.0) | 52 (25.0) | 6 (2.9) |
| CAR-T-associated adverse event — no./total no.¶ | | | | |
| Cytokine release syndrome | 134/176 (76.1) | 2/176 (1.1) | — | — |
| Neurotoxicity | 36/176 (20.5) | 5/176 (2.8) | — | — |
| Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome and associated symptoms | 8/176 (4.5) | 1/176 (0.1) | — | — |
| Other | 30/176 (17.0) | 4/176 (2.3) | — | — |
| Movement or neurocognitive | 1/176 (0.6) | 0 | — | — |

* Listed are adverse events that occurred in at least 15% of the patients in either group and were considered by the investigator to be related to a trial treatment or occurred after the initiation of treatment (apheresis in the cilta-cel group and day 1 in the standard-care group) up to 30 days after the last dose of a trial treatment, before the initiation of subsequent therapy, or within 112 days after the cilta-cel infusion (cilta-cel group only). CAR-T denotes chimeric antigen receptor T-cell, and Covid-19 coronavirus disease 2019.

† Upper respiratory tract infections included preferred terms nasopharyngitis, sinusitis, rhinitis, tonsillitis, pharyngitis, laryngitis, and pharyngotonsillitis.

‡ Covid-19 includes preferred terms Covid-19 pneumonia and asymptomatic Covid-19. In addition to 6 (cilta-cel) and 12 (standard-care) grade 3 or 4 events, grade 5 events occurred in 7 patients and 1 patient, respectively (Table S7).

§ Lower respiratory tract infections included pneumonia and bronchitis.

¶ CAR-T-associated adverse events were evaluated in the 176 patients who received cilta-cel in the as-treated population.

|| There were no fatal neurotoxic events. One case of grade 3 syncope was reported as a symptom of grade 2 immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome. Included in the category of "other" CAR-T-associated events were those that were not classified as immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome or its associated symptoms. Other neurotoxic events included (but were not limited to) movement and neurocognitive adverse events, cranial nerve palsy, and peripheral neuropathy.

Bei beiden Therapie-Armen stand die hämatologische Toxizität im Vordergrund.

Nach Cilta-Cel trat ein Cytokine-Release-Syndrom aller Schweregrade bei 76,1% der Pat. auf. Neurotoxizität trat bei 20,5% der Pat., ein ICANS bei 4,5%.

Hypogammaglobulinämie wurde bei 42,3% der Pat. im Cilta-Cel-Arm dokumentiert, bei 7,2% im Schweregrad ≥ 3 .

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist umfangreich, hat aber substanzielle Mängel:

- Es wird eine Subgruppenbildung auf dem Boden der Eignung der Pat. für die Therapie im Kontrollarm vorgeschlagen. Das ist an dieser Stelle wenig hilfreich, sogar kurios, und trifft auf alle

randomisierten Studien zu. Klinische Kontraindikationen gegen die beiden verwendeten Kombinationen sind selten.

- Einige konkrete Kritikpunkte im IQWiG-Bericht sind inhaltlich nicht nachvollziehbar. Beispiele sind:
 - o Lückenhafte Angaben zur Vortherapie: Die Studie hatte strenge Ein- und Ausschlusskriterien vorgegeben. Diese umfassten sowohl Organfunktionsparameter als auch Vorerkrankungen. Durch die Auswahl von 2 Regimen konnte auch auf akzeptierte Komorbiditäten eingegangen werden, z.B. Vermeidung von PVD bei Polyneuropathie.
 - o Nicht-Berücksichtigung besser geeigneter Therapien durch die Prüfbüros: Hier wird die verantwortungsbewusste Arbeit der Prüfarzte und die ethische Grundlage von klinischen Prüfungen in Frage gestellt. Grundlage des Einschlusses eines Patienten in eine randomisierte Studie ist die ärztliche Einschätzung, dass in allen Studienarmen ein ähnlicher Benefit für die Patienten zu erwarten ist. Vorschläge wie die Verwendung von Elotuzumab / Pomalidolid / Dexamethason sind mit den Zulassungsindikation nicht vereinbar.
 - o Unzureichende Daten zur Indikation einer Brückentherapie: Gemäß Einschlusskriterien musste eine Progression nach IMWG-Kriterien unter einer laufenden Therapie oder spätestens 6 Monate nach Ende der Therapie vorliegen. Durch diese Fokussierung auf Progression unter oder relativ kurz nach Ende einer Therapie ergibt sich der grundsätzliche Bedarf für eine Brückentherapie. Dies hat die EMA zum Schutz der Patienten vor einer Unterbehandlung während der Wartezeit auf die CAR-T-Therapie in die Fachinformation aufnehmen lassen.
- Im Vorschlag zum Zusatznutzen leidet der Bericht unter dem Fehlen einer validierten Methodik zur Abwägung von Nutzen gegen Schaden.

Der Bericht hinterlässt den Eindruck von Wissenslücken bei Indikationsstellung und Durchführung der CAR-T-Zelltherapie, auch im Rahmen klinischer Studien. Die zur Verfügung stehende ärztliche Expertise scheint nur unzureichend genutzt worden zu sein.

5. Kombinationstherapie

Cilta-Cel wird regelhaft nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

6. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische 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 Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Cilta-Cel anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale für hämatologische Neoplasien (ESMO-MCBS-H). Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor.

| | | |
|----------------|-----------|---|
| ESMO-MCBS v1.1 | Cilta-Cel | 4 |
|----------------|-----------|---|

7. Diskussion

Ciltacabtagen Autoleucel war das zweite CAR-T-Zellprodukt, das für die Therapie von Pat. mit Multiplem Myelom zugelassen wurde. Das erste Verfahren zu Cilta-Cel im Rahmen der frühen Nutzenbewertung basierte auf den Daten von CARTITUDE-1, einer einarmigen Phase I/II-Studie [11]. Jetzt erfolgt die

Nutzenbewertung auf der Basis von CARTITUDE-4. Zu diskutieren in der frühen Nutzenbewertung von Ciltacabtagen Autoleucel sind vor allem:

Wirksamkeit

Die Daten von CARTITUDE-4 bestätigen die Daten von CARTITUDE-1 in beeindruckendem Maße. Die Rate von Pat. mit kompletter Remission liegt bei etwa 80%, eine Rate von MRD-negativen Pat. bei 62%. Die Remissionen sind nachhaltig. In der Gesamtüberlebenszeit ist die Therapie mit Cilta-Cel dem Vergleichsarm mit einem Pomalidomid-haltigen Regime hoch signifikant überlegen.

Nebenwirkungen

Die bisherigen Verfahren zu neuen CAR-T-Zellen habe auf Rate und Schwere immunvermittelter Nebenwirkungen einschl. CRS und ICANS fokussiert. Leitlinien und elektronische Instrumente haben die Sensibilität für die Früherkennung der kritischen Nebenwirkungen geschärft, gleichzeitig wurden Risiko-adaptierte Algorithmen für Überwachung und therapeutische Interventionen publiziert.

Im Dossier des pU fehlt eine detaillierte Darstellung von Pat. mit Hypogammaglobulinämie und längerfristigem Bedarf an Immunglobulin-Substitution.

Übergeordnet und nicht auf spezifisch auf Cilta-Cel und auch nicht spezifisch auf das Multiple Myelom bezogen können Sekundärmalignome nach einer Therapie mit CAR-T-Zellen auftreten, in einer Häufigkeit von ca. 6% nach 2 Jahren bei allen Indikationen [12]. Welchen Anteil die CAR-T-Zell-Therapie in der Pathogenese von Sekundärmalignomen spielt, insbesondere in Anbetracht der häufig substanziellen Vorbehandlungen mit Zytostatika und/oder Bestrahlung, ist aktuell nicht klar zu beantworten. Nach aktuellem Wissenstand ist das Sekundärmalignom-Risiko jedoch im Vergleich zu anderen Therapieoptionen (etwa der autologen SZT) nicht erhöht.

Bericht des IQWiG

Im HTA Bericht des IQWiG wird eine Gesamtbewertung ‚Zusatznutzen nicht belegt‘ vorgeschlagen. Der Vorschlag resultiert aus der gedachten Formel:

Erhebliche Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit – schwere Nebenwirkungen = Zusatznutzen nicht belegt.

Eine validierte Methodik für einen solchen Ansatz fehlt. Zugegebenermaßen sind die Herausforderungen hoch. Abzuwägen ist die kurzfristig hohe Nebenwirkungsrate einer einmaligen Therapie mit Cilta-Cel mit anschließender, therapiefreier Zeit gegenüber den langfristigen, potenziell mehrjährigen und kumulativen Nebenwirkungen unter konventioneller Therapie im Kontrollarm mit Pomalidomid.

Heilung

Die langjährige MRD-Negativität bei Pat. nach Therapie mit Cilta-Cel nährt die Hoffnung, dass eine noch nicht quantifizierbare Gruppe von Pat. langfristig therapiefrei und vielleicht geheilt ist. Zum jetzigen Zeitpunkt werden Pat. nicht in diesem Sinne aufgeklärt, sondern zunächst weiterhin als Pat. mit einer chronischen Krebserkrankung betreut.

Cilta-Cel ist zu einem neuen Standard bei Pat. mit Lenalidomid-refraktärem MM nach Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und in der Regel auch nach Therapie mit einem Anti-CD38-Antikörper geworden.

8. Literatur

1. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S et al.: Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J* 25:e599, 2017. [DOI:10.1038/bcj.2017.78](https://doi.org/10.1038/bcj.2017.78)
2. Terpos E, Dimopoulos MA, Moulopoulos LA: The role of imaging in the treatment of patients with multiple myeloma in 2016. *Am Soc Clin Oncol Educ* 35:e407-417, 2016. [DOI:10.14694/EDBK_159074](https://doi.org/10.14694/EDBK_159074)
3. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S et al.: Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol* 33:657-664, 2015. [DOI:10.1200/JCO.2014.57.9961](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9961)
4. Kortüm M et al.: Multiples Myelom, Onkopedia 2024, Publikation 10/2024
5. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
6. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K et al.: Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 389:335-347, 2023. [DOI:10.1056/NEJMoa2303379](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303379).
7. Mateos MV, San-Miguel J, Dhakal B et al.: Overall Survival (OS) With Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-cel) Versus Standard of Care (SoC) in Lenalidomide (Len)-Refractory Multiple Myeloma (MM): Phase 3 CARTITUDE-4 Study Update. 21st International Myeloma Society Annual Meeting, Abstract OA-65, 2024. [IMW2024-supplement.indd \(myelomasociety.org\)](https://www.myelomasociety.org/IMW2024-supplement.indd)
8. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al.: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:601-812, 2021. [DOI:10.1016/S1470-2045\(21\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5)
9. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 6: 781-794, 2019. [DOI:10.1016/s1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30152-4)
10. Mina R, Mylin AK, Yokoyama H 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 trial. *Lancet Haematol* 12:e45-e56, 2025. DOI: [10.1016/S2352-3026\(24\)00320-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00320-X)
11. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ et al.: 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: 314-324, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00933-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00933-8)
12. Tix, T. et al. Second Primary Malignancies after CAR T-Cell Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis of 5,517 Lymphoma and Myeloma Patients. *Clin. Cancer Res* 30:4690–4700, 2024. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-24-1798](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-1798)

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. Stefan Knop (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Martin Kortüm ((Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik

und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Marc Raab (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Prof. Dr. Ralph Wäsch (Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Klinik I, Hämatologie/Onkologie, Freiburg), Prof. Dr. Dr. h.c. Christof Scheid (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln) und Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.