

Gerência de Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas -GSTCO
Gerência Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e
Produtos de Terapias Avançadas - GGBIO

Relatório Periódico de Monitoramento de Registro de Produtos de Terapias Avançadas

Carvykti® (ciltacabtageno autoleucel)

2024

Este relatório apresenta informações de domínio público, previamente acordadas entre a Anvisa e a detentora do registro do medicamento no Brasil, não contendo dados confidenciais protegidos por tratados internacionais ou legislações nacionais.

Ficha Catalográfica

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Periódico de Monitoramento de Registro de Produtos de Terapias Avançadas. *Carvykti® (ciltacabtageno autoleucel)*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2024. 21p.

1. Vigilância Sanitária. 2. Medicamentos 3. Produto de Terapia Avançada

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	5
1.1. Informações gerais sobre Carvykti®	5
1.1.1 Apresentação	5
1.1.2 Classe Terapêutica	5
1.1.3 Indicações Terapêuticas	5
2. ESTRATÉGIAS DE COLETA DE DADOS.....	6
2.1. Estudo MMY2001.....	6
2.2. Estudo MMY3002	7
2.3. Estudo MMY4009.....	7
3. ANÁLISE DE DESFECHOS DE EFICÁCIA ACUMULADOS.....	7
3.1 Extensão da Exposição.....	7
3.1.1 Resultados do Estudo MMY2001.....	8
3.1.2. Resultados do Estudo MMY3002	9
4. ANÁLISE DE DADOS DE SEGURANÇA.....	14
4.1 Visão geral de segurança clínica	14
4.2 Eventos Adversos	14
4.3 Plano de minimização de risco	18
4.4 Atividades de Farmacovigilância de Rotina	19
5. ANÁLISE INTEGRADA DE BENEFÍCIO-RISCO.....	20
6. DADOS SOBRE SERVIÇOS DE SAÚDE QUALIFICADOS PARA APLICAÇÃO DO PRODUTO COMERCIAL NO BRASIL	20
7. CONCLUSÃO.....	20
8. REFERÊNCIAS	21

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1. Jornada do Paciente com o produto Cilta-Cel: Etapas de Fabricação, Infusão e Monitoramento	6
Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier para resultados atualizados de sobrevida global (data de corte 01 de maio de 2024); Conjunto de análise de intenção de tratar (Estudo MMY3002 (IA2))	13
Tabela 1: Resultados de eficácia para o Estudo MMY2001	8
Tabela 2: Taxa de Doença Residual Mínima (DRM) negativa.....	9
Tabela 3: Resultados de eficácia estudo MMY3002 (Análise do conjunto de pacientes com intenção de tratamento)	10
Tabela 4: Resumo dos resultados atualizados da sobrevida global (data de corte 01 de maio de 2024); para o Estudo MMY3002 (IA2) (Conjunto de Análise de Intenção de Tratar)	12
Tabela 5: Dados cumulativos de eventos adversos graves de ensaios clínicos (todos os protocolos)	14
Tabela 6: Dados cumulativos de eventos adversos de fontes de dados pós-comercialização.....	15
Tabela 7: Riscos – Plano de Minimização de Riscos	19
Tabela 8: Descrição das ações de atividades para minimização de risco tomadas pela empresa	19

PREFÁCIO

O relatório apresenta os resultados do monitoramento e da análise técnica conduzidos pela Anvisa sobre o produto de terapia avançada Carvykti® (*ciltacabtageno autoleucel*), registrado, no Brasil, em março de 2022, sob Termo de Compromisso.

O documento apresenta determinadas informações consolidadas, baseadas em documentos enviados anualmente pela empresa Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA, responsável pelo registro do medicamento de terapia avançada no Brasil, com avaliações de dados de longo prazo do perfil benefício-risco do produto, atualizados até 28 de fevereiro de 2024.

A abordagem metodológica utilizada para discussão e elaboração do relatório envolveu ciclos críticos e detalhados de avaliação dos Termos de Compromissos, análise de dados de segurança e eficácia obtidos pós-registro em cenário de acompanhamento de pesquisas clínicas e uso comercial, bem como medidas para garantir a transparência e a ampla divulgação dos achados.

O objetivo principal do monitoramento pós-registro é fortalecer o acompanhamento contínuo desses medicamentos especiais de alta complexidade, que foram registrados sob compromissos específicos de monitoramento de longo prazo, assegurando que as decisões regulatórias sejam embasadas em evidências robustas e proporcionando maior clareza à sociedade. Este relatório reflete o compromisso da Anvisa em monitorar segurança, eficácia e qualidade de produtos inovadores que visam atuar nas necessidades clínicas não atendidas e tratar doenças raras. O esforço contínuo de análise e acompanhamento contribui para a avaliação de riscos e benefícios por longo prazo, o aprimoramento das práticas regulatórias, o reforço da confiança no uso desses medicamentos inovadores e a promoção de avanços significativos no campo das terapias avançadas no Brasil.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Informações gerais sobre Carvykti®

O ciltacabtageno autoleucel, nome comercial do Carvykti® é um medicamento de terapia avançada, do tipo produto de terapia gênica *ex vivo*. É uma imunoterapia autóloga de células T geneticamente modificadas direcionada ao "*B-cell Maturation Antigen*" ou "*Antígeno de Maturação de Células B*" (BCMA), que envolve a reprogramação das células T do paciente com uma codificação transgênica de um receptor de antígeno quimérico (CAR) que identifica e elimina as células que expressam o BCMA. BCMA é primariamente expresso na superfície das células da linha B do mieloma múltiplo maligno, bem como em células B de estágio tardio e células plasmáticas. A proteína CAR do Carvykti® possui dois anticorpos de domínio único direcionados ao BCMA criada para conferir alta avidez contra o BCMA humano, um domínio coestimulador de 4-1BB e um domínio citoplasmático de sinalização de CD3-zeta (CD3 ζ). Ao ligar-se às células expressando o BCMA, o CAR promove ativação e expansão das células T, e consequente eliminação das células alvo.

1.1.1 Apresentação

Suspensão para infusão de 0,5-1,0 x 10⁶ células T CAR-positivas viáveis/kg com máximo de 1x10⁸ células T CAR-positivas viáveis em 1 bolsa de infusão individual de 30 mL ou 70 mL.

1.1.2 Classe Terapêutica

Outros antineoplásicos

1.1.3 Indicações Terapêuticas

Carvykti® é indicado para:

- o tratamento de pacientes adultos (≥ 18 anos) com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que receberam anteriormente um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo anti-CD38.
- o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo que receberam anteriormente um inibidor de proteassoma e são refratários à lenalidomida.

A segurança e a eficácia de Carvykti® em crianças com menos de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Figura 1. Jornada do Paciente com o produto *Cilta-Cel*: Etapas de Fabricação, Infusão e Monitoramento.



Imagem elaborada a partir de informações internas da J&J

*Centros de Referência acreditados pela J&J para aférese e criopreservação; envio das células e recebimento do medicamento CAR-T; internação para linfodepleção, infusão do CAR-T e Confidencial acompanhamento pós infusão.

** Tempo estimado de manufatura do cilta-cel

O Carvykti® foi registrado na Anvisa desde março de 2022 (Resolução-RE nº 987, de 30 de março de 2022). O produto está também autorizado para uso comercial em diversos países com Estados Unidos e União Europeia.

2 ESTRATÉGIAS DE COLETA DE DADOS

Os estudos MMY2001 e MMY3002 avaliam a segurança e eficácia de Carvykti® (ciltacabtageno autoleucel) nas respectivas indicações terapêuticas aprovadas atualmente, para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

O estudo MMY4009 avaliará a segurança e efetividade de Carvykti® a longo prazo.

2.1 Estudo MMY2001

O Estudo MMY2001 (Fase Ib/II) foi um estudo aberto que avaliou a segurança e eficácia do Carvykti® em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que haviam recebido tratamento prévio com inibidor de proteassoma, agente imunomodulador e anticorpo anti-CD38, e tiveram progressão da doença.

Características demográficas dos pacientes: 59% eram homens, 71% caucasianos, 18% negros ou afro-americanos. A mediana de idade foi de 61 anos (faixa: 43-78 anos), com uma

mediana de 6 (faixa: 3 a 18) linhas de terapia anteriores. 90% dos pacientes haviam recebido Transplante Autólogo de Células-Tronco (TACT), e 99% eram refratários à última linha de terapia.

Pacientes com histórico de doenças graves, como comprometimento do sistema nervoso central ou insuficiência renal grave, foram excluídos do estudo. Os resultados de eficácia foram avaliados com base na taxa de resposta global definida pelos critérios da *International Myeloma Working Group (IMWG)*.

2.2 Estudo MMY3002

O estudo MMY3002 é um estudo clínico de Fase III, randomizado e multicêntrico, que avaliou a segurança e eficácia de Carvykti® para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário à lenalidomida. Os pacientes já haviam recebido pelo menos uma linha de terapia, incluindo um inibidor de proteassoma e um agente imunomodulador. No total, 419 pacientes foram divididos em dois grupos: 208 pacientes foram randomizados para o braço de Carvykti® e 211 pacientes foram randomizados para o tratamento padrão, com opções como daratumumabe, pomalidomida e dexametasona (DPd) ou bortezomibe, pomalidomida e dexametasona (VPd).

Os pacientes apresentavam uma mediana de idade de 61 anos e a maioria já havia recebido pelo menos duas linhas de terapia prévia. Todos os pacientes nos dois grupos estavam refratários à última linha de tratamento e ao agente imunomodulador. O estudo excluiu pacientes com histórico de doenças do sistema nervoso central ou neurodegenerativas.

2.3 Estudo MMY4009

Este é um estudo observacional pós-registro envolvendo pacientes de várias regiões do mundo e cerca de 30 a 50 pacientes do Brasil que receberão o medicamento Carvykti®, conforme bula aprovada. Os pacientes serão acompanhados por até 15 anos, e os dados serão coletados ao longo desse período. O desfecho primário do estudo é a segurança do tratamento, e o desfecho secundário avaliará a efetividade do produto. Os centros brasileiros que participarão do estudo para início de recrutamento ainda estão em definição.

3 ANÁLISE DE DESFECHOS DE EFICÁCIA ACUMULADOS

3.1 Extensão da Exposição

É estimado que 911 pacientes receberam ciltacabtageno autoleucel ou foram randomizados para receber ciltacabtageno autoleucel nos estudos clínicos intervencionais patrocinados pela empresa. Destes, 106 pacientes foram expostos ao ciltacabtageno autoleucel no estudo fase Ib/II, 314 pacientes foram expostos nos estudos fase II e 491 pacientes foram randomizados para ciltacabtageno autoleucel no estudo fase III.

3.1.1 Resultados do Estudo MMY2001

Com uma mediana de acompanhamento de 27,7 meses, a Sobrevida Livre de Progressão (SLP) não foi alcançada, mas a taxa de SLP foi de 76,3% (IC 95%: 66,5%; 83,6%) em 12 meses e 62,7% (IC 95%: 52,2%; 71,5%) em 24 meses. Para os pacientes que alcançaram resposta completa rigorosa (RCr), a mediana de SLP também não foi alcançada, com taxas estimadas de SLP em 12 meses de 88,8% (IC 95%: 79,5%; 94,0%) e em 24 meses de 73,5% (IC 95%: 62,3%; 81,9%).

A Sobrevida Global (SG) também não alcançou mediana, mas a taxa de SG foi de 87,6% (IC 95%: 79,2%; 92,8%) em 12 meses e 76,2% (IC 95%: 66,5%; 83,5%) em 24 meses.

Em relação à qualidade de vida, a avaliação pelo questionário EORTC QLQ-C30 indicou uma redução global na dor após a infusão de Carvykti®. O EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) é um questionário amplamente utilizado para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com câncer. No dia 100, melhorias clinicamente significativas foram observadas em 72,2% dos pacientes para dor, 53,8% para fadiga, 57,7% para funcionamento físico e 53,7% para a condição global de saúde.

Tabela 1: Resultados de eficácia para o Estudo MMY2001

	Todos os pacientes tratados (n= 97)
Taxa de resposta global (RCr^a + RPMB + RP) n (%)	95 (97,9) (92,7; 99,7)
IC de 95% (%)	
Resposta completa rigorosa (RCr ^a) n (%)	80 (82,5)
Resposta parcial muito boa (RPMB) n (%)	12 (12,4)
Resposta parcial (RP) n (%)	3 (3,1)
Duração da Resposta (DOR)^b	
Número de pacientes que responderam ao tratamento	95
DOR (Meses): Mediana (IC de 95%)	NE (23,3; NE)
Número de pacientes que responderam ao tratamento com RCr ^a	80
DOR se a melhor resposta for RCr ^a (Meses): Mediana (IC de 95%)	NE (28,3; NE)

Número de pacientes que responderam ao tratamento com RPMB ou melhor	92
GOR se a melhor resposta for RPMB ou melhor (Meses): Mediana (IC de 95%)	NE (24,4; NE)
Tempo até a Resposta (meses)	
Número de pacientes que responderam ao tratamento	95
Mediana	0,95
Faixa	(0,9; 10,7)
Tempo até RCr^a (meses)	
Número de pacientes que responderam ao tratamento com RCr ^b	80
Mediana	2,89
Faixa	(0,9; 17,8)

Fonte de Informação: PBRER (*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*) Número Documento: EDMS-RIM-1211798, 1.0

NE = não estimado

Notas: Com base na duração mediana de acompanhamento de 27,7 meses

^a Todas as respostas completas foram rigorosas (RCr)

^b A taxa de Duração de Resposta (GOR) estimada foi de 60,3% (IC de 95%: 49,6%; 69,5%) em 24 meses e 51,2% (IC de 95%: 39,0%; 62,1%) em 30 meses.

Tabela 2: Taxa de Doença Residual Mínima (DRM) negativa

	Todos os pacientes tratados (n= 97)
Taxa de DRM negativa n (%)	56 (57,7)
IC de 95% (%)	(47,3; 67,7)
Pacientes com DRM negativa e RCr n (%) ^a	42 (43,3)
IC de 95% (%)	(33,3; 53,7)
	Pacientes avaliados para DRM (N= 61)
Taxa de DRM negativa n (%)	56 (91,8)
IC de 95% (%)	(81,9; 97,3)

Fonte de Informação: PBRER Número Documento: EDMS-RIM-1211798, 1.0

DRM = Doença Residual Mínima

Nota: Com base na mediana de duração de acompanhamento de 27,7 meses

^a Foram consideradas apenas as avaliações de DRM (limiar de teste de 10^{-5}) dentro de 3 meses da obtenção de RC/RC até óbito/progressão/terapia subsequente (exclusiva). Todas as respostas completas foram rigorosas (RCr).

3.1.2 Resultados do Estudo MMY3002

Sobrevida Livre de Progressão (SLP): Após 15,9 meses de acompanhamento, a SLP foi significativamente melhor para o grupo de Carvykti® em comparação com o grupo de tratamento

padrão (DPd ou PVd). No grupo ciltacabtageno autoleucel (culta-cel), a SLP não foi atingida, enquanto no grupo controle foi de 11,8 meses. A taxa de SLP em 12 meses foi de 75,9% no grupo culta-cel e 48,6% no grupo controle.

Duração da Resposta (DOR): No grupo culta-cel, a DOR não foi atingida, enquanto no grupo controle foi de 16,6 meses. **Taxa de Resposta Global (TRG):** A taxa de TRG no grupo culta-cel foi de 99,4% e a taxa de resposta completa (RC) foi de 86,4%.

Além disso, foi observado que o tempo médio até a piora dos sintomas foi mais longo no grupo culta-cel (23,7 meses) em comparação ao grupo de tratamento padrão (18,9 meses).

Esses resultados indicam que o Carvykti® oferece benefícios significativos em termos de controle da doença e resposta em pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário, especialmente quando comparado ao tratamento padrão (PVd ou DPd).

Tabela 3: Resultados de eficácia estudo MMY3002 (Análise do conjunto de pacientes com intenção de tratamento)

	CARVYKTI® (N=208)	DPd/PVd (N=211)
Sobrevida Livre de Progressão^a		
Número de eventos, n (%)	65 (31,3)	122 (57,8)
Mediana, meses [IC de 95%] ^b	NE [22,8; NE]	11,8 [9,7; 13,8]
Taxa de risco [IC de 95%] ^c	0,26 [0,18; 0,38]	
Valor de p ^d	<0,0001	
Taxa de Resposta Completa ou Melhor, % [IC de 95%]	73,1 [66,5; 79,0]	21,8 [16,4; 28,0]
Valor de p ^e	<0,0001	
Taxa de Resposta Global (TRG)^a, % [IC de 95%]	84,6 [79,0; 89,2]	67,3 [60,5; 73,6]
Valor de p ^e	<0,0001	
Taxa DRM Negativa na População com Intenção de Tratamento, % [IC de 95%]	60,6 [53,6; 67,3]	15,6 [11,0; 21,3]
Valor de p ^f	<0,0001	

Fonte de Informação: PBRER (*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*). Número Documento: EDMS-RIM-12111798, 1.0

NE = não estimável; IC = intervalo de confiança; DRM= doença residual mínima

Nota: Com base na mediana de duração de acompanhamento de 15,9 meses

^a De acordo com o consenso do *Internationale Myeloma Working Group* (IMWG), conforme avaliado por algoritmo computadorizado.

^b Estimativa de Kaplan-Meier

^c Com base em um modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox, incluindo apenas eventos de SLP ocorridos mais de 8 semanas após a randomização. Uma taxa de risco < 1 indica uma vantagem para o braço de CARVYKTI®. Para todas as análises estratificadas, a estratificação se baseou na escolha do investigador (PVd ou DPd), estadiamento do ISS (I, II, III) e número de linhas anteriores (1 vs. 2 ou 3) conforme randomizados.

^d Teste de log-rank estratificado ponderado (peso de 0 na estatística de log-rank para as primeiras 8 semanas após a randomização, e 1 posteriormente).

^e Teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel qui-quadrado

^f Teste exato de Fisher

Na segunda análise interina do estudo randomizado MMY3002, com um acompanhamento mediano de 33,6 meses, não foi atingida a mediana de sobrevida global (SG) para ambos os braços de tratamento. A comparação entre Carvykti® e o tratamento padrão mostrou uma razão de risco (RR) de 0,55 (IC 95%: 0,39; 0,79), com um valor de p de 0,0009, indicando uma melhora estatisticamente e clinicamente significativa na SG com Carvykti®, resultando em uma redução de 45% no risco de morte.

As taxas de sobrevida em 30 meses foram de 76,4% para Carvykti® e 63,8% para o tratamento padrão. Os detalhes da SG estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Resumo dos resultados atualizados da sobrevida global (data de corte 01 de maio de 2024); para o Estudo MMY3002 (IA2) (Conjunto de Análise de Intenção de Tratar)

	CARVYKTI® (N=208)	Tratamento Padrão(N=211)
Sobrevida Global (SG)		
Número de eventos (%)	50 (24,0%)	83 (39,3%)
Número de censurados (%)	158 (76,0%)	128 (60,7%)
Estimativa de Kaplan-Meier (meses)	-	-
Mediana (IC de 95%)	NE (NE, NE)	NE (37,75; NE)
Valor de P ^a	0,0009	-
Taxa de risco (IC de 95%) ^b	0,55 (0,39; 0,79)	-
Taxa de sobrevida em 12 meses % (IC de 95%)	84,1 (78,4; 88,4)	83,6 (77,9; 88,0)
Taxa de sobrevida em 24 meses % (IC de 95%)	78,8 (72,6; 83,8)	66,2 (59,3; 72,2)
Taxa de sobrevida em 30 meses % (IC de 95%)	76,4 (70,0; 81,6)	63,8 (56,9; 69,9)

Fonte de Informação: PBRER Número Documento: EDMS-RIM-1211798, 1.0

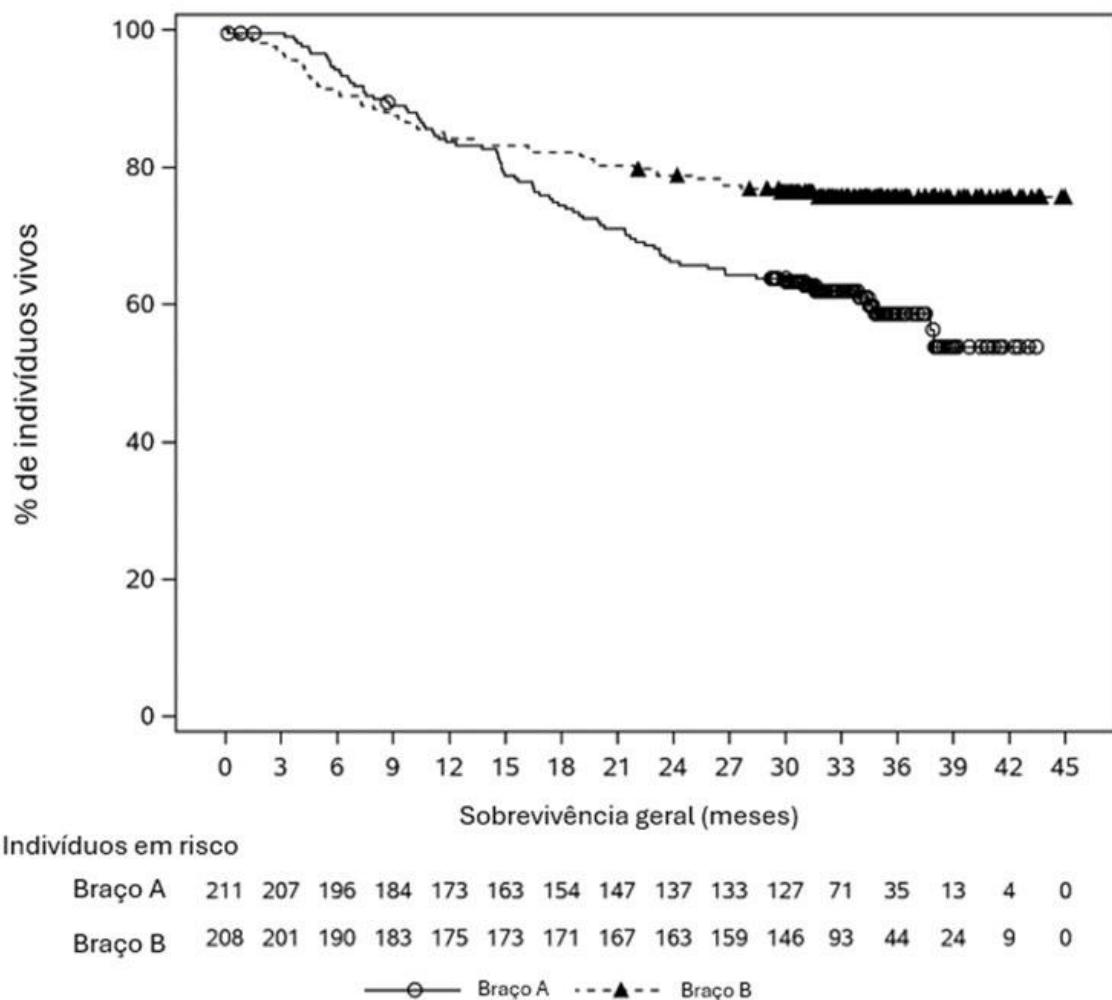
Chave: IC = intervalo de confiança.

^a valor de p é baseado no teste de log-rank estratificado com escolha do investigador (PVd ou DPd), estadiamento ISS (I, II, III) e número de linhas anteriores (1 vs. 2 ou 3) como randomizado.

^b Razão de risco e IC de 95% de um modelo de riscos proporcionais de Cox com tratamento como única variável explicativa e estratificado com escolha do investigador (PVd ou DPd), estadiamento do ISS (I, II, III) e número de linhas anteriores (1 vs. 2 ou 3) conforme randomizado. Uma taxa de risco <1 indica uma vantagem para o braço B.

Nota: O conjunto de análise de intenção de tratar consiste em indivíduos que foram randomizados no estudo.

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier para resultados atualizados de sobrevida global (data de corte 01 de maio de 2024); Conjunto de análise de intenção de tratar (Estudo MMY3002 (IA2))



Chave: Braço A = PVd ou DPd; Braço B = Uma sequência de aférese, terapia ponte (PVd ou DPd), regime de condicionamento (ciclofosfamida e fludarabina) e infusão de ciltacel.

Chave: PVd = pomalidomida-bortezomide-dexametasona; DPd = daratumumabe-pomalidomida-dexametasona.

Nota: O conjunto de análise de intenção de tratamento é composto por pacientes randomizados no estudo.

Os resultados da escala total de sintomas do Questionário de Sintoma e Impacto de Mieloma Múltiplo [*Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire*] (*MySIm-Q*), um questionário de resultados relatados pelo paciente que avalia a gravidade da dor, neuropatia, fadiga, sintomas digestivos e cognitivos, demonstraram um atraso na piora dos sintomas com Carvykti®. O tempo médio para uma piora sustentada dos sintomas do mieloma múltiplo foi de 34,3 meses (IC de 95%: 32,2; NE) para a terapia padrão de tratamento e NE para Carvykti® (IC de 95%: NE; NE) (RR = 0,38 [IC de 95%: 0,24; 0,61]; $p < 0,0001$).

Os resultados reforçam a superioridade do Carvykti® em relação ao tratamento padrão na SG e no controle dos sintomas associados ao mieloma múltiplo.

4 ANÁLISE DOS DADOS DE SEGURANÇA

4.1 Visão geral de segurança clínica

Os dados de segurança clínica fornecidos nesse relatório são provenientes do banco de dados de segurança global da empresa, que contém relatos de eventos adversos (EA) recebidos de várias fontes: notificação espontânea, autoridades reguladoras, literatura médica, ensaios clínicos, estudos pós-comercialização, registros e outras fontes solicitadas. Todos os eventos são codificados usando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (*MedDRA*) na versão mais atualizada. Os dados contemplam o período de 28 de fevereiro de 2022 a 28 de fevereiro de 2024. A coleta de dados de segurança no Estudo MMY2001 foi encerrada.

4.2 Eventos adversos

Durante o período do relatório, é possível observar que as principais categorias dentro do Sistema de Órgão de Classe (SOC) de eventos adversos recebidos pela empresa foram:

Tabela 5: Dados cumulativos de eventos adversos graves de ensaios clínicos (todos os protocolos)

Sistema de Órgão de Classe (SOC)	Volume de eventos adversos
Infecções e infestações	392
Distúrbios do sistema nervoso	146
Distúrbios do sistema imunológico	101
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	80
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	64
Distúrbios gerais e condições do local de administração	59
Distúrbios gastrointestinais	48
Investigações	39
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	38
Distúrbios cardíacos	24
Distúrbios do metabolismo e nutrição	23
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	23
Distúrbios renais e urinários	23
Lesão, envenenamento e complicações processuais	21
Transtornos psiquiátricos	18
Distúrbios vasculares	17
Distúrbios oculares	9
Distúrbios hepatobiliares	9
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	5
Sistema reprodutivo e distúrbios da mama	2
Distúrbios endócrinos	1
Procedimentos cirúrgicos e médicos	1
Total	1,143

Fonte de informação: Tabela elaboradas a partir de informações enviadas pela empresa J&J

Tabela 6: Dados cumulativos de eventos adversos de fontes de dados pós-comercialização

Sistema de Órgão de Classe (SOC)	Espontâneo, incluindo literatura e autoridade regulatória		Estudo pós-comercialização Não intervencionista e relatórios de outras fontes solicitadas
	Sério (Cumulativo)	Não Sério (Cumulativo)	
	Sério (Cumulativo)		
Distúrbios do sistema nervoso	153	52	36
Distúrbios do sistema imunológico	139	3	64
Distúrbios gerais e condições do local de administração	114	160	16
Infecções e infestações	80	47	27
Procedimentos cirúrgicos e médicos	43	6	0
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	40	4	17
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	22	0	3
Investigações	22	70	8
Lesão, envenenamento e complicações processuais	15	36	0
Distúrbios gastrointestinais	14	31	0
Distúrbios cardíacos	12	1	2
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	12	8	7
Distúrbios renais e urinários	6	0	12
Distúrbios vasculares	4	7	0
Transtornos psiquiátricos	2	11	5
Distúrbios oculares	2	4	1
Distúrbios do metabolismo e nutrição	1	7	0
Distúrbios hepatobiliares	1	2	1
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	1	10	0
Problemas com o produto	1	25	0
Distúrbios endócrinos	0	0	1
Afecções dos Tecidos cutâneos e subcutâneos	0	7	0
Circunstâncias sociais	0	2	0

Fonte de informação: Tabela elaboradas a partir de informações enviadas pela empresa J&J

Os eventos adversos emergentes do tratamento (EAET) de grau 3 ou 4 foram observados em todos os pacientes tratados com ciltacabtageno autoleucel, e 54,6% experimentaram EAET graves.

Os pacientes podem apresentar citopenias por várias semanas após a quimioterapia linfodepletora e infusão de ciltacabtageno autoleucel. A citopenia grave pode contribuir para a suscetibilidade à infecção (neutropenia e linfopenia) e sangramento (trombocitopenia). Foram notificados acontecimentos adversos citopénicos em 93% dos indivíduos tratados com ciltacabtageno autoleucel em todos os ensaios clínicos. Neutropenia (89,6%), Linfopenia (35,6%), Trombocitopenia (61,6%). Os pacientes tratados com ciltacabtageno autoleucel, maior parte dos casos de grau 3 e 4 de trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, e anemia foram recuperados. Não houve complicações infecciosas significativas e nem eventos grau 5. Infecções graves, incluindo

infecções fatais ou potencialmente fatais, foram relatadas em indivíduos tratados com ciltacabtageno autoleucel em ensaios clínicos e uma infecção grave foi identificada como uma reação adversa. 52% tiveram um EAET dentro da categoria de Infecções e Infestações.

Hipogamaglobulinemia foi relatada em 30% dos indivíduos tratados com ciltacabtageno autoleucel em ensaios clínicos, dos quais 44% tiveram o evento recuperado.

Síndrome de liberação de citocinas (SLC) foi comum, mas a maioria dos casos era de baixo grau e tratada de forma eficaz com terapia de suporte. Síndrome de liberação de citocinas (SLC) ocorreu em 83.3%, dos quais 2,5% dos casos apresentaram SLC \geq Grau 3, e quase todos (97.9%) se recuperaram. A linfocitose hemofagocítica (HLH) foi relatada para 6 pacientes (3,9%), dos quais 1 paciente (0,7%) experimentou HLH como um EAET (Grau 3 ou 4: 0). Cinco pacientes (3,3%) relataram HLH como um sintoma emergente do tratamento da Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC; Grau 3 ou 4: 3 [2,0%]). Infecções foram menos frequentes no braço celta-cel (62%, com grau 3/4 foram 27%), enquanto no braço controle foram (71%, com grau 3/4 foram 25%). Os sinais e sintomas clínicos da SLC podem incluir, mas não estão limitados a: febre (com ou sem calafrios), calafrios, hipotensão, hipóxia e enzimas hepáticas elevadas. Potencialmente fatais, as complicações da SLC podem incluir disfunção cardíaca, toxicidade neurológica e HLH. Pacientes que desenvolvem HLH podem ter um risco aumentado de sangramento grave.

Neurotoxicidades associadas às células CAR-T foram reportadas em 22% 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. Tipos específicos de neurotoxicidade além do ICANS incluem Movimento e Toxicidade Neurocognitiva (MNT) com sinais e sintomas de parkinsonismo, Guillain-Barré Síndrome (GBS), neuropatia periférica e paralisias de nervos cranianos. ICANS e outras neurotoxicidades não são mutuamente exclusivas, pois os pacientes podem apresentar ICANS e outras neurotoxicidades. Toxicidades neurológicas (incluindo ICANS e outras neurotoxicidades) foram identificadas como uma reação adversa. 22,5% dos pacientes apresentaram algum tipo de neurotoxicidade, 11,4% apresentaram ICANS, dos quais foram notificados grau 3 ou 4 em 1,8% dos indivíduos e de grau 5 em <1% (1 indivíduo), e 14,9% apresentaram outras neurotoxicidades. Na data de corte do relatório, 91% dos pacientes estavam recuperados.

Em todos os ensaios clínicos, 9 indivíduos do sexo masculino (2,3%) tratados com ciltacabtageno autoleucel apresentaram sinais e sintomas de parkinsonismo (distinto de ICANS). Os graus máximos de toxicidade do MNT foram Grau 1 para 1 paciente, Grau 2 para 2 pacientes

e Grau 3 para 6 pacientes. Um paciente morreu de toxicidade neurológica com parkinsonismo de Grau 3 em andamento 247 dias após a administração de ciltacabtageno autoleucel e 2 pacientes com parkinsonismo em andamento (graus 2 e 3) morreram de causas infecciosas 162 e 119 dias após a administração de ciltacabtageno autoleucel. Um paciente está recuperado. Os 5 restantes apresentaram sintomas de parkinsonismo que ainda persistem (309 a 996 dias após a administração de ciltacabtageno autoleucel). Todos os 9 indivíduos tinham histórico de síndrome de liberação de citocinas LS, enquanto a maioria (67%) desses indivíduos tinha ICANS anterior. No momento do corte dos dados, 67% dos indivíduos não haviam se recuperado. Após a implementação de estratégias de gerenciamento dos pacientes, mais de 350 pacientes foram tratados com ciltacabtageno autoleucel ao longo do programa de desenvolvimento clínico Carvykti®, e a incidência de MNTs/parkinsonismo diminuiu de aproximadamente 5,1% para cerca de 1,4%.

Malignidades hematológicas de origem mielóide e de células T foram relatadas em ensaios clínicos com ciltacabtageno autoleucel e linfoma de células T, síndrome mielodisplásica (SMD) e leucemia mieloide aguda (MLA) foram identificados como reações adversas.

No Estudo MMY2001, foram notificadas neoplasias mieloides em 8,5% (9/106) dos indivíduos a partir do estudo encerramento (acompanhamento médio de 33,0 meses). Houve 6 casos de síndrome mielodisplásica (SMD), 2 casos de leucemia mieloide aguda (MLA) e 1 caso de SMD seguido de MLA. No Estudo MMY3002, foram notificadas neoplasias mieloides em 2,6% (5/196) dos indivíduos (1,2 acontecimentos por 100 pessoas-ano após infusão de ciltacabtageno autoleucel) em 27 de fevereiro de 2024 (mediana de acompanhamento de 28,1 meses). Houve 2 casos de SMD, 1 caso de MLA e 2 casos de SMD seguido pela MLA. Todos os pacientes tinham mutações genética associadas ao desenvolvimento de SMD ou MLA presentes antes de receber ciltacabtageno autoleucel. Em 27 de fevereiro de 2024, ocorreram 3 casos adicionais de neoplasias mieloides em estudo de acompanhamento de longo prazo (Estudo MMY4002; acompanhamento médio de 31,8 meses), representando uma taxa de incidência a longo prazo de 2 acontecimentos por 100 pessoas-ano após infusão de ciltacabtageno autoleucel. Casos de SMD e MLA também foram relatados no uso pós comercialização. Na população de todos os ensaios clínicos, segundas malignidades primárias (exceto hematológicas, malignidades de origem mieloide e de células T) foram relatadas em 4,3% dos indivíduos tratados com ciltacabtageno autoleucel.

Destaca-se que em 15 de novembro de 2023, a *Food and Drug Administration (FDA)* emitiu um Sinal de segurança recentemente identificado para linfomas de célula T secundária, incluindo Linfomas CAR-positivos, com imunoterapias autólogas de células T geralmente modificadas dirigidas por BCMA ou CD19, incluindo ciltacabtagene autoleucel. A notificação

do sinal emitido pela FDA foi submetida às autoridades de saúde na Austrália, Áustria, Brasil, União Europeia e Suíça em 17 de novembro de 2023. Além disso, um sinal sobre o linfoma de células T foi aberto em 15 de novembro de 2023. Com base na avaliação do sinal, o CCDS (*Company Core Data Sheet*) e outros RSI (*Reference Safety Information*) de produtos foram atualizados para refletir este novo tipo de evento adverso.

Trinta e cinco indivíduos (36,1%) morreram até a data de corte dos dados (17,5% das mortes por Progressão de doença (PD); e 18,6% devido a Eventos Adversos).

Com base numa avaliação dos dados clínicos e do início em relação à infusão de ciltacabtageno autoleucel, o perfil de segurança de Cartykti® é consistente com o entendimento atual do mecanismo de ação das terapias CAR-T.

4.3 Plano de minimização de risco

O plano de minimização de risco é um documento com informações de segurança de um produto que visa identificar, caracterizar, prevenir e minimizar riscos importantes associados ao uso de um medicamento. Esse plano é fundamental para assegurar que os benefícios do produto superem os potenciais riscos à saúde.

O plano de minimização de risco descreve aspectos de riscos potenciais conhecidos e suspeitos. Trata-se de um documento prospectivo, que se concentra no planejamento e gerenciamento do benefício-risco, utilizando abordagens proativas para mitigar eventuais problemas. É importante destacar que este é um processo dinâmico, que continua a evoluir ao longo do ciclo de vida do produto, permitindo ajustes com base em novos dados e evidências que possam surgir.

Os riscos são categorizados em *riscos importantes identificados*, que se referem a ocorrências indesejadas com evidências adequadas que estabelecem uma associação com o medicamento. Em contrapartida, os *riscos potenciais importantes* são caracterizados por ocorrências indesejadas cuja associação com o medicamento é suspeita, mas ainda não foi confirmada. Por fim, as *informações faltantes* referem-se a lacunas no conhecimento sobre a segurança do produto usada para uma indicação ou população, indicando que os dados disponíveis são insuficientes para uma avaliação completa. Na tabela abaixo, os riscos são descritos conforme o Plano de Minimização de Risco.

Tabela 7. Riscos – Plano de Minimização de Riscos

Riscos Importantes Identificados	Riscos Potenciais Importantes	Informações Faltantes
<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de liberação de citocina (incluindo HLH) Toxicidades neurológicas (incluindo ICANS e outras neurotoxicidades) Citopenia prolongada ou recorrente (excluindo anemia) Infecções graves Hipogamaglobulinemia Malignidades secundárias hematológicas de células T e origem mieloide 	<ul style="list-style-type: none"> Malignidade secundária (exceto malignidades hematológicas de células T e origem mieloide) Diminuição da viabilidade celular devido ao manuseio ou preparação inadequada do produto Síndrome de lise tumoral Agravamento da doença do enxerto contra o hospedeiro Geração de replicação lentivírus competente 	<ul style="list-style-type: none"> Segurança a longo prazo: Impacto na gravidez e lactação Uso em pacientes com doença autoimune preexistente Uso em pacientes com doenças neurodegenerativas preexistentes Uso em pacientes com envolvimento ativo do SNC por malignidade <p>Uso em pacientes com infecção crônica controlada por HIV e HBV/HCV</p>

Fonte de Informação: Carvykti® Core-RMP [Risk Management Plans] (versão 4)

4.4 Atividades de Farmacovigilância de Rotina

As atividades de Farmacovigilância (FV) de rotina incluem a coleta de evento adverso, o acompanhamento e notificação de eventos adversos individuais de qualquer fonte; detecção de sinal e avaliação para identificar novos riscos; preparação e submissão de relatórios agregados de segurança, como os Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco (RPBR).

Além das atividades de FV de rotina, para o produto Carvykti®, a empresa adota ações adicionais de minimização de risco visando a segurança dos pacientes.

Tabela 8: Descrição das ações de atividades para minimização de risco tomadas pela empresa:

Cuidados com a segurança	Atividades para reduzir riscos durante o tratamento
Programa de distribuição controlada e disponibilidade de Tocilizumabe	Ação tomada para ensinar sobre os riscos e manejo dos eventos adversos durante o tratamento para minimizar o risco de CRS (síndrome de liberação de toxinas) e neurotoxicidade, incluindo ICANS e outros.
Programa educacional para os profissionais de saúde (HCP)	
Programa educacional para o paciente	Para o paciente que é tratado com ciltacabtagen autoleucel é disponibilizado um cartão de paciente, onde é explicado sobre o tratamento, eventos adversos, contatos médicos. Este cartão é carregado com o paciente para ter todas as informações sobre o seu tratamento.
Treinamento para manuseio do medicamento	Para minimizar o risco de diminuição na viabilidade celular devido ao manuseio ou preparação inadequados do produto é feito um treinamento para fornecer orientações sobre as precauções a serem tomadas antes do manuseio ou administração de ciltacabtagen autoleucel.

5 ANÁLISE INTEGRADA DE BENEFÍCIO-RISCO

Uma revisão abrangente e detalhada de todos os dados de segurança e eficácia atualmente disponíveis para Carvykti® não revelou alterações no perfil de benefício-risco aceitável desse medicamento para o tratamento de pacientes adultos nas indicações aprovadas.

O perfil de benefício-risco favorável foi mantido pelos dados de segurança e eficácia que se tornaram disponíveis durante o período desse relatório. A empresa continuará a monitorar os riscos identificados e potenciais de Carvykti® por meio de atividades rotineiras e adicionais de farmacovigilância, bem como a manutenção da eficácia do produto nas indicações já aprovadas por esta agência e continuará a monitorar sua eficácia a longo prazo através dos estudos clínicos em andamento e estudo de monitoramento pós-comercialização.

O monitoramento contínuo garantirá que as informações de segurança e eficácia atualizadas estejam disponíveis em tempo hábil e que quaisquer futuras alterações no perfil de benefício-risco de Carvykti® sejam devidamente relatadas e gerenciadas.

6 DADOS SOBRE SERVIÇOS DE SAÚDE QUALIFICADOS PARA APLICAÇÃO DO PRODUTO COMERCIAL NO BRASIL

Atualmente (atualização de Set/2024), o serviço de saúde qualificado pela Empresa para coleta das células do paciente (aférese), como material de partida, até a disponibilização do produto para infusão (tratamento), é a “**Fundação Antonio Prudente – A.C Camargo Câncer Center**”, em São Paulo (SP).

As informações atualizadas a respeito de quais centros estão qualificados podem ser acessadas através do SAC da Empresa, conforme mencionado na bula de Carvykti®.

7 CONCLUSÃO

Com base nos dados apresentados pela Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA, provenientes de dados de pesquisas clínicas em acompanhamento e estudos observacionais pós-registro com pacientes tratados com Carvykti®, o balanço benefício-risco do produto permanece favorável e inalterado. As evidências continuam a demonstrar a eficácia significativa do tratamento, com respostas duráveis e melhorias na sobrevida global dos pacientes, reforçando o papel do

Carvykti® como uma opção terapêutica inovadora e eficaz para o mieloma múltiplo recidivado e refratário.

No entanto, a importância de manter o monitoramento de dados de longo prazo no período pós-comercialização deve ser destacada, especialmente em relação aos eventos adversos graves, como toxicidades hematológicas e neurotoxicidades. Este acompanhamento é essencial para a identificação precoce de potenciais sinais de segurança e para a avaliação contínua da eficácia sustentada em diferentes subgrupos de pacientes, considerando a complexidade do tratamento com terapias CAR-T.

Os avanços observados na redução de recidivas e em outros desfechos clínicos são relevantes, mas é imprescindível que protocolos robustos de tratamento e farmacovigilância sejam implementados. Esses esforços garantirão que a introdução e o uso do produto no mercado brasileiro atendam aos mais altos padrões de segurança e eficácia. Além disso, é necessário promover a qualificação de centros e profissionais especializados no manejo das toxicidades associadas ao tratamento e acompanhamento efetivo do paciente.

Por fim, a ampliação do acesso controlado à terapia deve ser cuidadosamente planejada, levando em conta os altos custos e a infraestrutura exigida, para que pacientes elegíveis possam se beneficiar desta inovação terapêutica de forma segura e eficaz. Essa abordagem fortalecerá a confiança na utilização de terapias avançadas no Brasil e contribuirá para o avanço do campo de oncologia hematológica no país.

8 REFERÊNCIAS

Este relatório foi baseado nas informações submetidas à Anvisa e aprovadas no registro do produto e suas atualizações.

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 (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112363437>).