



CARTA DE APROVAÇÃO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA

CARVYKTI® (ciltacabtageno autoleucel)

1. CONTEXTO

O mieloma múltiplo é um distúrbio maligno das células plasmáticas (ou plasmócitos) caracterizado pela proliferação descontrolada e progressiva dessas células. Os plasmócitos são células originadas de linfócitos B, que, quando ativados, passam a produzir anticorpos. Em indivíduos saudáveis, as células plasmáticas correspondem a 2%-3% das células presentes na medula óssea, no entanto, em pacientes com mieloma múltiplo, essa porcentagem é de, pelo menos, 10%. A proliferação das células de mieloma causa o deslocamento da medula óssea normal, levando a uma disfunção do tecido hematopoiético e destruição da arquitetura normal da medula óssea.

O crescimento excessivo das células plasmáticas na medula óssea ocasiona uma redução da produção dos demais tipos celulares do sangue. A diminuição dos níveis de eritrócitos, plaquetas e leucócitos causa, respectivamente, anemia, trombocitopenia (sangramento, hematoma) e vulnerabilidade a infecções. Além disso, as células do mieloma produzem substâncias que promovem a dissolução do osso, ocasionando lesões ósseas por todo o corpo e aumentando os níveis de cálcio na circulação. Também vale destacar que essas células neoplásicas liberam imunoglobulinas de um só tipo (monoclonais), chamadas de proteína M ou paraproteína, que podem se acumular nas estruturas renais, provocando danos e até mesmo falência dos rins.

O mieloma múltiplo é uma doença heterogênea e geneticamente complexa, com uma evolução que varia dependendo de fatores relacionados à doença e ao paciente. Normalmente, uma fase crônica que dura vários anos é seguida por uma fase terminal agressiva. A coexistência de subclones tumorais diferentes que exibem sensibilidades distintas aos medicamentos contribui para a progressão da doença e para o desenvolvimento de resistência aos tratamentos. O mieloma múltiplo é fatal e incurável, uma vez que todos os pacientes eventualmente apresentam recidiva após o tratamento.

EPIDEMIOLOGIA DO MIELOMA MÚLTIPLO

Mieloma múltiplo corresponde a 1% de todos os cânceres e a aproximadamente 10% de todas as malignidades hematológicas ⁽¹⁾. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), que estimou a incidência e mortalidade de mieloma múltiplo em diversos países, é esperado que o Brasil tenha uma incidência da doença de 9.925 casos em 2040, sendo 5.218 casos em pessoas com 70 anos ou mais (Tabela 1).

Tabela 1: Projeção de Incidência e Mortalidade de Mieloma Múltiplo de 2020 a 2040 em diversos países (idade: +70 anos).

	INCIDÊNCIA			MORTALIDADE		
	Número absoluto (2020)	Número absoluto (2040)	Aumento (%)	Número absoluto (2020)	Número absoluto (2040)	Aumento (%)
Brasil	2.294	5.218	+127,5%	2.049	4.702	+129,5%
Estados Unidos	16.401	28.201	+71,9%	9.131	16.524	+81,0%
Europa	28.041	41.383	+47,6%	22.483	33.687	+49,8%
Canadá	1.804	3.340	+85,1%	1.305	2.578	+97,5%
Austrália	1.414	2.496	+76,5%	840	1.559	+85,6%
Mundo	79.460	159.348	+100,5%	62463	126.370	+102,3%

Estima-se que o mieloma múltiplo representou 0,91% de todos os novos casos de câncer em todo o mundo no ano de 2020. A incidência e prevalência de mieloma múltiplo aumentam progressivamente com a idade, como pode ser observado na Tabela 1, e há evidência de que a incidência desta malignidade hematológica está aumentando em países desenvolvidos, em linha com o envelhecimento da população. Quando contempladas todas as idades, o número de novos casos diagnosticados (incidência) de mieloma múltiplo em 2020 foi estimado em 5.655 no Brasil; 32.119 nos Estados Unidos da América (EUA); 50.918 na Europa e 176.404 em todo o mundo. Nos EUA, a incidência anual é de 4,3 por 100.000 ⁽²⁾, com prevalência mundial em 5 anos estimada em 230.000 pacientes ⁽³⁾.

No Brasil, os dados epidemiológicos são escassos; um estudo no interior de São Paulo identificou incidência de Mieloma Múltiplo de 0,7/100.000 habitantes em 6 meses, e prevalência de 5,7/100.00 habitantes ⁽⁴⁾. A incidência estimada de mieloma múltiplo no Brasil em 2020 foi de 2,7 pessoas a cada 100.000 habitantes. A prevalência do mieloma múltiplo em território nacional em 5 anos foi de 13.568 pessoas, ou seja, 9,5% por 100.000 habitantes (Tabela 2). Os dados de incidência no ano de 2020 e prevalência no mundo todo foram de 2,3 pessoas e 5,8 pessoas em cada 100.000 pessoas, respectivamente. Esses dados corroboram

para classificar o mieloma múltiplo como doença rara que, segundo a definição da OMS e da RDC nº. 505/2021, é aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos.

Tabela 2: Incidência e Prevalência de Mieloma Múltiplo no mundo e Brasil por faixa etária, 2020.

	BRASIL				MUNDO			
	Incidência		Prevalência**		Incidência		Prevalência**	
	Número absoluto	Valor por 100 mil habitantes	Número absoluto	Valor por 100 mil habitantes	Número absoluto	Valor por 100 mil habitantes	Número absoluto	Valor por 100 mil habitantes
0 a 69 anos	3.361	1,7	8.587	4,3	96.944	1,3	259.766	3,5
70+	2.294	17,7	4.981	38,4	79.460	17,4	190.813	41,7
Todas as idades	5.655	2,7	13.568	9,5	176.404	2,3	450.579	5,8

** Período de tempo de 5 anos

Na Europa, a sobrevivência relativa de cinco anos para os pacientes mostrou diminuir com a idade, sendo 55% entre 60 e 69 anos, 40% entre 70 e 79 anos e 25% entre os maiores de 80 anos. A taxa estimada de sobrevivência de 5 anos para pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo nos EUA é de 49%, enquanto a sobrevivência de 5 anos nos EUA para pacientes com mieloma múltiplo com idade igual ou superior a 65 anos é de 39,5%. O mieloma múltiplo é incurável e caminha progressivamente para a limitação e morte do paciente, com taxas altas elevadas de óbito em um período de 5 anos. Apenas o tratamento medicamentoso é capaz de paralisar temporariamente o avanço da doença.

TRATAMENTO PADRÃO

As opções de tratamento para mieloma múltiplo melhoraram substancialmente ao longo do tempo e variam de acordo com a agressividade da doença, fatores prognósticos subjacentes, condição física do paciente e comorbidades existentes. Até o ano 2000, os tratamentos padrão para mieloma múltiplo eram regimes à base de melfalano ou doxorubicina com corticosteroides. Desde então, a introdução de inibidores de proteassoma (bortezomibe, carfilzomibe e ixazomibe), inibidores de histona deacetilase (panobinostat), agentes imunomoduladores (talidomida, lenalidomida e pomalidomida) e anticorpos monoclonais (daratumumabe [anti-CD38] e elotuzumabe [anti-CS1/SLAMF7]) forneceram vários caminhos terapêuticos para pacientes com mieloma múltiplo.

Tabela 3. Comparação de eficácia de terapias para o tratamento de mieloma múltiplo recidivante ou refratário intensamente pré-tratado.

TRATAMENTOS APROVADOS				
Esquema	ORR	PFS mediana	DOR mediana	Nome e referência do estudo
Pomalidomida/ dexametasona ^a (n=302)	31%	4,0 meses	7 meses	Estudo MM-003; San Miguel 2013
Carfilzomibe ^a (n=157)	19,1%	3,7 meses	7,2 meses	FOCUS; Hajek 2017
Daratumumabe (n=106)	29,2%	3,7 meses	7,4 meses	SIRIUS; Lonial 2016
Selinexor/ dexametasona (n=122)	26,2%	3,7 meses	4,4 meses	STORM; Chari 2019
Belantamabe mafoditin (n=97)	31%	2,9 meses	11,0 meses	DREAMM-2; Lonial 2020
TRATAMENTOS COM APROVAÇÃO PENDENTE				
Idecabtagene vicleucel (n=128) (bb2121)	73,4%	8,6 ^b meses	10,6 ^b meses	KarMMA; Munshi 2020

DOR = duração da resposta; ORR = índice de resposta global; PFS = sobrevida livre de progressão

^a Dados apresentados do braço de interesse para estudo randomizado

^b 150x10⁶ a 450x 10⁶ células T CAR+

2. SUMÁRIO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO

2.1 Nome, composição e apresentações comerciais registradas

Nome do Produto: CARVYKTI®

Componentes ativos:

- Vetor lentiviral de terceira geração derivada do HIV-1, pseudotipado com a glicoproteína do vírus da estomatite vesicular (VSV-G), incompetente e autoinativante para replicação.
- Ciltacabtageno autoleucel (células transduzidas)

Excipientes: Cryostor® CS5; DMSO

Apresentação registrada: Suspensão para infusão de no máximo 1 x 10⁸ células T CAR-positivas viáveis, em bolsa (EVA - etileno-acetato de vinila) de infusão individual de 30 mL ou 70 mL.

2.2 Informações gerais do produto

CARVYKTI® (Ciltacabtageno autoleucel ou cilta-cel) é um medicamento especial, classificado na categoria regulatória de produto de terapia avançada, do tipo terapia gênica *ex vivo*. Este produto é uma imunoterapia autóloga de células T geneticamente modificadas direcionada ao antígeno de maturação de células B (BCMA, na sigla em inglês), sendo preparado a partir das células mononucleares do sangue periférico do paciente, que são obtidas através

de procedimento padrão de leucaférese. As células mononucleares são enriquecidas com células T e geneticamente modificadas *ex vivo* por transdução com um vetor lentiviral, incompetente para replicação, para expressar um receptor quimérico de antígeno (CAR, na sigla em inglês) contendo um domínio direcionado ao anti-BCMA, que consiste em dois anticorpos de domínio único ligados ao domínio coestimulador 4-1BB e aos domínios de sinalização CD3-zeta. Essas células CAR T tem a capacidade de identificar e matar as células que expressam o receptor BCMA, que estão presentes nas células do mieloma.

a) Indicação terapêutica

CARVYKTI® é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que receberam anteriormente um inibidor do proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo anti-CD38.

b) Via de Administração e posologia

CARVYKTI® é administrado por meio de uma infusão intravenosa única. A dose alvo proposta é $0,75 \times 10^6$ células T CAR-positivas viáveis, por quilograma de massa corporal (o intervalo de dose proposto é $0,5 - 1,0 \times 10^6$ células T CAR-positivas viáveis/kg). A dose máxima proposta é 1×10^8 células T CAR-positivas viáveis. O produto será entregue em bolsa de infusão individual de 30 mL ou 70 mL, na forma farmacêutica suspensão para infusão e somente para uso adulto.

c) Regime de linfodepleção e medicação prévia

A linfodepleção deve ser realizada anteriormente à infusão de CARVYKTI®, por meio de agentes quimioterápicos, com o objetivo de levar a uma linfopenia, ou seja, uma redução das células T, células B e células NK. Essa linfopenia auxilia na ação da terapia com células CAR-T, pois reduz a carga tumoral, modifica o microambiente do tumor e promove supressão do sistema imune do paciente (diminuindo a imunogenicidade das células CAR-T e aumentando a sua persistência).

Esse regime consiste na administração de 300 mg/m^2 de ciclofosfamida por via intravenosa diariamente e 30 mg/m^2 de fludarabina por via intravenosa diariamente por 3 dias. As infusões de CARVYKTI® devem ser administradas de 5 a 7 dias após o início do regime de depleção linfocitária. Os principais eventos adversos da linfodepleção são neutropenia, anemia, trombocitopenia e maior risco de infecções.

Alguns medicamentos também devem ser administrados de 30 a 60 minutos antes da infusão: antipirético (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofeno oral ou intravenoso e anti-histamínico (25 a 50 mg de difenidramina oral ou intravenosa, ou equivalente). Deve-se evitar o uso de corticosteroides sistêmicos profiláticos, uma vez que eles podem interferir na atividade de CARVYKTI®.

d) Cuidados Especiais

- A infusão de CARVYKTI® deve ser adiada se o paciente apresentar infecção ativa clinicamente significativa e/ou toxicidades não hematológicas de grau ≥ 3 do condicionamento com ciclofosfamida e fludarabina, exceto para náusea, vômito, diarreia ou constipação de Grau 3. A infusão de CARVYKTI® deve ser adiada até que esses eventos sejam solucionados para Grau ≤ 1 .
- A administração de CARVYKTI® deve ocorrer em uma unidade de cuidados de saúde certificada.
- Antes da infusão, e, durante o período de recuperação, tocilizumabe e equipamento de emergência devem estar disponíveis para uso.
- Deve ser confirmada a identidade do paciente com os identificadores do paciente na bolsa de infusão. Não se deve realizar a infusão de CARVYKTI® se a informação no rótulo específico ao paciente não for a mesma do paciente em questão.
- Uma vez descongelado, todo o conteúdo da bolsa de CARVYKTI® deve ser administrado através de infusão intravenosa dentro de 2,5 horas do descongelamento, usando conjuntos de infusão contendo filtro em linha.
- Não deve ser utilizado filtro de depleção leucocitária.
- Deve-se misturar gentilmente o conteúdo da bolsa durante a infusão de CARVYKTI® para dispersar os agrupamentos de células.
- Após todo o conteúdo da bolsa do produto ser aplicado, deve-se lavar a linha de administração, incluindo o filtro em linha, com solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) (solução salina normal) para garantir que todo o produto seja administrado.

O CARVYKTI® contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas. Precauções universais e diretrizes locais devem ser seguidas para o manuseio e descarte do

medicamento não usado ou todos os materiais que entraram em contato com o CARVYKTI® (dejetos sólido e líquido) para evitar uma possível transmissão de doenças infecciosas.

e) Monitoramento de segurança pós-infusão

O paciente deverá ser monitorado diariamente por 14 dias após a infusão de CARVYKTI® em uma unidade de cuidados de saúde certificada e, então, periodicamente por outras duas semanas após a infusão de CARVYKTI® para sinais e sintomas de síndrome de liberação de citocinas (SLC), eventos neurológicos e outras toxicidades. Após a alta, o paciente deve ser monitorado periodicamente por mais 14 dias e permanecer nas proximidades de 1 hora de distância da unidade de saúde certificada durante este período.

Obs.: Para mais detalhes sobre as condições, as precauções de uso e os cuidados com as populações especiais, vide a Bula atualizada do Produto, no Portal da Anvisa.

3. DADOS DE TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

3.1. Componentes ativos

VETOR VIRAL

O vetor lentiviral LCAR2SIN_KAN é considerado o componente ativo do produto, desenhado com base no vírus HIV-1, por meio de sistema de produção de 3ª geração (1 plasmídeo de transferência e 3 plasmídeos auxiliares), que codifica o receptor quimérico de antígeno (CAR) direcionado ao antígeno de maturação de células B (BCMA) que será expresso nas células T. O receptor de antígeno quimérico (CAR) consiste no peptídeo de sinal CD8 α humano, domínios de ligação BCMA (VHH1 e VHH2), dobradiça CD8 α + transmembrana (domínio TM), domínio citoplasmático CD137 humano (4-1BB) e domínio citoplasmático CD3 ζ humano. A expressão de LCAR2SIN_KAN é acionada/controlada por um promotor hEF1 α humano. Um sistema de empacotamento de 3ª geração é usado, incluindo um Rous Sarcoma Virus (RSV)/5'LTR truncado quimérico e um 3'LTR-SIN de autoinativação (Δ U3).

Foi fornecido um nível suficiente de detalhes sobre o processo de fabricação e etapas de purificação, sendo o vetor envasado em frascos para congelamento. Em geral, o processo de fabricação do vetor é descrito adequadamente, em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF).

Os testes realizados para o controle de sua qualidade incluem: avaliação de suas características gerais (aparência); segurança (agentes adventícios, micoplasma, lentivírus competente de replicação, endotoxina, esterilidade); potência; identidade; teor; pH e pureza/impureza.

As impurezas relacionadas ao produto podem incluir lentivírus competente para replicação (RCL) e adenovírus (AD) Tipo 5 E1A / E1B. As impurezas relacionadas ao processo podem incluir proteínas residuais da célula hospedeira, benzonase residual, DNA plasmídico residual e DNA celular residual. Para detecção de RCL, o ensaio inclui a exposição de uma linha celular permissiva ao produto final da preparação do vetor viral e amplificação e detecção de RCL por transcriptase reversa aprimorada por produto (PERT). O teste é realizado na liberação e todos os lotes de LV devem atender aos critérios de aceitação de “não detectado” para a presença de RCL. Além disso, RCL é um atributo crítico de qualidade na fabricação do lentivírus.

A segurança do lentivírus LCAR2SIN_KAN com relação a agentes adventícios é garantida por meio do projeto e controle do processo de fabricação. Os contaminantes potenciais, como biocarga (microrganismos), vírus adventícios, endotoxina, exotoxina (pirogênio não endotoxina) e micoplasma são testados e monitorados por controles em processo e / ou testes de liberação com critérios de aceitação. As especificações e descrições dos procedimentos analíticos usados no programa de monitoramento da estabilidade são fornecidas na documentação correspondente e foram julgadas adequadas. A temperatura real na área de armazenamento é continuamente monitorada e registrada durante o estudo. A condição de armazenamento recomendada para o lentivírus comercial é ≤ -60 °C. Uma vida útil de 12 meses foi atribuída para o lentivírus quando armazenado na condição de armazenamento recomendada de $< \text{ou} = -60$ °C.

As especificações de liberação do vetor abrangem testes de segurança, potência, identidade, integridade genômica, quantidade, características e pureza e estão de acordo com as expectativas da Farmacopeia Europeia (Ph. Eur. 5.14). Validação dos procedimentos analíticos não compendiais estão de acordo com ICH Q2(R1). Para procedimentos analíticos realizados em locais diferentes, a convalidação foi realizada e a equivalência analisada. Foram estabelecidos e demonstrados controles de processos (IPCs) para aceitação e controle das etapas críticas do processo de fabricação.

Foram levantados pontos críticos pela Anvisa relacionados aos processos de fabricação e controle do vetor viral, referentes a caracterização do lentivírus, testes no banco mestre, a alteração no processo produtivo de cultura aderente para suspensão, com alterações de matérias-primas e células produtoras. As mudanças iniciais implementadas nos plasmídeos foram projetadas para aumentar a segurança do vetor. Durante o desenvolvimento clínico, o gene de resistência a antibióticos dos plasmídeos foi alterado para melhorar ainda mais a segurança do paciente. Vários estudos foram realizados para apoiar a comparabilidade das diversas alterações no processo de produção do lentivírus. A empresa forneceu mais dados e análises estatísticas para apoiar a avaliação favorável de comparabilidade demonstrando não haver impacto significativo na segurança e eficácia do produto final CAR-T. Outro ponto de discussão e implementação de informações adicionais foi a avaliação do impacto de possíveis transcrições parciais de gag e o uso de benzonase. A empresa demonstrou o sistema de segurança de autoinativação e mitigação de riscos e os resultados corroboram para o processo seguro.

Estudos de estabilidade de longo prazo estão em andamento em vários lotes, incluindo aqueles fabricados usando o processo comercial e lotes de suporte fabricados pelo processo de fabricação do produto investigacional clínico, considerado representante do processo comercial. O solicitante do registro comprometeu-se a fornecer dados de estabilidade (atendendo aos critérios de aceitação para apoiar ainda mais o prazo de validade atribuído). Um programa de estabilidade pós-aprovação foi submetido e considerado adequado.

CÉLULAS TRANSDUZIDAS

O processo de fabricação do produto acabado, ciltacabtagene autoleucel é um processo contínuo. Primeiro, células mononucleares de sangue periférico autólogas frescas (PBMCs) são coletadas por aférese e criopreservadas. As células criopreservadas são enviados para o local de fabricação pela Janssen Pharmaceuticals (EUA). Inicia-se com a aceitação e descongelamento do material de aférese e a etapa de enriquecimento de células T. As células T enriquecidas são ativadas, transduzidas com vetor lentiviral e expandidas. Ao final do processo de cultura, as células são coletadas, lavadas e criopreservadas. A fabricação e o controle foram suficientemente descritos e esquematizados com todas as operações de fabricação, bem como definição dos parâmetros de controle em processo, incluindo critérios de aceitação e faixas aceitáveis determinadas baseadas nas especificações dos ensaios clínicos realizados.

Material de partida (aférese)

O material biológico do paciente é coletado em centros de aférese avaliados pelo requerente de acordo com os requisitos definidos pela empresa no processo de qualificação. No Brasil, estes centros devem ter licenciamento sanitário vigente e cumprir minimamente os requisitos da RDC 508/2021, Boas Práticas em Células para fins terapêuticos e pesquisa clínica, incluindo os testes laboratoriais para agentes infecciosos transmissíveis por sangue. Dados que suportem a qualidade da criopreservação foram definidos e validados, com definição de atributos pós-descongelamento, como contagem de células, viabilidade e fenótipo celular. Para dar suporte à estratégia estabelecida de controle de material de partida de aférese, informações foram compiladas em vários lotes de aférese de pacientes criopreservados em vários locais, medida pelos atributos de desempenho do processo (PPAs), demonstrando robustez de obtenção de material de partida. Uma vez que os pacientes HIV-positivos são permitidos para o tratamento com CARVYKTI®, o risco de recombinação e trans-complementação e, portanto, a reativação do LV em células T derivadas desses pacientes tem sido discutida. Apesar do fato que o risco não pode ser definitivamente excluído, existem várias medidas em vigor para minimizar o risco, incluindo o construto do LV e o teste do produto acabado para lentivírus competentes para replicação (RCL), devendo aprimorar as atividades adicionais de farmacovigilância em gestão de riscos com pacientes com teste positivo para HIV, HBV e HCV ativo. A Anvisa solicitou a inclusão da testagem também para HTLV, bem como o monitoramento adicional do paciente positivo.

Matérias-primas compendiais e não compendiais

O requerente forneceu uma visão geral tabulada para todos os materiais compendiais e não compendiais, incluindo consumíveis em contato com o produto. Para os materiais não compendiais, critérios de aceitação e testes de qualificação são executados além dos testes realizados pelo fornecedor de acordo com certificados de análise. Referência às respectivas monografias (USP, JP e Ph. Eur.) foi fornecida para as matérias-primas compendiais. Os fabricantes da matérias-primas e consumíveis que entram em contato com o produto foram especificados.

Processo de validação

Para validação de processo de escala comercial os lotes foram fabricados usando vários materiais de partida e de vetores virais, avaliando os limites de aceitação nas principais etapas

críticas: descongelamento do material de aférese, enriquecimento de células T, ativação de células T, transdução e expansão de células T, etapa de colheita, lavagem e a formulação final, envase e criopreservação. Os resultados que não estavam em conformidade com as especificações de liberação foram devidamente analisados e justificados por meio de processos de ações corretivas. Sistemas informatizados e em papel foram implementados e validados para controlar, revisar, rastrear e registrar os pacientes, demonstrando a capacidade de garantir o rastreamento bidirecional de células contidas no CARVYKTI® de acordo com as disposições contidas nas RDC 508/2021 referentes as Boas Práticas de Células e as Diretrizes internacionais aplicadas aos produtos de terapia avançadas.

Desenvolvimento do processo de fabricação

O histórico de fabricação, resumos tabulares de mudanças de processo introduzidas durante o desenvolvimento foram fornecidos juntamente com as razões para as mudanças. A produção comercial será ser realizada na Janssen Pharmaceuticals (EUA).

Um dos pontos discutidos pela Anvisa e empresa foi sobre os lotes comerciais fabricados via cultura em suspensão e os lotes clínicos testados utilizando cultura aderente, e considerando o grande número de diferenças entre ambos os processos, principalmente em relação ao uso de diferentes matérias primas (meios, tampões, *beads etc.*). A empresa apresentou determinados resultados clínicos, não apenas de desempenho em processo, que demonstram nível de comparabilidade clínica entre os lotes aderentes x lotes em suspensão. Embora os dados apresentados pareçam sugerir grau de comparabilidade torna-se importante basear o processo em confirmação clínica a longo prazo que será monitorada posteriormente, bem como em estudos clínicos em andamento.

Caracterização

Os lotes finais fabricados pelo processo de fabricação comercial foram analisados paracomposição de linfócitos, fenótipo de células T e função efetora *in vitro*. A presença potencial de impurezas de nitrosaminas foi avaliada considerando as matérias-primas e excipientes utilizados, bem como a capacidade de depuração do processo de fabricação. Com base no risco avaliação fornecida, conclui-se uma baixa probabilidade de presença de impurezas de nitrosaminas.

3.2. Produto acabado

O produto acabado criopreservado contém células CAR-T autólogas, expandidas *ex vivo*, em meio estéril de criopreservação - CryoStor 5 (CS5 - 5% DMSO), que possibilita estabilidade ao produto durante o armazenamento a temperaturas menores ou iguais que -120 °C, na fase de vapor líquido de nitrogênio (vpLN₂), assim como possibilita a estabilidade do produto durante seu descongelamento e uso à temperatura ambiente para administração. A apresentação comercial do produto inclui um volume de 70 mL em uma bolsa de congelamento CS250 ou um volume de 30 mL em uma bolsa de congelamento CS50.

CryoStor CS5 (BioLife Solutions) é o único excipiente usado no produto acabado. CS5 é uma formulação proprietária desenvolvida pela BioLife Solutions Inc. como uma solução de criopreservação para células vivas. A Janssen colaborou estreitamente com a BioLife para garantir que os controles apropriados sejam implementados para apoiar o uso do Cryostor CS5 como excipiente em CARVYKTI®. Essa avaliação incluiu uma auditoria técnica e de qualidade na BioLife e uma avaliação técnica detalhada do processo de fabricação do CS5, incluindo matérias-primas, operações unitárias, controles de processo e testes. Para mitigar ainda mais os riscos, foram estabelecidas atividades e controles adicionais de qualificação do fornecedor. Uma avaliação dos controles e riscos relacionados com a origem dos materiais dos componentes individuais de CS5 incluíram a confirmação de que materiais de grau compendial adequado foram selecionados. Além disso, uma avaliação de segurança do CS5 para o uso como excipiente foi realizada baseada em: 1) banco de dados de ingredientes inativos da FDA, 2) uso em produtos atualmente aprovados e comercializados e 3) avaliação toxicológica da exposição de paciente ao nível dos componentes individuais da formulação de CS5, com base na dosagem e administração pretendida para CARVYKTI®. Os atributos de CryoStor CS5 são confirmados no recebimento e incluem identidade, pureza, esterilidade, micoplasma e material particulado. Em preparação comercial, a adequação do CS5 foi avaliada em vários lotes. A condição de armazenamento e o prazo de validade do CS5 estão alinhados com as recomendações do fornecedor e outros controles baseados em análises técnicas. As especificações da grande maioria dos componentes seguem farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, como a Americana (USP), a Europeia (Ph. Eur.) e a Japonesa (JP). Além disso, em conjunto com o certificado de análise do fornecedor (COA), o teste de liberação inclui esterilidade, endotoxina e micoplasma, o que garante o controle microbiano para a segurança do paciente, bem como cor e aparência, pH, identidade, osmolalidade, teor de DMSO, gravidade específica e material particulado (subvisível).

Os testes para liberação do produto criopreservado são os seguintes: aparência, aparência da embalagem primária, esterilidade, endotoxina, micoplasma, presença de lentivírus competente de replicação, número de cópia de vetor por célula transduzida, viabilidade pós-descongelamento, eficiência de transdução, fenotipagem (% células CD19+, %NK, % CD3+), identidade do CAR, concentração de células viáveis, número de células T viáveis CAR+ por quilograma de peso de paciente ou número total de células T viáveis CAR +, expressão do CAR nas células T viáveis, ensaio *in vitro* de morte de células tumorais. Os métodos empregados nestes testes foram selecionados com base nas orientações do ICH (*International Conference on Harmonization*) no documento “Q6B, Especificações: Testes e Critérios de Aceitação para Produtos Biotecnológicos/Biológicos” e requerimentos compendiais para auxiliar no controle dos atributos críticos da qualidade, dentro de limites pré-definidos. As especificações do produto acabado são parte de uma estratégia de controle integrado para garantir a qualidade do produto e a consistência de seu processo de manufatura. Os métodos utilizados foram validados ou verificados, no caso de serem compendiais. Os lotes fora de especificação (*out of specification* - OOS) e os respectivos parâmetros foram indicados.

A embalagem primária (bolsa de congelamento) é composta por etileno-acetato de vinila (EVA), e serão utilizadas duas apresentações com volumes de enchimento distintos, de acordo com o volume final do produto (30 ou 70 mL): a CryoStore CS 50 que possui volume nominal de enchimento de 50 ml e a CryoStore CS 250 que possui volume nominal de enchimento de 250 ml. Ambas são aprovadas pelo FDA (BK030036). O filme de EVA utilizado é certificado para uso de acordo com os testes biológicos USP 23, Classe VI e ISO 10993 (Avaliação Biológica de Dispositivos Médicos) e pode armazenar produtos de células sanguíneas em temperaturas de vapor líquido de nitrogênio. A bolsa será utilizada para armazenar os componentes sanguíneos e dispensá-los ao paciente. A bolsa de congelamento é colocada em um cassete de alumínio para proteção durante armazenamento e transporte. O cassete de alumínio é a embalagem secundária sendo composto de alumínio anodizado, articulado com braço de travamento, e novamente duas apresentações podem ser utilizadas CSC-9250-50LF ou CSC-0250.

3.3. Estudos de estabilidade

No pedido de registro, a empresa solicitou um prazo de validade para o produto acabado de 9 meses a ≤ -120 °C. O prazo de validade proposto é baseado em estudos de estabilidade em andamento realizados durante validação de processo e em outros lotes de estabilidade representativos do processo do produto acabado. A empresa pretende estender o prazo de validade do produto com base nos dados de estabilidade disponíveis do Lote SH20-32, lotes de

validação de processo e lotes de estabilidade comercial, se todos os testes a ≤ -120 °C estiverem dentro da especificação, por toda a duração do estudo de estabilidade.

Os principais testes realizados durante o programa de estabilidade do produto acabado foram: aparência, esterilidade, viabilidade pós-descongelamento, eficiência de transdução, fenotipagem, concentração de células viáveis, expressão do CAR e ensaio de potência *in vitro*.

Também foi conduzido estudo de estabilidade em uso, no qual o produto foi fabricado com tempos de espera representativos do processo comercial (controle) e tempos de espera estendidos, acumulados (representando uma condição de estresse). Todas as amostras foram avaliadas imediatamente pós-descongelamento (T= 0h); 1,5 horas pós-descongelamento (T= 1,5h); 2,5 horas pós-descongelamento (T=2,5h) e 3,5 horas pós-descongelamento (T=3,5h) à temperatura e condições de luz ambientais. Todas as amostras, controle e condição de estresse, de cada doador, saudável e paciente, permaneceram dentro dos critérios de aceitação de liberação após o descongelamento por até 3,5 horas.

3.4. Conclusão

A análise dos requisitos da qualidade de fabricação e especificações finais do produto está adequada aos requerimentos mínimos exigidos na legislação que dispõe sobre o registro de Produtos de Terapia Avançada. Porém, cabe ressaltar que devido ao potencial impacto no produto e segurança do paciente, a empresa deverá monitorar a ocorrência de cópia do gene AD Tipo 5 E1 (E1A e E1B) no lentivírus, que pode ser transmitido às células CAR T e se mostrou presente nas análises de lotes de lentivírus fabricados na planta Bern/Suíça, tendo em vista que apenas o teste de transmissão por cultura em células permissivas não é suficiente para garantir a não transmissão desses genes, sendo necessários controles adicionais. Além disso, deverão ser acompanhadas a presença de células B e NK no produto, tendo em vista serem consideradas atributos críticos da qualidade, e traçado seu perfil de risco em relação ao desempenho do produto, considerando os resultados dos testes de liberação e o seguimento dos pacientes.

4. ENSAIOS NÃO CLÍNICOS

Os estudos não clínicos demonstraram a atividade biológica e o mecanismo de ação de cilta-cel, corroborando a especificidade de cilta-cel ao BCMA. Os processos de produção do vetor lentiviral e do produto evoluíram ao longo de todo o desenvolvimento. Apesar de ter havido alterações na produção ao longo do tempo para atender demandas clínicas e comerciais,

o material de teste usado para todos os estudos não clínicos foi adequado à finalidade de atingir os objetivos principais do programa de segurança não clínico.

O BCMA é um excelente alvo para terapia CAR-T porque o BCMA é um alvo restrito com potencial limitado de toxicidade fora do tumor. Ensaios de cocultura *in vitro* que avaliaram a citotoxicidade e a liberação de citocina demonstraram atividade funcional no alvo em relação a linhagens celulares de mieloma múltiplo humano com expressão de BCMA e nenhum efeito fora do alvo em relação a linhagens celulares humanas BCMA negativas.

Os dados farmacodinâmicos primários não clínicos apresentados relacionados aos testes *in vitro* e *in vivo* suportam a expressão do BCMA CAR em células T transduzidas, ativação específica de células T BCMA CAR mediante ligação ao antígeno BCMA alvo e atividade funcional das células T BCMA CAR contra células alvo.

O camundongo e o macaco *cynomolgus* foram utilizados no programa não clínico para a avaliação de segurança do cilta-cel, porém, o CAR (LCAR-B38M) do cilta-cel não apresenta reação cruzada ao BCMA nessas espécies, portanto elas não são consideradas espécies farmacologicamente relevantes para a avaliação da segurança não clínica de cilta-cel. Apesar disso, um estudo de dose única em 2 macacos *cynomolgus* foi conduzido, e a toxicidade potencial fora do alvo de cilta-cel (produzido a partir das células do macaco) após uma única infusão intravenosa, não encontrou achados toxicologicamente significativos.

Nos estudos de prova de conceito *in vivo*, um modelo de xenoenxerto de mieloma múltiplo de camundongos NCG foi usado. Os resultados de estudos de eficácia *in vivo* que utilizaram um xenoenxerto de mieloma múltiplo em camundongos imunodeficientes demonstraram inibição tumoral estatisticamente significativa e dose dependente, além de um benefício de sobrevida significativo e de confirmar a especificidade do alvo para BCMA humano. A reintrodução de células tumorais em camundongos curados não induziu um novo crescimento de tumor. Os aumentos do número de cópias de gene CAR no sangue total desses camundongos demonstraram expansão e persistência de cilta-cel nesse modelo.

Nos estudos *in vitro*, a ativação e a citotoxicidade de células T CAR dependentes de BCMA foram demonstradas usando células T CAR fabricadas com o híbrido desenvolvido pela Legend ou usando JNJ-68284528.

Devido à falta de um modelo animal farmacologicamente relevante, o requerente avaliou a persistência de células CAR-T fabricadas com segunda/terceira geração do LV híbrido

desenvolvido por Legend no estudo de escalonamento de dose usando camundongos NCG portadores para avaliar a persistência *in vivo* de cilta-cel, referente a dosagem, ativação e proliferação dependente de BCMA.

Embora não terem sido conduzidos estudos tradicionais de carcinogenicidade e genotoxicidade, devido à indicação para câncer avançado e à ausência de modelos de teste adequados e espécies farmacologicamente relevantes, o risco de ocorrer mutagênese insercional durante a produção de cilta-cel após a transdução de células T humanas autólogas com um vetor lentiviral integrativo foi avaliado com base em uma análise do peso das evidências disponíveis, uma análise do sítio de integração do vetor lentiviral no cilta-cel pré-infusão e um ensaio de crescimento independente de citocina. A IL-2 é uma citocina importante que promove a sobrevivência e regula o crescimento de células T, portanto, o crescimento celular na ausência de estímulo de IL-2 exógena sugeriria que o cilta-cel adquiriu características de crescimento aprimoradas como um resultado da integração. O cilta-cel não demonstrou crescimento descontrolado na ausência de IL-2, e a integração do vetor lentiviral no cilta-cel foi aleatória/ semialeatória, sem a formação de conglomerados em pontos conhecidos como de alto risco oncogênico.

Não foram realizados estudos de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce porque não existem espécies farmacologicamente relevantes e o cilta-cel destina-se a ser utilizado em participantes da pesquisa adultos com câncer avançado. Isso está em concordância com as diretrizes disponíveis ICH S9, ICH S5 (R3) e ICH S6 (R1), e com a orientação da FDA para Oncologia. Em relação à expressão de BCMA em tecidos reprodutivos, quando Carpenter et al. (2013) examinaram 33 tecidos por imuno-histoquímica usando um anticorpo policlonal disponível comercialmente, o BCMA não foi detectado em órgãos reprodutivos femininos, como útero, trompas de Falópio, ovário e placenta, ou em órgãos reprodutivos masculinos, como próstata e testículos.

4.1. Conclusão

Os estudos não clínicos demonstraram que o cilta-cel liga-se com alta afinidade ao BCMA humano, induz atividade citolítica antígeno-específica e liberação de citocina *in vitro*, apresenta potente atividade antitumoral e demonstra expansão e persistência em um modelo de camundongo com xenoenxerto de mieloma múltiplo. Apesar das toxicidades fora do tumor / no alvo não poderem ser totalmente investigadas devido à falta de uma espécie não clínica adequada e farmacologicamente relevante, espera-se que as toxicidades fora do tumor / no alvo

previstas associadas ao cilta-cel limitem-se a células B em estágio avançado e células plasmáticas que possam resultar em hipogamaglobinemia. Esse risco de segurança é clinicamente controlável e pode ser mitigado através do monitoramento dos níveis de imunoglobulina e tratado com protocolos clínicos estabelecidos.

Assim, o pacote não clínico respalda o cilta-cel como uma terapia direcionada segura e eficaz contra mieloma múltiplo com expressão de BCMA, com um perfil de risco aceitável para participantes da pesquisa com câncer avançado.

5. ENSAIOS CLÍNICOS

A aprovação de CARVYKTI® para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que tenham anteriormente recebido um PI (inibidores do proteassoma), um IMiD (drogas imunomodulatórias) e um anticorpo anti-CD38, baseou-se, principalmente, nos dados de um estudo de Fase 1b/2, denominado CARTITUDE-1 (corte de dados de setembro/2020 e atualização de eficácia e segurança de fevereiro/2021). O estudo CARTITUDE-1 é um estudo de Fase 1b/2, aberto, conduzido em vários centros nos Estados Unidos, no qual 97 pacientes foram tratados com CARVYKTI®. Este estudo também possui uma coorte japonesa, em que 9 participantes receberam o produto (8 deles na dose recomendada). Além deste estudo principal, também foram apresentados dados de eficácia e segurança de outros ensaios clínicos, como Legend-2 (*First in Human*, conduzido na China, iniciado por investigadores, patrocinado pela Legend Biotech) e CARTIFAN-1 (também conduzido na China, com processo de fabricação aprimorado em relação a Legend-2, patrocinado pela Legend Biotech); e dados de segurança de CARTITUDE-2 (conduzido na Europa, Israel e Estados Unidos, patrocinado pela Janssen). Os dados adicionais desses estudos corroboram os resultados de segurança e eficácia de CARVYKTI®, demonstrados em CARTITUDE-1.

Os dados relatados nos itens 5.1. e 5.2. a seguir, se referem ao estudo CARTITUDE-1.

5.1. Resultados gerais de eficácia

O desfecho de eficácia primário é a taxa de resposta global - ORR (da sigla em inglês, *Overall Response Rate*). A classificação da resposta do paciente ao tratamento com CARVYKTI® se baseia na classificação da evolução do mieloma múltiplo de acordo com os critérios definidos pelo *International Myeloma Working Group* - IMWG (publicados em Durie 2006; Durie 2015; Rajkumar 2011 e Kumar 2016). Na tabela abaixo, a classificação da resposta e os seus respectivos critérios são esclarecidos.

Tabela 4. Classificação da evolução do mieloma múltiplo de acordo com o *International Myeloma Working Group* - IMWG (Durie 2006; Durie 2015; Rajkumar 2011; Kumar 2016)

RESPOSTA	CRITÉRIOS
Resposta completa estrita (Sigla em inglês: sCR)	<ul style="list-style-type: none"> Resposta completa, conforme definido abaixo, mais: <ul style="list-style-type: none"> - Razão FLC (<i>Free Light Chain</i>) normal, e - Ausência de plasmócitos clonais, na medula óssea, por imuno-histoquímica ou citometria de fluxo multiparamétrica de 2-4 cores (<i>2-4 color multiparametric flow cytometry</i> - MFC)
Resposta completa (Sigla em inglês: CR)	<ul style="list-style-type: none"> Imunofixação negativa do soro e urina, e Desaparecimento de qualquer plasmacitoma de tecido mole, e <5% plasmócitos na medula óssea Nenhuma evidência, na imunofixação do soro e urina, de isotipo monoclonal de proteína.
Resposta parcial muito boa (Sigla em inglês: VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> Componente M detectável por imunofixação na urina e soro, mas não na eletroforese, ou Redução $\geq 90\%$ no componente M sérico e <100 mg/24 horas de componente M na urina.
Resposta parcial (Sigla em inglês: PR)	<ul style="list-style-type: none"> Redução $\geq 50\%$ na proteína M sérica e redução $\geq 90\%$ ou < 200 mg/24 horas de proteína M urinária. Se a proteína M, no soro e na urina, não são mensuráveis, uma diminuição $\geq 50\%$ na diferença entre níveis de FLC envolvidas e não envolvidas é necessária no lugar dos critérios da proteína M; Se proteína M no soro e na urina não são mensuráveis e o teste de cadeias leves livres no soro também não é mensurável, redução $\geq 50\%$ dos plasmócitos na medula óssea é necessária, no lugar da proteína M, considerando que a porcentagem de células plasmáticas na condição basal do paciente tenha sido $\geq 30\%$. Em adição aos critérios acima, se presente na condição basal, redução $\geq 50\%$ no tamanho do plasmocitoma de tecido mole é requerida.
Resposta mínima (sigla em inglês: MR)	<ul style="list-style-type: none"> Redução $\geq 25\%$ mas $\leq 49\%$ da proteína M no soro e redução na proteína M na urina de 24 h entre 50%-89%. Em adição ao critério acima, se presente na condição basal, uma redução $\geq 50\%$ no tamanho de plasmocitomas de tecido mole também é requerida.
Doença estável	Não atende aos critérios para sCR, CR, VGPR, PR, MR, ou doença progressiva.
Doença progressiva	<p>Um ou mais dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aumento de 25% do valor de resposta mais baixo em qualquer dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> - Componente M sérico (aumento absoluto deve ser $\geq 0,5$ g/dL), e ou - Componente M na urina (aumento absoluto deve ser ≥ 200 mg/24 h); e ou - Somente em pacientes sem níveis de proteína M mensuráveis no soro e na urina: a diferença entre os níveis de FLC envolvidas e não envolvidas (aumento absoluto deve ser >10 mg/dL); - Somente em pacientes sem níveis de proteína M mensuráveis no soro e na urina e sem doença mensurável por meio dos níveis de FLC: porcentagem de plasmócitos na medula óssea (aumento absoluto deve ser $\geq 10\%$). Aparecimento de novas lesões, aumento $\geq 50\%$ do nadir em SPD (soma dos diâmetros máximos perpendiculares) de > 1 lesão ou aumento $\geq 50\%$ no diâmetro mais longo de uma lesão anterior > 1 cm no eixo curto; Aumento $\geq 50\%$ nos plasmócitos circulantes (mínimo de 200 células por μL), se esta é a única medida da doença.

No grupo de pacientes tratados (97 pacientes), 95 indivíduos atingiram resposta parcial ou melhor, de acordo com avaliação do Comitê de Revisão Independente - IRC (da sigla em inglês, *Independent Review Committee*). Assim, a taxa de resposta global (ORR) foi de 97.9%

(95% - IC: 92,7%, 99,7%). Uma análise de sensibilidade dos resultados da ORR na população de pacientes tratados também foi realizada por meio de um algoritmo computadorizado, resultando em um valor de 93,8%, demonstrando o alto grau de concordância entre a avaliação do IRC e do algoritmo.

Tabela 5. Respostas com base na avaliação do IRC considerando o conjunto de análise de todos os tratados.

ESTUDO CARTITUDE-1	FASE 1b + FASE 2	
	N (%)	IC de 95% para %
Conjunto de análise: todos tratados	97 (100%)	-
Melhor resposta		
▪ Resposta completa estrita (sCR)	78 (80,4%)	(71,1%; 87,8%)
▪ Resposta completa (CR)	0	(NE, NE)
▪ CR/sCR com DRM negativa	42 (43,3%)	(33,3%; 53,7%)
▪ Resposta parcial muito boa (VGPR)	14 (14,4%)	(8,1%; 23,0%)
▪ Resposta parcial (PR)	3 (3,1%)	(0,6%; 8,8%)
▪ Resposta mínima (MR)	0	(NE, NE)
▪ Doença estável (PD)	0	(NE, NE)
▪ Doença progressiva (PD)	1 (1,0%)	(0,0%; 5,6%)
▪ Não avaliável (NE)	1 (1,0%)	(0,0%; 5,6%)
Resposta global - ORR (sCR + CR + VGPR + PR)	95 (97,9%)	(92,7%; 99,7%)
p-value	<0,0001	
VGPR ou melhor (sCR + CR + VGPR)	92 (94,8%)	(88,4%; 98,3%)
CR ou melhor (sCR + CR)	78 (80,4%)	(71,1%; 87,8%)

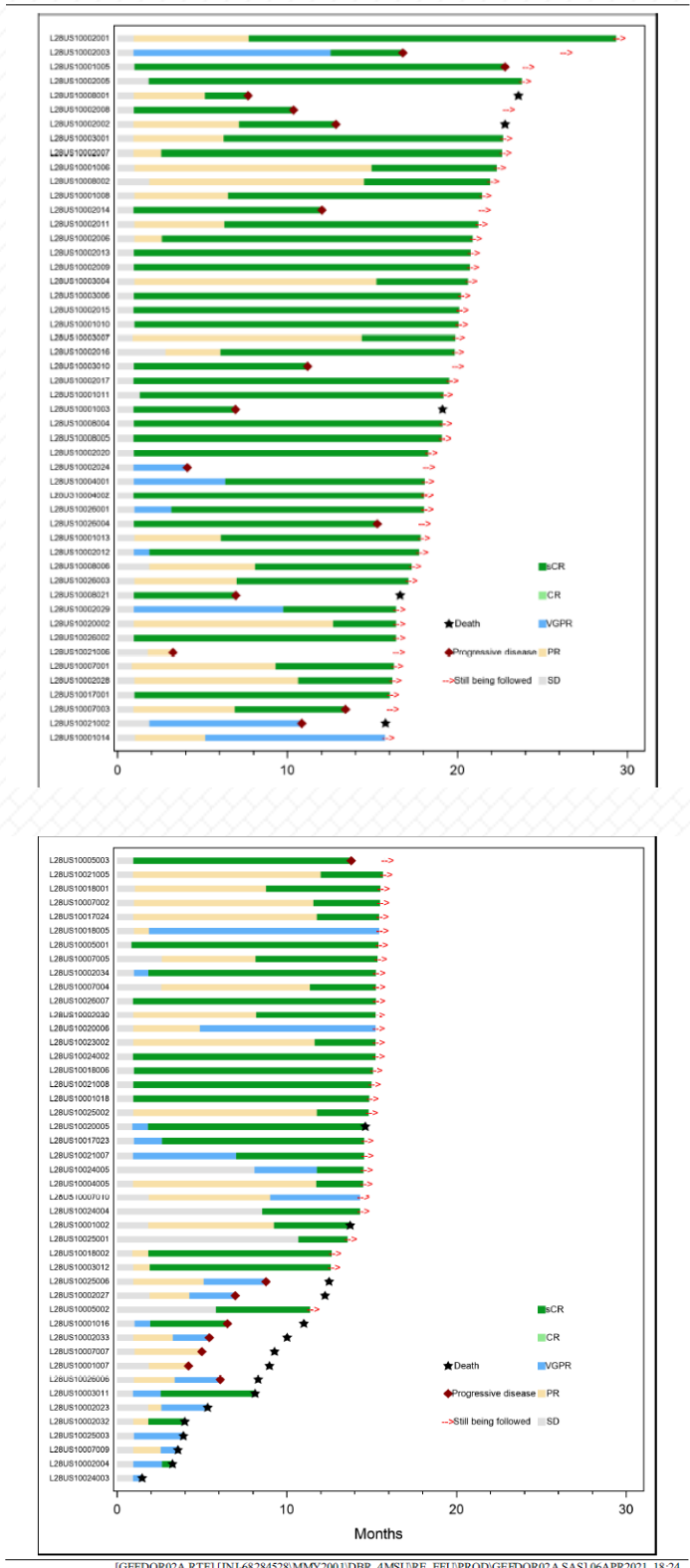
Noventa e dois participantes (94,8%) atingiram “resposta parcial muito boa ou melhor” (VGPR) e 80,4% alcançaram resposta completa estrita, conforme avaliação do IRC. Esses resultados foram consistentes entre as avaliações do IRC, investigador e algoritmo computadorizado.

Dos indivíduos com amostras de medula óssea avaliáveis (n=61), 56 (91,8%) alcançaram Doença Residual Mínima (DRM) negativa na medula óssea, no nível de sensibilidade de 10^{-5} . Entre os 78 indivíduos que alcançaram sCR/CR, 47 possuíam amostras avaliáveis, 42 (89,4%) destes indivíduos alcançaram DRM negativa no nível de sensibilidade de 10^{-5} .

O tempo mediano para a primeira resposta (PR ou melhor) e para a melhor resposta foi, respectivamente, 0,95 meses (intervalo 0,9 – 10,7) e 2,6 meses (intervalo 0,9 – 15,2). A mediana da duração da resposta - DoR (do inglês, *Duration of Response*) para todos os pacientes tratados foi de 21,8 meses e as probabilidades de que os responsivos continuem respondendo aos 9 e 12 meses foram de 79,7% (95% - IC: 70,0% - 86,5%) e 72,9% (95% - IC: 62,6% - 80,9%),

respectivamente. A DoR mediana para os indivíduos que alcançaram CR/sCR ainda não foi alcançada.

Figura 1. Resposta e duração da resposta com base da avaliação realizada pelo IRC, considerado os pacientes responsivos do conjunto de análise de todos os tratados.



[GEFDOR02A.RTF] [JN148284528/MMY2001\DBR_4MSURE_EFU\PROD\GEFDOR02A.SAS] 06APR2021, 18:24

Em fevereiro/2021, o tempo mediano de *follow-up* era de 18 meses, 65 sujeitos (67%) no grupo dos tratados tinham seus dados de sobrevida livre de progressão censurados (64 devido ao fato de estarem livres de progressão no momento do corte de dados e 1 devido ao fato de ter iniciado uma terapia anti-mieloma subsequente antes da confirmação da progressão). A taxa de sobrevida livre de progressão aos 12 meses (IC 95%) foi de 76.3% (66,5% - 83.6%). Os dados disponíveis no momento sugerem que pode existir uma associação positiva entre profundidade da resposta e sobrevida livre de progressão. Indivíduos que alcançaram resposta completa ou melhor apresentaram uma taxa de sobrevida livre de progressão de 88,5% (95% IC: 79 - 93,8%) em comparação com uma taxa de 23,5% (IC 95%: 7,3% - 44,9%) para os demais responsivos.

A mediana da sobrevida global (OS, da sigla em inglês *Overall Survival*) ainda não havia sido alcançada em fevereiro/2021. A taxa de sobrevida global aos 12 meses para o grupo de pacientes tratados era de 87,6% (IC 95%: 79,2% - 92,8%). No momento deste corte de dados, 21 pacientes (21,6%) haviam morrido. Dez mortes ocorreram devido à progressão da doença e 11 mortes ocorreram devido a eventos adversos. Seis participantes da pesquisa morreram de eventos adversos relacionados a CAR-T (incluindo SLC complicada por síndrome hemofagocítica [1 participante da pesquisa]; neurotoxicidade [1 participante da pesquisa], insuficiência respiratória [1 participante da pesquisa] e infecção [3 participantes da pesquisa]).

5.2. Resultados gerais de segurança

Todos os 97 pacientes que receberam infusão de cilta-cel apresentaram um ou mais eventos adversos emergentes do tratamento (EAET). Eventos adversos graves foram reportados em 53 indivíduos (54.6%) e EAET relacionados com cilta-cel ocorreram em 42 pacientes (43.3%). EAET grau 4 foram reportados para 84 indivíduos (86.6%). Seis pacientes (6.2%) tiveram um evento adverso que resultou em morte (grau 5), todos considerados relacionados com cilta-cel - 1 paciente teve síndrome de liberação de citocinas (SLC) complicada por HLH (linfo-histiocitose hemofagocítica/síndrome hemofagocítica) secundária, 1 paciente apresentou neurotoxicidade, outro paciente falência respiratória e 3 pacientes apresentaram infecções.

Os EAET mais reportados (acima de 20%) foram neutropenia (95.9%), SLC (94.8%), anemia (81.4%), trombocitopenia (79.4%), leucopenia (61.9%), linfopenia (52.6%), fadiga (37.1%), tosse (35.1%), hipocalcemia (32%), hipofosfatemia (30.9%), diarreia (29.9%), diminuição do apetite (28.9%), aumento da aspartato aminotransferase (28.9%), hipoalbuminemia (27.8%), náusea (27.8%), aumento da alanina aminotransferase (24.7%),

hiponatremia (22.7%), constipação (21.6%), calafrios (20.6%), pirexia (20.6%) e hipocalcemia (20.6%).

Citopenias foram os EAET mais comuns nos pacientes. Nos primeiros 100 dias após a infusão de ciltacel, linfopenia (grau 3 ou 4), neutropenia (grau 3 ou 4) e trombocitopenia (grau 3 ou 4) ocorreram em 96 (99%), 95 (97.9%) e 60 (61.9%) pacientes, respectivamente. A maioria dos eventos de citopenia reduziram para o grau 2 ou abaixo dentro de 60 dias da administração do produto. Após o 60º dia da infusão, os pacientes que tinham grau 3 ou maior de linfopenia, neutropenia e trombocitopenia corresponderam a 8.2% (8), 10.3% (10) e 25.8% (25), respectivamente.

SLC (todos os graus) foi um EAET comum, relatado em 92 participantes (94.8%). Todos os pacientes se recuperaram, exceto 1 (1.0%), que faleceu devido a ocorrência de SLC complicada por HLH (síndrome hemofagocítica). A SLC é um evento esperado, pois é deflagrada por meio do mecanismo de ação das células CAR-T. Apenas 5.1% dos casos de SLC foram graves, a maioria dos eventos apresentaram gravidade menor e os sintomas foram efetivamente manejados com os tratamentos disponíveis, como tocilizumab e corticosteroides.

Neurotoxicidades associadas às células CAR-T foram reportadas em 20.6% dos participantes e categorizadas como ICANS (*Immune effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome*) ou outras neurotoxicidades determinadas pelo investigador como relacionadas à terapia CAR-T, ocorrendo após a recuperação da SLC e/ou ICANS. Eventos grau 3 ou superior, não classificados como ICANS, que ocorreram após o período de recuperação da SLC e/ou ICANS, foram reportados para 9,2% dos sujeitos, sendo que 5,2% (5 pacientes) dos casos progrediram para uma incapacidade de trabalhar ou cuidar de si mesmo.

ICANS é um evento esperado e associado com a terapia CAR-T. ICANS (todos os graus) ocorreram em 16 (16.5%) participantes e foram, em geral, de grau moderado. Dois pacientes (2.1%) apresentaram eventos grau 3 e 4. SLC concomitante foi observada em 15 dos 16 sujeitos e nenhum caso de ICANS foi observado sem a ocorrência prévia de SLC. Todos os participantes foram tratados para ICANS com a utilização de corticosteroides, anakinra e tocilizumab e todos se recuperaram.

Doze pacientes (12.4%) apresentaram outros eventos de neurotoxicidade não definidos como ICANS, pelo Investigador, devido aos sintomas ou momento de início destes (por exemplo, ocorrendo após a recuperação da SLC ou ICANS). Oito indivíduos (8.2%) experimentaram toxicidades grau 3 e 4 e 1 indivíduo sofreu de toxicidade grau 5. Cinco sujeitos desses 12 pacientes (5.2% do total de tratados) tiveram EAET neurocognitivos e de movimento. Esses

eventos incluíram alterações nos movimentos (microfagia, tremores etc.), alterações cognitivas (perda de memória, distúrbios de atenção etc.) e alterações de personalidade (expressão facial reduzida, ausência de emoção). Os EAET de alterações nos movimentos e neurocognitivas parecem estar relacionados com uma combinação de dois ou mais fatores como alta carga tumoral, ocorrência anterior de SLC grau 2 ou maior, ocorrência anterior de ICANS e elevada expansão e persistência das células CAR T.

Infeções foram reportadas em mais da metade dos participantes (57.7%) e aproximadamente 20% eram grau 3 ou 4. Três pacientes tiveram infecções grau 5, incluindo abscesso pulmonar, sepse e choque séptico. Pacientes com mieloma múltiplo tem um risco aumentado de desenvolver infecções devido à doença subjacente que causa hipogammaglobulinemia (11.3% dos indivíduos tiveram hipogammaglobulinemia) e imunossupressão. CARVYKTI® também pode aumentar esse risco subjacente, já que ocasiona citopenias e hipogammaglobulinemia.

As taxas de eventos adversos foram avaliadas em vários subgrupos, incluindo sexo, idade, raça, total de células T CAR-positivas viáveis infundidas, e porcentagem de plasmócitos na medula óssea, na condição basal. Em todos os subgrupos as taxas de eventos adversos foram similares, sem diferenças clinicamente significativas.

5.3. Estudo de história natural MAMMOTH (*Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure*)

MAMMOTH é um estudo de mundo real multicêntrico e retrospectivo que avaliou a história natural dos pacientes com mieloma múltiplo refratário a anticorpos monoclonais CD38. Um total de 275 pacientes foram identificados, que eram refratários ao anticorpo monoclonal CD38 apenas ou administrado em combinação com outras drogas. A partir dos dados deste estudo, a Janssen identificou pacientes que cumpriam com os requisitos de elegibilidade de CARTITUDE-1 e que receberam tratamento adicional subsequente que não fosse terapia à base de células CAR-T. A partir da determinação dos grupos de pacientes de MAMMOTH que eram semelhantes ao grupo de pacientes que compunham a coorte de CARTITUDE-1, metodologias de score de propensão (*propensity score*) foram utilizadas para tornar as duas coortes “comparáveis”, ou seja, para mimetizar os efeitos de uma randomização e minimizar efeitos de vieses de seleção.

Na análise pareada da população ITT (*Intention to Treat*), os resultados para os pacientes no estudo CARTITUDE-1 versus MAMMOTH foram: ORR (84% vs 28%, respectivamente), taxa

de PFS de 12 meses (73% vs 12%, respectivamente) e taxas de OS aos 12 meses (83% vs 39%, respectivamente). Na população de análise pareada mITT (*modified Intention to Treat*), as respostas para pacientes no estudo CARTITUDE-1 versus MAMMOTH foram: ORR (96% vs. 30%, respectivamente), taxa de PFS de 12 meses (79% vs. 15%, respectivamente) e OS taxas em 12 meses (88% vs. 35%, respectivamente).

As diferentes abordagens e modelos estatísticos utilizados para realizar a comparação de cilta-cel com um controle externo comparável (estudo de mundo real - MAMMOTH) trazem resultados que validam o elevado benefício de cilta-cel nesta população adulta com mieloma múltiplo, no cenário de refratariedade.

5.4. Conclusão

CARVYKTI® possui um perfil de segurança consistente com o estabelecido para as terapias gênicas atuais com células T modificadas com CAR. Em relação à eficácia, as taxas de resposta global (medida da eficácia do produto, no cenário de refratariedade) dos pacientes infundidos com CARVYKTI superaram 80% enquanto essas mesmas taxas obtidas de dados de mundo real, com outras terapias, mal chegavam a 35%. As comparações realizadas pela empresa, utilizando os resultados de CARTITUDE-1 e os dados de MAMMOTH, possuem limitações, já que MAMMOTH se trata de um estudo retrospectivo e não é possível obter uma padronização adequada das informações coletadas, no entanto, a empresa testou diversas modelagens estatísticas para avaliar e comparar a população disponível no ensaio clínico e nos dados de mundo real. Essas diversas abordagens resultaram em resultados bastantes similares entre si, mostrando robustez na conclusão de que cilta-cel possui benefício clínico bastante superior a outros tratamentos (não padronizados) atualmente utilizados em pacientes altamente tratados e refratários.

Assim, os dados dos estudos apresentados estabelecem uma relação risco versus benefício positiva para o uso de CARVYKTI® no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado, já tratados com diferentes linhas de tratamento anteriores. De qualquer forma, considerando não ter sido apresentado um estudo clínico fase 3 finalizado, a Anvisa solicitou compromissos por parte da empresa quanto a provas adicionais da eficácia, efetividade e segurança. Um desses compromissos inclui estudo de registro (estudo pós-autorização) com pacientes brasileiros e a apresentação de relatórios periódicos dos estudos CARTITUDE-2 (fase 2, conduzido em pacientes com tratamentos prévios distintos) e CARTITUDE-4 (fase 3, em que CARVYKTI® será comparado com os regimes: Pomalidomida,

Bortezomib e Dexametasona [PVd] ou Daratumumab, Pomalidomida e Dexametasona [DPd]). Para informações adicionais, acesse o [Termo de Compromisso](#) no Portal da Anvisa.

6. CONTRAINDICAÇÕES

Não há contraindicações.

7. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo de interação medicamentosa foi conduzido com o CARVYKTI®. No entanto, cabe salientar que o HIV e o lentivírus usado na fabricação do CARVYKTI® possuem extensão curta e limitada de material genético idêntico (RNA). Por essa razão, alguns testes comerciais de ácido nucleico (NATs, na sigla em inglês) para HIV podem produzir resultados falso-positivos em pacientes que tenha recebido CARVYKTI®.

8. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

8.1. Plano de gerenciamento de riscos

A empresa apresentou documento referente ao gerenciamento e à minimização dos riscos associados à administração de CARVYKTI®. Nas tabelas abaixo são discriminados os riscos importantes identificados durante os ensaios clínicos e os riscos importantes potenciais, juntamente com suas respectivas medidas de gerenciamento/mitigação.

Tabela 6. Riscos importantes identificados e suas medidas de mitigação.

RISCO	MEDIDA DE MITIGAÇÃO
Síndrome de liberação de citocinas (incluindo linfocitose hemofagocítica/síndrome hemofagocítica)	<ul style="list-style-type: none"> →Exigência de disponibilidade de tocilizumabe e equipamentos de emergência antes da infusão e durante o período de recuperação; →Monitoramento diário dos pacientes quanto a sinais e sintomas da SLC por 14 dias após a administração e periodicamente por mais 2 semanas; →Recomendação de que os pacientes permaneçam nas proximidades de um centro clínico qualificado por pelo menos 4 semanas após a infusão; →Aconselhamento para que pacientes procurem atenção médica imediata se identificarem sinais e sintomas da SLC; →Recomendação de adiar a administração de ciltacabtageno autoleucel para pacientes com reações adversas graves não resolvidas

	<p>decorrentes de terapias ponte ou de linfodepleção precedentes, rápida progressão da doença ou infecção ativa clinicamente significativa;</p> <p>→Recomendação de realizar o tratamento de infecções em curso, até que sejam resolvidas;</p> <p>→Recomendação para potencial uso precoce de tocilizumabe em pacientes com alta carga tumoral ou febre precoce ou persistente;</p> <p>→Recomendação para evitar o uso de fatores de crescimento mieloides (particularmente GM-CSF);</p> <p>→Recomendação para avaliar HLH em pacientes com SLC sem resposta;</p> <p>→Recomendação para reduzir a carga inicial da doença com terapia ponte antes da infusão, em pacientes com alta carga tumoral;</p>
<p>Toxicidades neurológicas (incluindo neurotoxicidade associada a células efetoras imunes [ICANS] e outras neurotoxicidades)</p>	<p>→Monitoramento diário dos pacientes quanto a sinais e sintomas de eventos neurológicos por 14 dias após a administração e periodicamente por mais 2 semanas;</p> <p>→Recomendação para considerar a redução da carga da doença de base com terapia de ponte antes da infusão em pacientes com alta carga tumoral;</p> <p>→Recomendação para o monitoramento de pacientes quanto a sinais e sintomas de ICANS por 4 semanas após a infusão e, posteriormente, para outras neurotoxicidades;</p> <p>→Recomendação para aconselhar os pacientes a procurar atendimento médico imediato se ocorrerem sinais e sintomas de neurotoxicidade e recomendação para considerar a avaliação neurológica ao primeiro sinal de neurotoxicidade relacionada às células CAR-T;</p> <p>→Recomendação para o tratamento de pacientes com sintomas de neurotoxicidade, incluindo suporte em terapia intensiva (incluindo esteróides) para casos graves de risco à vida;</p> <p>→Recomendação para evitar dirigir ou participar de atividades perigosas nas 4 semanas após a infusão;</p>
<p>Citopenia prolongada (excluindo anemia)</p>	<p>→Recomendação para o monitoramento das contagens sanguíneas após infusão de ciltacabtagene autoleucel;</p> <p>→Recomendação para considerar cuidados de suporte por meio de transfusões para tratamento de trombocitopenia;</p> <p>→Recomendação para evitar o uso de fatores de crescimento mieloides (particularmente GM-CSF) durante a SLC;</p>
<p>Infecções graves</p>	<p>→Recomendação para retardar a terapia de linfodepleção em pacientes que apresentarem infecção ativa clinicamente significativa;</p> <p>→Recomendação para que a profilaxia de infecções siga diretrizes locais, e que infecções são conhecidas por complicar o curso e manejo de uma SLC concomitante;</p>

	<p>→Recomendação para retardar a infusão de ciltacabtageno autoleucel até que qualquer infecção ativa clinicamente significativa seja resolvida;</p> <p>→Recomendação de monitoramento dos pacientes para quaisquer sinais e sintomas de infecção;</p> <p>→Recomendação para o manejo e tratamento de neutropenia febril;</p> <p>→Recomendação para triagem de HBV, HCV e HIV de acordo com as diretrizes clínicas locais, antes da coleta de células para fabricação;</p> <p>→Recomendação para monitorar os níveis de imunoglobulina após infusão de ciltacabtageno autoleucel e tratar de acordo com as diretrizes padrão, incluindo administração de reposição de imunoglobulina, profilaxia antibiótica e monitoramento de infecção;</p>
--	---

Tabela 7. Riscos importantes potenciais identificados e suas medidas de mitigação.

RISCO	MEDIDA DE MITIGAÇÃO
Segunda malignidade primária	<p>→Recomendação para o monitoramento de malignidades secundárias ao longo da vida dos pacientes;</p> <p>→Recomendação de contatar a empresa para instruções a fim de coletar amostras dos pacientes;</p>
Diminuição na viabilidade celular devido ao manuseio ou preparo inadequado do produto	<p>→Instruções para a preparação de ciltacabtageno autoleucel, incluindo descongelamento;</p> <p>→Precauções especiais para descarte e manuseio fornecidas nas Instruções de Uso, Manuseio e Descarte</p>

A empresa também considerou que algumas informações sobre o uso de CARVYKTI® ainda estão ausentes:

- Segurança de longo prazo;
- Utilização em pacientes gestantes ou lactantes;
- Utilização em pacientes com doença autoimune pré-existente;
- Utilização em pacientes com distúrbios neurodegenerativos pré-existentes;
- Utilização em pacientes com malignidade com envolvimento do sistema nervoso central;
- Utilização em pacientes com infecção crônica controlada por HIV e HBV/HCV.

Medidas adicionais de minimização de riscos incluem a disponibilização de materiais educacionais para os pacientes e para os profissionais de saúde envolvidos na administração

do produto. Além disso, CARVYKTI® será fornecido apenas para centros que são qualificados e treinados no manuseio e na gestão do produto (por meio de um programa de distribuição controlada).

Com base na coorte principal que baseou a aprovação, o perfil de segurança geral do cilta-cel é aceitável considerando o contexto terapêutico, os benefícios clínicos observados e que as incertezas remanescentes estão sendo abordadas em estudos de acompanhamento de longo prazo. A maioria dos eventos adversos são prováveis de ocorrer durante os primeiros meses de tratamento, no entanto respostas imunológicas tardias e expansão secundária não podem ser descartadas. Para a segurança a longo prazo, são propostos estudos para caracterizar ainda mais a incidência e a gravidade de reações adversas selecionadas.

Apesar dos riscos acima apresentados, a relação risco-benefício de CARVYKTI® é positiva para o uso do produto, levando-se em consideração a gravidade da doença tratada, o cenário de refratariedade/recidiva e a ausência de outras terapias disponíveis. Cumpre apresentar que o solicitante do registro apresentou propostas de estudos capazes de fornecer dados adicionais de segurança e eficácia a longo prazo.

9. CONCESSÃO DO REGISTRO NO BRASIL

RESOLUÇÃO-RE Nº 987, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Detentor do registro no Brasil: JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA

CNPJ: 51.780.468/0001-87

Nº do Registro: 1.1236.3437.001-5 Validade do Registro: 03/2027

Foram 335 dias corridos desde a submissão dos documentos pela Janssen à Anvisa até a publicação do deferimento final, considerando os prazos de análise de riscos e benefícios dos profissionais da Agência e das respostas ao cumprimento das exigências por parte da empresa:

→ Tempo análise e emissão da primeira manifestação da Anvisa (emissão da notificação de exigências) – 83 dias corridos (30/04/2021 – 27/07/2021)

→ Tempo referente ao recebimento por parte da empresa e resposta às primeiras exigências da Anvisa – 54 dias corridos (23/07/2021 – 15/09/2021)

→ Tempo análise das respostas pela Anvisa e emissão de nova rodada de exigências (emissão da notificação de exigências) – 69 dias corridos (15/09/2021 – 23/11/2021)

→Tempo referente ao recebimento por parte da empresa e resposta às exigências da Anvisa – 17 dias corridos (23/11/2021 – 10/12/2021)

→ Tempo análise das respostas pela Anvisa, emissão do parecer final de deferimento e trâmites de publicação do registro no Diário Oficial da União – 111 dias corridos (10/12/2021 – 31/03/2022)

Foram realizadas inúmeras discussões e avaliações técnicas entre Anvisa e a empresa Janssen para regularização do processo no Brasil, bem como definição de Termo de Compromisso, mecanismos de qualificação de serviços de saúde e profissionais da saúde, bem como estratégias de exportação de material de partida e importação do produto acabado. A Anvisa contou com a colaboração dos especialistas ad hoc da Rede Nacional de Especialistas em Terapia Avançada (RENETA), que se empenharam em estabelecer avaliações técnicas e regulatórias de riscos e benefícios.

TERMO DE COMPROMISSO

Por se tratar de um produto de terapia gênica indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que receberam anteriormente um inibidor do proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo anti-CD38 atendendo aos pressupostos da RDC 505/2021 e considerando que o balanço benefício-risco do registro do produto supere o fato de ainda serem necessários dados adicionais comprobatórios de sua eficácia clínica a longo prazo, a Anvisa concedeu o registro do CARVYKTI® mediante assinatura de Termo de Compromisso com obrigações de produzir e fornecer dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica e segurança de longo prazo: relatórios de estudo de longo prazo, relatórios de estudo de registro. Para monitoramento destes acordos foi firmado Termo de Compromisso entre a Janssen e a Anvisa. Para informações adicionais sobre o Termo de Compromisso acessar o Portal da Anvisa.

10. CERTIFICAÇÃO DE BPF

A Anvisa realizou processos avaliativos de Certificação de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) dos produtores do componente ativo (incluindo os vetores virais utilizados no processo de modificação genética das células, células transduzidas) e do produto final, concluindo que o processo de fabricação do CARVYKTI® demonstra ter qualidade consistente e controlada.

- RESOLUÇÃO-RE Nº 986, DE 30 DE MARÇO DE 2022

- Certificado de Boas Práticas de Fabricação para Produto de Terapia Gênica estéril (produto final)
- Fabricante: Janssen Pharmaceuticals Inc., Nova Jersey, EUA.
- Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Componente Ativo de Produto de Terapia Gênica estéril
- Fabricante: Janssen Vaccines, Branch of Cilag GmbH International, Bern, Suíça.

11. INFORMAÇÃO DA CTNBIO (AUTORIZAÇÃO DO OGM)

O produto também foi avaliado e aprovado como um derivado de organismo geneticamente modificado (OGM) pela Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações. No âmbito das competências do art. 14 da Lei 11.105/2005, a CTNBio considerou que as medidas de biossegurança propostas pela empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. (CQB: 470/19) atendem às normas e à legislação pertinente, que visam garantir a biossegurança do meio ambiente, agricultura, saúde humana e animal, sendo a atividade não potencialmente causadora de significativa degradação do meio ambiente ou da saúde humana

12. CONCLUSÃO GERAL

Os benefícios para a saúde pública da disponibilidade de CARVYKTI® ao paciente brasileiro, baseados nos dados disponíveis nos ensaios clínicos apresentados e nos dados de controle de qualidade do produto acabado, superam os riscos observados e corroboram a decisão de aprovação do produto.

13. REFERÊNCIAS

1. Swerdlow SH, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 585 p.
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ, 3rd. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer*. 2004;101(11):2667-74.
3. Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(8):2048-2060.

4. Cid Ruzafa J, Merinopoulou E, Baggaley RF, Leighton P, Werther W, Felici D, et al. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(8):871-9.
5. Callera F, Brasil AAV, Casali ARdL, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa MdA, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* 2011; 33:120-5.
6. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. NIH publication. Bethesda, Md.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2011.
7. Hungria VTdM. Mieloma múltiplo no Brasil: aspectos clínicos, demográficos e validação do Sistema de Estadiamento Internacional (ISS) em pacientes brasileiros^{ipt}. *Rev bras hematol hemoter.* 2007;29(1, supl.1):10-3.

Este parecer foi baseado nas informações submetidas e aprovadas no registro pela Anvisa.

Utilize a [Consulta de Produto](#) para verificar informações atualizadas quanto às apresentações, embalagem, local de fabricação, prazo de validade e cuidados de conservação aprovados para o medicamento.

A bula mais recente do produto pode ser acessada no [Bulário Eletrônico](#) da Anvisa.