

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## CARVYKTI (CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL)

*Tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

30/05/2025

---

Carvykti (Ciltacabtagene autoleucel)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 26/05/2025

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Ciltacabtagene autoleucel

**Nome do medicamento:** Carvykti

**Apresentação:**

*Carvykti - 1 Unidade, Dispersão para perfusão,  $3.2 \times 10^6$  -  $1.0 \times 10^8$  células, registo n.º 5843867*

**Titular da AIM:** Janssen-Cilag International N.V.

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença durante a última terapêutica.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Carvykti (ciltacabtagene autoleucel) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença durante a última terapêutica

Face a terapêutica padrão o medicamento teve indicação de valor terapêutico acrescentado (VTA) maior.

## RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Carvykti (ciltacabtagene autoleucel), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

O mieloma múltiplo é uma doença oncológica, caracterizada pela proliferação anormal de células da linhagem plasmocitária, habitualmente associadas à produção de uma imunoglobulina monoclonal. Está muitas vezes associada a vários sintomas incapacitantes como sendo a dor óssea/fraturas ósseas, anemia, infeções de repetição e insuficiência renal.

Apesar de subdiagnosticada e insidiosa, o Registo Oncológico Nacional (2010) mostra 539 casos, sendo que a maioria (60%) ocorre acima dos 65 anos de idade e 30 % acima dos 75 anos. O facto da prevalência aumentar com a idade acarreta, com frequência, maior dependência gradual para as atividades de vida diárias. São frequentes os internamentos para controlo sintomatológico, bem como resolução de quadros infecciosos.

Apesar de se manter uma doença incurável, tem havido melhoria do armamentário terapêutico disponível, o que tem levado a melhoria da sobrevivência e qualidade de vida destes doentes. Os doentes que necessitam tratamento de primeira linha podem ser separados face à sua intenção de tratamento mais intensivo e consolidação com auto-transplante de progenitores hematopoiéticos. É frequente a necessidade de linhas terapêuticas subsequentes, sendo que cerca de 1/3 dos doentes se perde em cada linha terapêutica, e a sobrevivência global mediana situação nos 5 anos (superior para os doentes tratados mais agressivamente e inferior para a utilização de esquemas com intuito controlo sintomático).

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

CARVYKTI é uma imunoterapia com células T autólogas geneticamente modificadas direcionadas contra BCMA, que envolve a reprogramação das próprias células T do doente com um transgene que codifica um recetor antigénico quimérico (CAR) que identifica e elimina células que expressam BCMA. O BCMA é expresso principalmente na superfície das células da linhagem B do mieloma múltiplo maligno, bem como nas células B de fase tardia e nas células plasmáticas. A proteína CAR de CARVYKTI inclui dois anticorpos de domínio único dirigidos a BCMA concebidos para conferir uma elevada avidéz contra BCMA humanos, um domínio coestimulador 4-1BB e um domínio citoplasmático de sinalização CD3-zeta (CD3ζ). Quando se liga a células que expressam BCMA, a proteína CAR promove a ativação das células T, a expansão e a eliminação das células alvo.

A substância ativa de Carvykti é o ciltacabtagene autoleucel e está disponível entre  $3.2 \times 10^6$  e  $1 \times 10^8$  para infusão única. A resposta é durável neste grupo de doentes em recidiva/refratários, tendo como efeitos secundários mais comuns a neutropenia, a síndrome de libertação de citocinas, hipertermia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia, dor musculo-esquelética, hipotensão.

Poucos ensaios de fase 3 se focaram em pacientes com duas ou mais linhas prévias de tratamento. Doentes que progrediram após bortezomib e lenalidomida, a pomalidomida e dexametasona é considerado um tratamento elegível, com base no ensaio MM-003. Esta combinação foi ainda comparada com a combinação tripla com isatuximab, pomalidomida e dexametasona (ensaio ICARIA), com benefício para a terapêutica tripla. O ensaio CANDOR (carfilzomib e dexametasona vs daratumumab, carfilzomib e dexametasona) também inclui uma análise de 266 doentes com duas ou mais terapêuticas prévias que mostram benefício para o triplete. Também o ensaio IKMEA mostra benefício para o triplete isatuximab, carfilzomib e dexametasona, face ao duplete.

O anticorpo elotuzumab está indicado para tratamento, associado à pomalidomida ou lenalidomida, adicionado à dexametasona, segundo os dados do ensaio ELOQUENT-3.

O prognóstico dos doentes triplamente refratários (imunomoduladores, inibidores dos proteossomas e anticorpos anti-CD38) apresenta uma sobrevida mediana de apenas 5,6 meses. Neste contexto, o tratamento de quimioterapia intensiva com bortezomib, dexametasona, talidomida, cisplatina, doxorrubicina, ciclofosfamida e etoposido pode ser usado. O selinexor, um inibidor seletivo covalente reversível da exportação nuclear (SINE) proteica que bloqueia especificamente a exportina 1 (XPO1),

em combinação com dexametasona, é indicado para o tratamento de mieloma múltiplo em doentes adultos que tenham recebido, pelo menos, quatro terapêuticas anteriores e cuja doença seja refratária a, pelo menos, dois inibidores de proteassoma, dois agentes imunomoduladores e um anticorpo monoclonal anti-CD38, e que tenham demonstrado progressão da doença na última terapêutica (estudo STORM). Também um inibidor oral da pan-deacetilase, o fármaco panabinostato foi aprovado em combinação com bortezomib e dexametasona, com base nos ensaios PANORAMA, que mostrou reverter parcialmente a resistência ao bortezomib. O fármaco melfalano flufenamida é um conjugado que entrega o agente alquilante à célula tumoral, embora ainda esteja em processo de aprovação. O Belantamab mafodotina é um anticorpo anti-BCMA conjugado com maleimidocaproil monometilauristatina. O ensaio DREAMM-2 incluía 196 doentes resistentes a três classes, com respostas globais de 31%.

Neste momento, o prognóstico dos doentes resistentes ou refratários a imunomoduladores, inibidores dos proteossomas e anticorpo anti-CD38 é muito reservado, sem opção terapêutica parametrizada, ou fármacos financiados em Portugal.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de ciltacabtagene autoleucel “*para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença durante a última terapêutica*”.

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de ciltacabtagene autoleucel.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e demonstraram progressão da doença durante a última terapêutica	– ciltacabtagene autoleucel	– Terapêutica à escolha do médico

Termos de comparação

Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p><b>Ciltacabtagene autoleucl</b></p> <p>Dose: dose única para perfusão contendo uma dispersão de células T CAR-positivas viáveis num saco de perfusão. A dose-alvo é de <math>0,75 \times 10^6</math> células T CAR-positivas viáveis/kg de peso corporal (não excedendo <math>1,0 \times 10^8</math> células T CAR-positivas viáveis). A perfusão demora, habitualmente, menos de 60 minutos.</p>
	Medicamento comparador	<p>Medicamentos utilizados nos esquemas terapêuticos do estudo LocoMMotion, nas dosagens referidas nos RCM respetivos.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	<p><b>Pré-tratamento</b></p> <p>Regime de ciclofosfamida 300 mg/m<sup>2</sup> por via IV e fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> por via IV diariamente, durante 3 dias.</p> <p>A perfusão de Carvykti® deve ser administrada 5 a 7 dias após o início do regime de depleção linfocitária.</p> <p>Se a resolução das toxicidades devido ao regime de depleção linfocitária até ao grau 1 ou inferior demorar mais de 14 dias, resultando assim em atrasos na dose de Carvykti®, o regime de depleção linfocitária deve ser administrado novamente passado um mínimo de 21 dias após a primeira dose do primeiro regime de depleção linfocitária.</p> <p><b>Medicamentos pré-perfusão</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Devem ser administrados a todos os doentes 30 a 60 minutos antes da perfusão de Carvykti®:</li> <li>• Antipirético (paracetamol 650 a 1.000 mg por via oral ou IV);</li> </ul> <p>Anti-histamínicos (difenidramina 25 a 50 mg ou equivalente por via oral ou IV).</p>
	Medicamento comparador	<p>De acordo com o RCM e dos vários esquemas realizados.</p>

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidas encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

<b>Medida de resultado</b>	<b>Pontuação</b>	<b>Importância</b>
Sobrevivência Global	9	Crítico
Qualidade de Vida	7	Crítico
Sobrevivência Livre de Progressão	6	Importante
Taxa de Resposta Completa	5	Importante
Taxa de Resposta Global	4	Importante
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítico
Eventos adversos grau 3 ou 4	7	Crítico
Eventos adversos	5	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu um estudo de comparação indireta<sup>1</sup>, ajustada, não ancorada, entre dois estudos de braço único, o estudo CARTITUDE-1 (ciltacabtagene autoleucel) e o estudo LocoMMotion (tratamento padrão). Estes dois estudos incluíram doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e/ou refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores. Este estudo de comparação indireta foi considerado relevante para a presente avaliação.

### Descrição dos estudos incluídos na comparação indireta

#### Estudo 68284528MMY2001 (CARTITUDE-1)<sup>2</sup>

O estudo 68284528MMY2001 (CARTITUDE-1)<sup>2</sup> foi um estudo de fase 1b-2, de braço único, aberto, que teve lugar em 16 centros nos EUA, e incluiu 97 doentes adultos com mieloma múltiplo, que tinham recebido anteriormente um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38, e que tinham recebido pelo menos 3 linhas prévias de tratamento ou eram duplamente refratários a um agente imunomodulador e um inibidor do proteassoma, que receberam uma infusão única de ciltacabtagene autoleucel (dose-alvo  $0,75 \times 10^6$  células T-viáveis CAR positivas por quilo de peso), administrada 5 a 7 dias após o início de linfopenia, e avaliou a taxa de resposta global dos doentes que receberam tratamento.

Para serem incluídos, os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1, apresentar doença mensurável (definida como incluindo um dos seguintes critérios: concentração de paraproteína monoclonal do soro superior ou igual a 1,0 g/L ou , concentração de paraproteína monoclonal da urina superior ou igual a 200 mg/24 horas; ou mieloma múltiplo de cadeias leves sem doença mensurável no soro ou urina, com cadeias leves no soro superior ou igual a 10 mg/dL e uma razão Kappa/Lambda no soro anormal), e terem progressão da doença durante o último tratamento ou nos 12 meses seguintes.

Os doentes selecionados eram primeiro submetidos a aferese para colheita de células mononucleares do sangue periférico, que eram enviadas para o promotor. Previamente à infusão de ciltacabtagene

autoleucl, os doentes recebiam um regime de condicionamento, que incluiu, ao longo de 3 dias, ciclofosfamida na dose diária de 300 mg/m<sup>2</sup>, administrada por via endovenosa, e fludarabina na dose diária de 30 mg/m<sup>2</sup>, também por via endovenosa.

A medida de resultado primária foi a taxa de resposta global, definida como a proporção de doentes que atingem uma resposta parcial ou melhor, de acordo com os critérios de resposta IMWG, avaliada por revisão centralizada, na população que recebeu a dose-alvo de ciltacabtagene autoleucl. As medidas de resultado secundárias incluíram a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global.

Um total de 113 doentes foram incluídos, e 97 doentes (85,8%) receberam a dose-alvo de ciltacabtagene autoleucl. Dos 16 doentes incluídos no estudo mas excluídos das análises de eficácia, 8 doentes morreram, 2 apresentaram progressão da doença, 2 retiraram o consentimento informado, e 4 doentes não receberam ciltacabtagene autoleucl. Na data de corte (11 de janeiro de 2022), a duração mediana de seguimento era de 27,7 meses.

No basal, os doentes tinham em média 62,0 anos, 58,8% eram do sexo masculino, 71,1% eram de raça branca, e 17,5% eram de raça negra. Apresentavam um estado funcional ECOG de 0 40,2%, e de 1 55,7%. Do total, 58,8% dos doentes tinham mieloma múltiplo IgG, 8,2% mieloma IgA, 24,7% mieloma de cadeias leves (Kappa 15,5%; Lambda 9,3%). Apresentavam doença em estadio I 62,9% dos doentes, em estadio II 22,7%, e em estadio III 14,4%. Não apresentavam lesões líticas 28,9%, 1-3 lesões líticas 18,6%, 4-10 lesões líticas 15,5%, e mais de 10 lesões líticas 37,1%. Observava-se presença extra-medular de plasmocitomas em 13,4% dos doentes. Na biópsia, 60,2% apresentava medula óssea com menos de 30% de plasmócitos, 18,1% com medula óssea com 30 a 60% de plasmócitos, e em 21,7%, medula óssea com mais de 60% de plasmócitos.

Do total de doentes, 87,6% eram refratários a um agente imunomodulador + um inibidor do proteassoma + um anticorpo anti-CD38, 89,7% eram refratários a um inibidor do proteassoma, 97,9% eram refratários a um agente imunomodulador, e 99,0% eram refratários a um anticorpo anti-CD38.

Na data de corte (11 de janeiro de 2022), a taxa de resposta global era de 97,9% (IC95% 92,7 a 99,7), a mediana de sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingida (IC95% 24,5 a NE), e a mediana de sobrevivência global também ainda não tinha sido atingida (IC95% NE a NE). A taxa de sobrevivência global a 24 meses era de 76,2% (IC95% 66,5 a 83,5).

Do total, 54,6% apresentaram eventos adversos graves.

### **Estudo LocoMMotion<sup>3</sup>**

O estudo LocoMMotion<sup>3</sup> foi um estudo de coorte, prospetivo, de braço único, internacional (Europa e EUA), que teve lugar em 76 centros de 10 países, que incluiu 248 doentes com mieloma múltiplo em recaída /refratário, que receberam pelo menos 3 linhas prévias de tratamento ou que eram duplamente refratários a um agente imunomodulador e um inibidor do proteassoma, que tinham recebido anteriormente um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38, e que tiveram progressão da doença durante ou após o último tratamento.

Para serem incluídos, os doentes tinham de apresentar doença mensurável (definida como incluindo um dos seguintes critérios: concentração de paraproteína monoclonal do soro superior ou igual a 1,0 g/L ou , concentração de paraproteína monoclonal da urina superior ou igual a 200 mg/24 horas; ou mieloma múltiplo de cadeias leves sem doença mensurável no soro ou urina, com cadeias leves no soro superior ou igual a 10 mg/dL e uma razão Kappa/Lambda no soro anormal), ter um estado funcional ECOG de 0 ou 1, e estar a fazer medicação ativa para o mieloma múltiplo.

Os doentes foram incluídos entre 2 de agosto de 2019 e 26 de outubro de 2020, e foram seguidos durante 24 meses, ou até à data da morte. A data índice foi a data de início do tratamento ativo, após a exposição às 3 linhas prévias.

A medida de resultado primária foi a taxa de resposta global, definida como a proporção de doentes que atingem uma resposta parcial ou melhor, de acordo com os critérios de resposta IMWG, avaliada por revisão centralizada. As medidas de resultado secundárias incluíram a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global.

Um total de 313 doentes foram avaliados, dos quais 248 doentes foram incluídos no estudo. Na data de corte (21 de maio de 2021), a duração mediana de seguimento era de 11,01 meses.

Os tratamentos-padrão recebidos pelos doentes podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4: *Tratamentos padrão recebidos no estudo LocoMMotion*

Treatment Regimen	Frequency (%)
Carfilzomib-Dexamethasone	34 (13.7%)
Cyclophosphamide-Dexamethasone-Pomalidomide	33 (13.3%)
Dexamethasone-Pomalidomide	28 (11.3%)
Dexamethasone-Ixazomib-Lenalidomide	14 (5.6%)
Bortezomib-Dexamethasone-Panobinostat	11 (4.4%)
Bendamustine-Bortezomib-Dexamethasone	7 (2.8%)
Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone	7 (2.8%)
Dexamethasone-Elotuzumab-Pomalidomide	6 (2.4%)
Dexamethasone-Lenalidomide	6 (2.4%)
Other	145 (58%)

Note: Percentages are calculated with the number of participants in the all treated analysis set as denominator (N=248). In total, participants received 291 treatment regimens in their RWCP line of interest. Therefore, participants can be counted in more than one regimen or combination if they have received more than one combination in their treatment before progression or death.

Fonte: Extraído de referência 1

No basal, os doentes tinham uma mediana de 68 anos, 54,4% eram do sexo masculino, 95,8% eram de raça branca, e 2,6% eram de raça negra. Apresentavam um estado funcional ECOG de 0 25,5%, e de 1 72,9%. Apresentavam doença em estadio I 32,3% dos doentes, em estadio II 32,3%, e em estadio III 35,5%. Observava-se presença extra-medular de plasmocitomas em 13,3% dos doentes.

Do total de doentes, 73,8% eram refratários a um agente imunomodulador + um inibidor do proteassoma + um anticorpo anti-CD38, 79,4% eram refratários a um inibidor do proteassoma, 94,4% eram refratários a um agente imunomodulador, e 91,9% eram refratários a um anticorpo anti-CD38.

Na data de corte (21 de maio de 2021), a taxa de resposta global era de 29,8% (IC95% 24,2 a 36,0), a mediana de sobrevivência livre de progressão era 8,2 meses (IC95% 5,7 a 12,0), e a mediana de sobrevivência global ainda não tinha sido atingida (IC95% 12,4 a NE).

Do total, 33,9% apresentaram eventos adversos graves.

## Comparação indireta ajustada para avaliar a eficácia de ciltacabtagene autoleucl versus coorte de cuidados padrão – Análise comparada<sup>3</sup>

### Estudo CARTITUDE-1 vs. estudo LocoMMotion

#### *Desenho de estudo*

Estudo não aleatorizado, que comparou de forma indireta (comparação indireta ajustada, não ancorada) os resultados dos doentes incluídos no estudo CARTITUDE-1 com os resultados dos doentes incluídos no estudo LocoMMotion, e avaliou a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de remissão, e segurança.

#### *Medidas de resultado*

As medidas de resultado avaliadas foram a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta global, resposta parcial muito boa (VGPR), taxa de resposta completa, taxa de negatividade para doença residual mínima (MRD), e segurança.

A taxa de resposta global foi definida como a proporção de doentes que atingiram uma resposta parcial ou melhor de acordo com os critérios IMWG. Uma VGPR ou melhor foi definida como a proporção de doentes que atingiram uma resposta completa estrita (*stringent*), uma resposta completa, ou uma VGPR de acordo com IMWG. Uma resposta completa ou melhor foi definida como a proporção de doentes que atingiram uma resposta completa estrita ou uma resposta completa de acordo com IMWG. A sobrevivência livre de progressão foi definida como o tempo desde a data índice até à data da primeira progressão documentada como definida por IMWG ou morte de qualquer causa. A sobrevivência global foi definida como o tempo até à morte de qualquer causa.

#### *Análise estatística*

Trata-se de um estudo não aleatorizado, que comparou de forma indireta (comparação indireta entre tratamentos, ajustada, não ancorada) os resultados do estudo CARTITUDE-1 com os resultados do estudo LocoMMotion, usando dados individuais dos doentes dos dois estudos.

Foi feito um ajustamento (utilizando diferentes métodos de comparação indireta) para as seguintes covariáveis: refratoriedade (dupla vs. tripla vs. quadrupla vs. quintupla), estadio ISS (I vs. II vs. III), tempo até à progressão (<3 meses vs. ≥3 meses), doença extra-medular (sim vs. não), linhas prévias (≤4 vs. >4), anos desde o diagnóstico (<6 vs. ≥6), duração média das linhas prévias (<8,14 meses vs. 8,14 a <11,8 meses vs. ≥11,8 meses), idade (<65 anos vs. ≥65 anos), hemoglobina (<12 vs. ≥12 g/dL), LDH (<280 vs. ≥280 UI/L), depuração de creatinina (<60 vs. 60-90 vs. ≥90 mL/min), PS ECOG (0 vs. 1), sexo (masculino vs. feminino), tipo de mieloma múltiplo (IgG vs. não IgG). Estas variáveis foram identificadas através de uma revisão sistemática da literatura em doentes com mieloma múltiplo em recaída e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, tendo sido identificadas as variáveis prognósticas, para cada medida de resultado, por regressão univariada. Estas variáveis prognósticas foram depois hierarquizadas em função do coeficiente de correlação, e validadas por peritos clínicos externos. Para definir diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de características basais, foi usada uma diferença média padronizada superior a 0,2.

Em relação aos fatores de prognóstico com dados em falta, o estudo CARTITUDE-1 não tinha dados em falta. Em relação ao estudo LocoMMotion, as variáveis em que faltavam menos de 25% de dados (ISS, hemoglobina, LDH, depuração de creatinina, ECOG, e tipo de mieloma múltiplo), estes dados foram imputados usando imputação múltipla com equações encadeadas.

A Tabela 5 mostra a hierarquização dos fatores prognósticos.

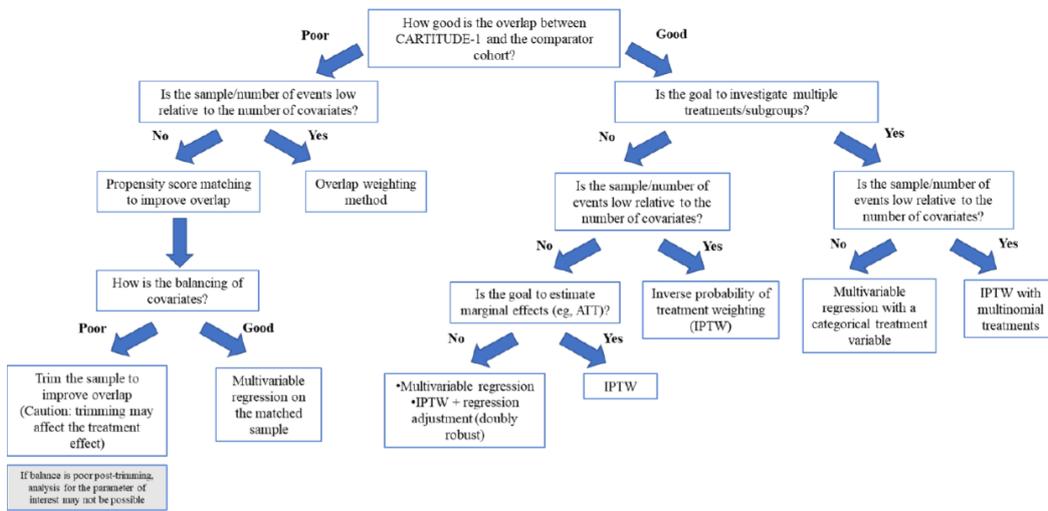
Tabela 5: Fatores de prognóstico hierarquizados nos estudos CARTITUDE-1 e LocoMMotion

Prognostic Factor	Ranking	Inclusion in main PS/regression?	Categories
		Rationale if no?	
Refractory status	1	Yes	≤ Double Triple Quadruple Penta
ISS stage	2	Yes	I II III
Time to progress (prior line)	3	Yes	<3 months ≥3 months
Extramedullary disease	4	Yes	Yes No
# prior lines	5	Yes	≤4 4+
Years since diagnosis	6	Yes	<6 6+
Average duration of prior lines	7	Yes	<8.14 months 8.14 to <11.76 months 11.76+ months
Age	8	Yes	<65 years 65+ years
Hemoglobin (g/dL)	9	Yes	<12 12+
LDH (units/L)	10	Yes	<280 280+
Creatinine clearance (mL/min)	11	Yes	<60 60 - <90 90+
ECOG PS	12	Yes	0 1
Gender	13	Yes	Male Female
MM Type	14	Yes	IgG Non-IgG
Race	NA	No Minimal impact on results, but source of imbalances for other baseline variables	White Other / not reported
History of prior transplant	NA	No Minimal impact on results, but source of imbalances for other baseline variables	Yes No
Cytogenetic risk	NA	No Minimal impact on results, but source of imbalances for other baseline variables and 37.9% missing in LocoMMotion	Standard risk High risk Missing

Fonte: Extraído de referência 1

Foram utilizados diferentes métodos de comparação indireta. A Figura 1 mostra o algoritmo utilizado para selecionar o método de comparação indireta entre tratamentos em cada um dos casos.

Figura 1: Algoritmo para seleção do método de comparação indireta entre tratamentos



**Abbreviations:** ATT, average treatment effect in the treated; IPTW, inverse probability of treatment weighting; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; TSD, technical support document

Fonte: Extraído de referência 1

Foi usado um modelo de Cox estratificado pelas covariáveis pré-especificadas, para obter uma razão de riscos (e IC95%) para a sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, entre os estudos CARTITUDE-1 e LocoMMotion.

O relatório com as comparações indiretas entre tratamentos usou dados da data de corte de janeiro de 2022 do estudo CARTITUDE-1, e data de corte de Maio de 2021 do estudo LocoMMotion.

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção de tratar, que incluiu todos os doentes do estudo CARTITUDE-1 submetidos a aferese (n=113), e os 248 doentes do estudo LocoMMotion, e na população intenção de tratar modificada, que incluiu os 97 doentes do estudo CARTITUDE-1 que receberam a dose-alvo de ciltacabtagene autoleucl, e 170 doentes do estudo LocoMMotion que estavam vivos e não apresentaram progressão da doença num intervalo de tempo igual ao tempo médio entre a aferese e a infusão de ciltacabtagene autoleucl observado no estudo CARTITUDE-1.

A data índice, no estudo CARTITUDE-1, foi, na população ITT, a data da aferese, e, na população mITT, foi a data de infusão de ciltacabtagene autoleucl. A data índice, no estudo LocoMMotion, foi, na população ITT, a data de início do tratamento padrão (dia 1 do ciclo 1), e, na população mITT, foi a data que correspondia a adicionar o número de dias do intervalo de tempo médio entre a aferese e a infusão de ciltacabtagene autoleucl observado no estudo CARTITUDE-1, à data índice do estudo LocoMMotion.

## Resultados

Neste relatório apenas serão descritos os resultados na população ITT.

### *Características basais das populações*

Basalmente, observavam-se diferenças significativas em várias características basais que foram identificados como fatores de prognóstico. Após ajustamento, utilizando o efeito médio de tratamento (ATT) após ponderação pelo inverso da probabilidade (IPW), essas diferenças foram parcialmente corrigidas. Todas as variáveis passaram a ter uma diferença padronizada entre grupos de tratamento inferior a 0,2.

Com o ajustamento, o tamanho efetivo da amostra do estudo LocoMMotion reduziu-se de 248 para 118 doentes.

Usando outro método de ajustamento [IPW-ATO (ATO - *Average treatment effect for the overlap population*)] foi obtida uma melhor correção das diferenças nas características basais das populações dos dois estudos, mas o tamanho efetivo da amostra reduziu-se marcadamente: no estudo CARTITUDE-1 reduziu-se de 113 para 54, e no estudo LocoMMotion de 248 para 54).

Estes dados podem ser observados na Tabela 6.

Tabela 6: Características basais da população ITT antes e após ajustamento (IPW-ATT)

Covariate	Categories	Cilta-cel (CARTITUDE-1), % (N=113)	Pre-IPW ATT		Post-IPW ATT	
			RWCP Cohort, % (N=248)	SMD	RWCP Cohort, % (N=118)	SMD
Refractory status	≤ Double	11.5%	26.2%	0.75	10.6%	0.16
	Triple	8.0%	23.8%			
	Quadruple	34.5%	32.3%			
	Penta	46.0%	17.7%			
ISS stage	I	59.3%	34.3%	0.60	59.1%	0.10
	II	28.3%	32.3%			
	III	12.4%	33.5%			
Time to progress (prior line)	<3 months	41.6%	23.8%	-0.39	43.5%	0.04
	≥3 months	58.4%	76.2%			
Extramedullary disease	Yes	14.2%	13.3%	-0.03	16.1%	0.05
	No	85.8%	86.7%			
# prior lines	≤4	32.7%	50.8%	0.37	29.7%	-0.07
	5+	67.3%	49.2%			
Years since diagnosis	<6	54.9%	48.0%	-0.14	46.1%	-0.18
	6+	45.1%	52.0%			
Average duration of prior lines	<8.14 months	24.8%	10.5%	0.44	24.5%	0.11
	8.14 to <11.76 months	24.8%	21.8%			
	11.76+ months	50.4%	67.7%			
Age	<65 years	61.9%	35.5%	-0.55	66.6%	0.10
	65+ years	38.1%	64.5%			
Hemoglobin (g/dL)	<12	72.6%	73.0%	0.01	79.6%	0.17
	12+	27.4%	27.0%			
LDH (units/L)	<280	77.9%	71.8%	-0.14	80.2%	0.06
	280+	22.1%	28.2%			
Creatinine clearance (mL/min)	<60	18.6%	40.3%	0.55	15.8%	0.09
	60 - <90	32.7%	33.9%			
	90+	48.7%	25.8%			
ECOG PS	0	48.7%	26.2%	-0.46	43.2%	-0.09
	1	51.3%	73.8%			
Gender	Male	57.5%	54.4%	-0.06	57.3%	-0.004
	Female	42.5%	45.6%			
MM Type	IgG	56.6%	41.5%	-0.32	58.9%	0.03
	Non-IgG	43.4%	58.5%			
<b>Summary Diagnostics</b>						
# SMDs with absolute value >0.2		9 / 14 = 64.3%			0 / 14 = 0%	
Mean absolute SMD		0.34			0.09	

The pre-weighting and post-weighting distributions of demographics by intervention group are shown. SMDs >0.2 were considered to indicate differences between groups.

Abbreviations: ATT, average treatment effect in the treated population; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ISS, International Staging System; ITT, intention-to-treat; LDH, lactate dehydrogenase; LOTs, lines of therapy; MM, multiple myeloma; RWCP, real-world clinical practice; SMD, standardized mean difference.

Fonte: Extraído de referência 1

## Eficácia

### Taxa de resposta global

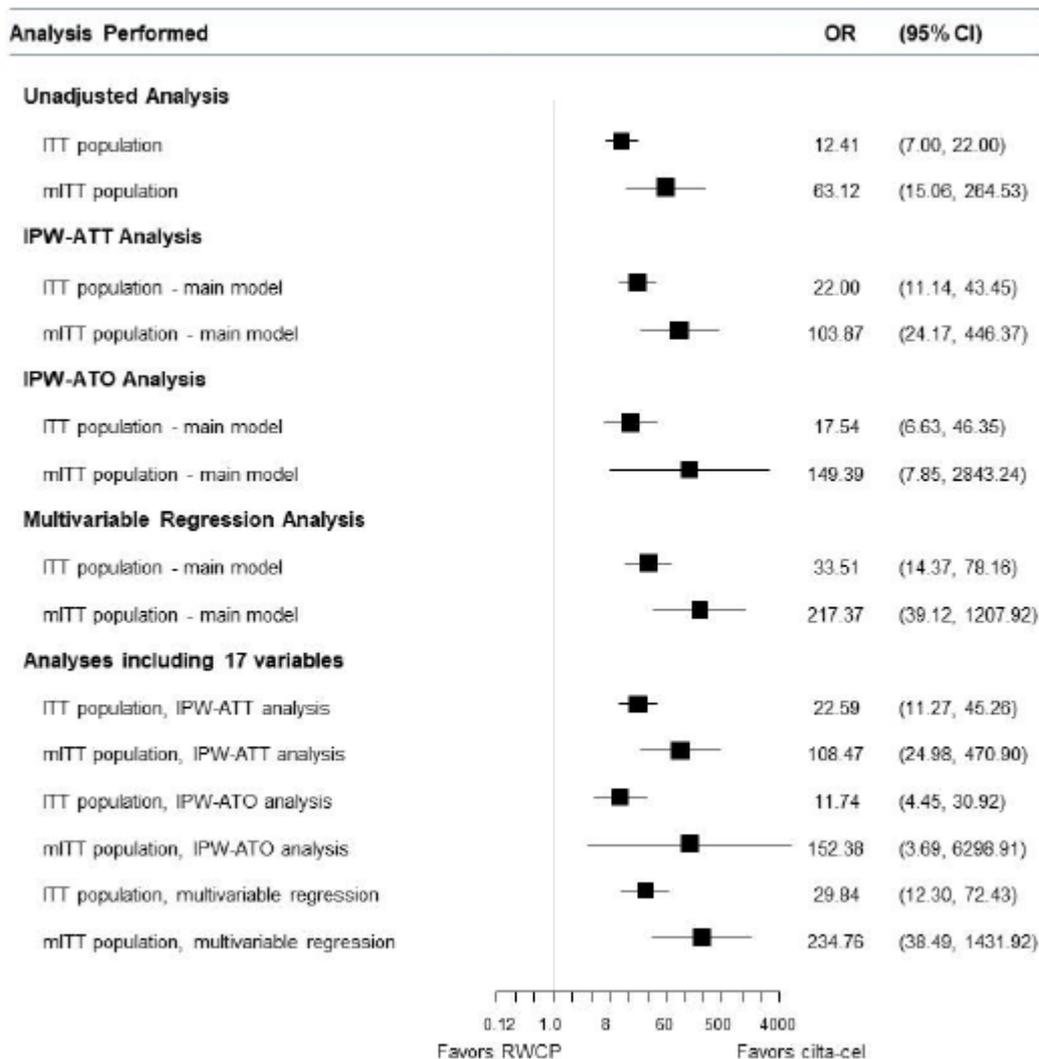
Na comparação entre o estudo CARTITUDE-1 e o estudo LocoMMotion, na análise não ajustada, as taxas de resposta global foram, respetivamente, de 84,1% e 29,8% (razão de chances 12,41; IC95% 7,00 a 22,00).

Na análise ajustada (IPW-ATT), as taxas de resposta global foram, respetivamente, no estudo CARTITUDE-1 e no estudo LocoMMotion, de 84,1% e 19,0% (razão de chances 22,00; IC95% 11,14 a 43,35). A razão das taxas de respostas foi de 4,34 (IC95% 2,69 a 6,00).

O TAIM apresenta depois análises de sensibilidade utilizando outros métodos de ajustamento (IPW-ATO e análise de regressão multivariável) e incluindo 17 covariáveis no modelo (ver Tabela 5). Estas análises deram resultados consistentes com a análise caso-base.

Estes dados podem ser observados na Figura 2.

Figura 2: *Resumo das comparações ajustadas para a taxa de resposta global*



Fonte: Extraído de referência 1

***Taxa de resposta parcial muito boa (VGPR) ou melhor***

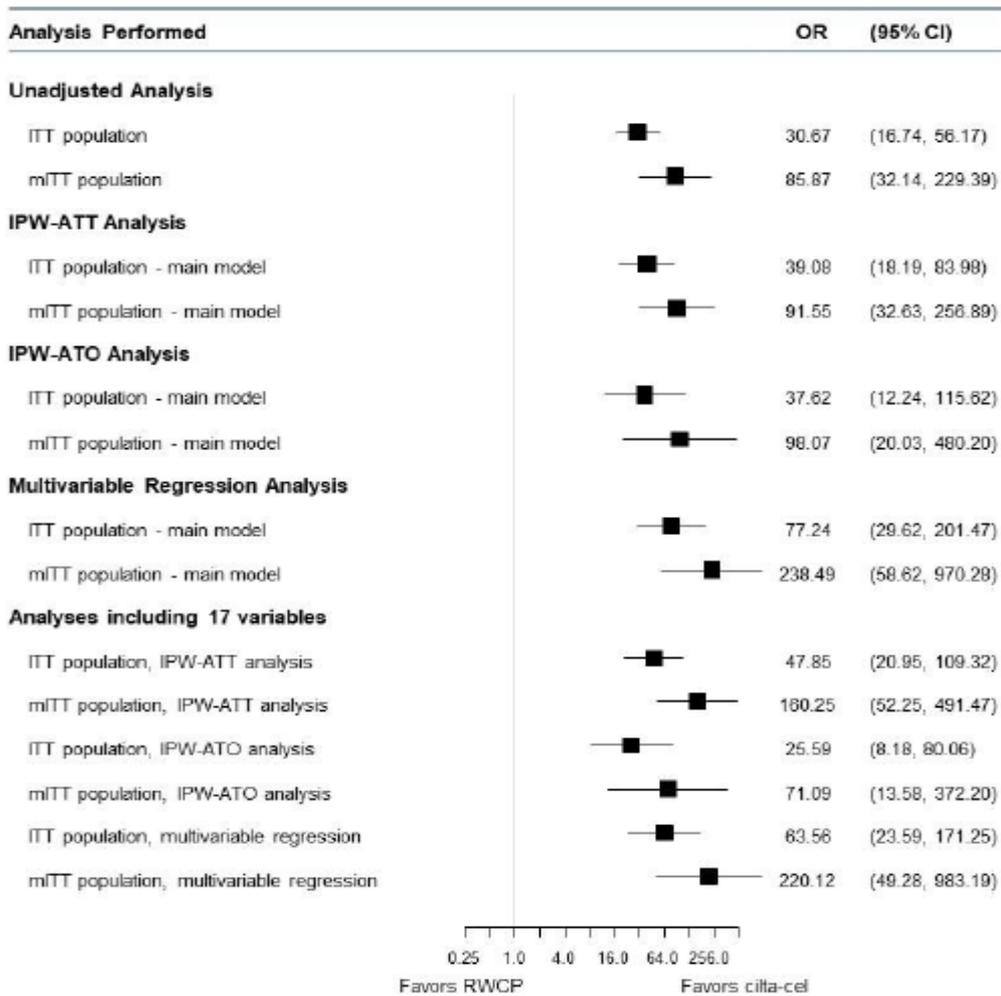
Na comparação entre o estudo CARTITUDE-1 e o estudo LocoMMotion, na análise não ajustada, as taxas de resposta parcial muito boa ou melhor foram, respectivamente, de 81,4% e 12,5% (razão de chances 30,67; IC95% 16,74 a 56,17).

Na análise ajustada (IPW-ATT), as taxas de resposta parcial muito boa ou melhor foram, respectivamente, no estudo CARTITUDE-1 e no estudo LocoMMotion, de 81,4% e 10,0% (razão de chances 39,08; IC95% 18,19 a 83,98). A razão das taxas de respostas foi de 8,08 (IC95% 3,63 a 12,53).

O TAIM apresenta depois análises de sensibilidade utilizando outros métodos de ajustamento (IPW-ATO e análise de regressão multivariável) e incluindo 17 covariáveis no modelo (ver Tabela 5). Estas análises deram resultados consistentes com a análise caso-base.

Estes dados podem ser observados na Figura 3.

Figura 3: *Resumo das comparações ajustadas, para as taxas de resposta parcial muito boa ou melhor*



Fonte: Extraído de referência 1

### Taxa de resposta completa

Na comparação entre o estudo CARTITUDE-1 e o estudo LocoMMotion, na população ITT, na análise não ajustada, as taxas de resposta completa foram, respectivamente, de 82,5% e 0,4%. O muito baixo número de respostas completas no estudo LocoMMotion não permitiu qualquer ajustamento.

### Sobrevivência livre de progressão

Na comparação entre o estudo CARTITUDE-1 e o estudo LocoMMotion, na população ITT, na análise não ajustada, a mediana de sobrevivência livre de progressão era, respectivamente, de 28,03 meses (IC95% 20,11 a NE) e 4,63 meses (IC95% 3,88 a 5,62), com uma razão de riscos de 0,23 (IC95% 0,16 a

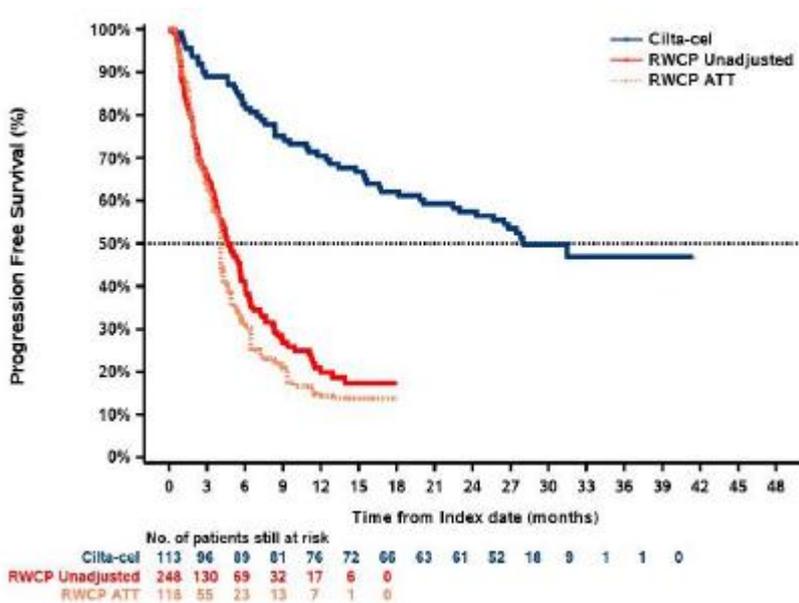
Carvykti (Ciltacabtagene autoleucel)

0,33). A taxa de sobrevivência livre de progressão aos 12 meses era, respetivamente, 70,47% (IC95% 60,90 a 78,11) e 19,88% (IC95% 13,65 a 26,97).

Na comparação entre o estudo CARTITUDE-1 e o estudo LocoMMotion, na população ITT, na análise ajustada, a mediana de sobrevivência livre de progressão era, respetivamente, de 28,03 meses (IC95% 20,11 a NE) e 4,07 meses (IC95% 2,86 a 5,09), com uma razão de riscos de 0,19 (IC95% 0,11 a 0,32). A taxa de sobrevivência livre de progressão aos 12 meses era, respetivamente, 70,47% (IC95% 60,90 a 78,11) e 14,25% (IC95% 4,57 a 29,23).

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão, não ajustadas e ajustadas encontram-se na Figura 4.

Figura 4: *Sobrevivência livre de progressão (IPW-ATT)*

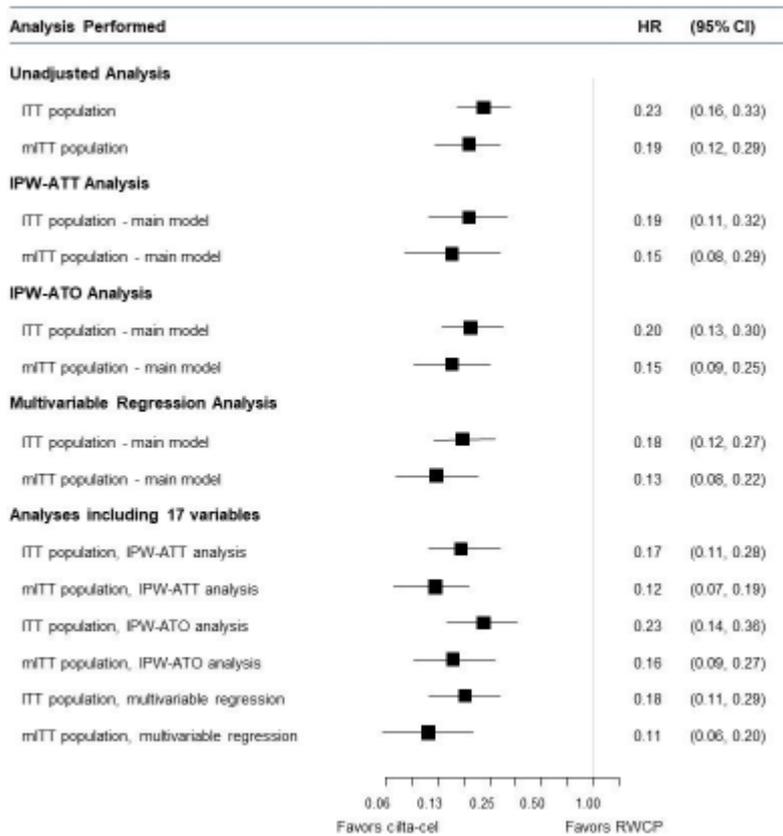


Fonte: Extraído de referência 1

O TAIM apresenta depois análises de sensibilidade utilizando outros métodos de ajustamento (IPW-ATO e análise de regressão multivariável) e incluindo 17 covariáveis no modelo (ver Tabela 5). Estas análises deram resultados consistentes com a análise caso-base.

Estes dados podem ser observados na Figura 5.

Figura 5: *Resumo das comparações ajustadas, para sobrevivência livre de progressão*



Fonte: Extraído de referência 1

### Sobrevivência global

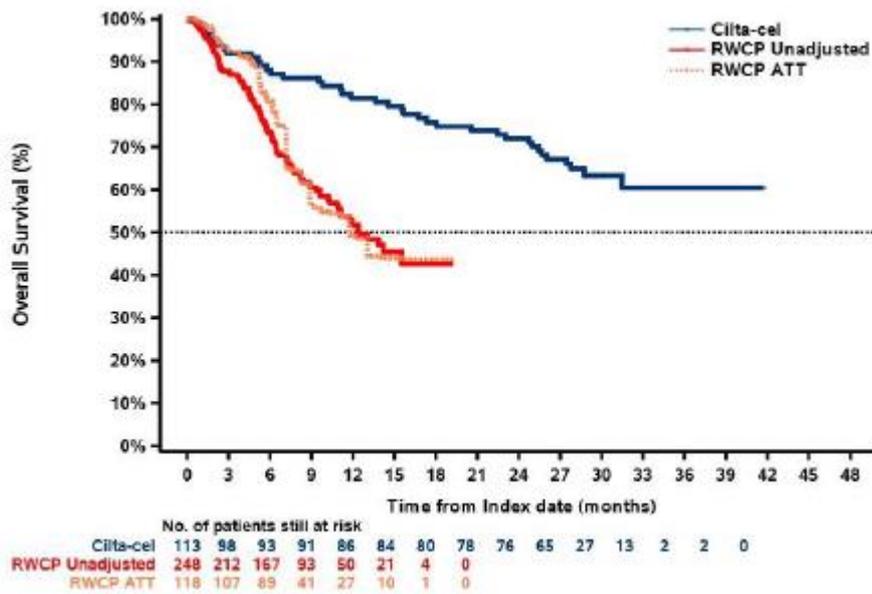
Na comparação entre o estudo CARTITUDE-1 e o estudo LocoMMotion, na população ITT, na análise não ajustada, a mediana de sobrevivência global era, respectivamente, não estimável (IC95% 31,47 a NE) e 12,39 meses (IC95% 10,28 a NE), com uma razão de riscos de 0,32 (IC95% 0,20 a 0,50). A taxa de sobrevivência global aos 12 meses era, respectivamente, 81,45% (IC95% 72,73 a 87,62) e 51,75% (IC95% 44,15 a 58,83).

Na comparação entre o estudo CARTITUDE-1 e o estudo LocoMMotion, na população ITT, na análise ajustada, a mediana de sobrevivência global era, respectivamente, não estimável (IC95% 31,47 a NE) e 11,76 meses (IC95% 7,16 a NE), com uma razão de riscos de 0,32 (IC95% 0,17 a 0,58). A taxa de sobrevivência global aos 12 meses era, respectivamente, 81,45% (IC95% 72,73 a 87,62) e 49,05% (IC95% 31,01 a 64,83).

Carvykti (Ciltacabtagene autoleucl)

As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global, não ajustadas e ajustadas encontram-se na Figura 6.

Figura 6: *Sobrevivência global (IPW-ATT)*

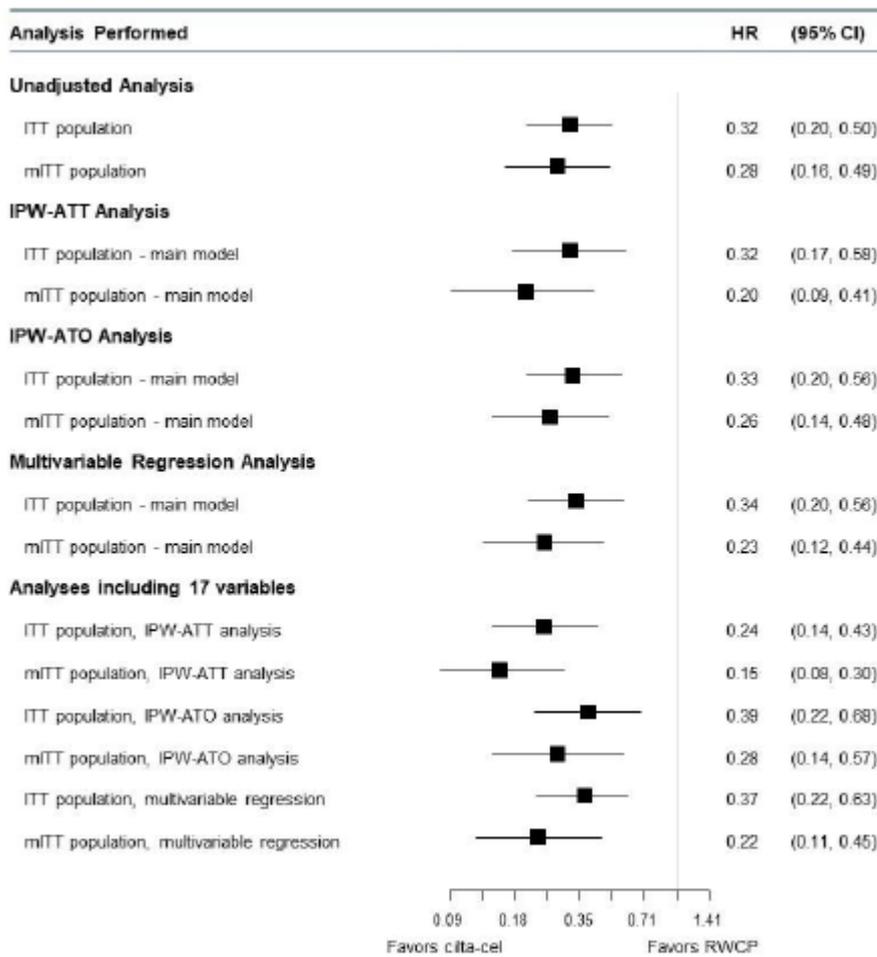


Fonte: Extraído de referência 1

O TAIM apresenta depois análises de sensibilidade utilizando outros métodos de ajustamento (IPW-ATO e análise de regressão multivariável) e incluindo 17 covariáveis no modelo (ver Tabela 5). Estas análises deram resultados consistentes com a análise caso-base.

Estes dados podem ser observados na Figura 7.

Figura 7: *Resumo das comparações ajustadas, para sobrevivência global*



Fonte: Extraído de referência 1

### Qualidade de vida

O TAIM apresenta dados de qualidade de vida, utilizando EQ VAS (escala visual analógica) e GHS (escala global de saúde), em que os resultados sugerem melhoria adicional com ciltacabtagene autoleucl em relação a tratamento padrão de, respetivamente, 23.7% ( $p < 0.0001$ ) e 30.8% ( $p < 0.0001$ ).

Contudo, trata-se de uma comparação *naive*, num estudo com desenho aberto, em que não existe informação sobre o número de doentes incluídos na análise, pelo que, pelo elevado risco de viés, estes dados foram considerados não informativos para a tomada de decisão.

## Segurança

Comparações não ajustadas entre o estudo CARTITUDE-1 e LocoMMotion mostram que ciltacabtagene autoleucl esteve associada a maior toxicidade. Observaram-se eventos adversos em 100% dos doentes do grupo ciltacabtagene autoleucl, e em 83,5% dos doentes no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 93,8% dos doentes do grupo ciltacabtagene autoleucl, e em 49,2% dos doentes no grupo controlo. Observou-se morte por eventos adversos em 6,2% dos doentes do grupo ciltacabtagene autoleucl, e em 7,7% dos doentes no grupo controlo.

Neutropénia (94,8% vs. 13,3%), anemia (68,0% vs. 10,9%), trombocitopenia (59,8% vs. 17,7%), leucopénia (60,8% vs. 4,8%), e linfopenia (50,5% vs. 5,6%), foram eventos adversos de grau 3 ou 4 que foram mais frequentes no grupo ciltacabtagene autoleucl.

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: *Eventos adversos mais frequentes*

Type of Event	Cilta-cel, n/ N (%)		RWCP <sup>1</sup> , n/ N (%)	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
<b>Hematologic AEs ≥25%</b>				
Neutropenia	95.9%	94.8%	15.7%	13.3%
Anaemia	81.4%	68.0%	25.8%	10.9%
Thrombocytopenia	79.4%	59.8%	23.0%	17.7%
Leukopenia	61.9%	60.8%	7.3%	4.8%
Lymphopenia	53.6%	50.5%	6.5%	5.6%
<b>Nonhematologic AEs ≥25% and AEs of special interest</b>				
Cytokine release syndrome	94.8%	4.1%	n/a <sup>3</sup>	n/a <sup>3</sup>
Total CAR-T cell Neurotoxicities	21.6%	10.3%	n/a <sup>3</sup>	n/a <sup>3</sup>
ICANS	16.5%	2.1%	n/a <sup>3</sup>	n/a <sup>3</sup>
Other CAR-T cell Neurotoxicities <sup>2</sup>	13.4%	9.3%	n/a <sup>3</sup>	n/a <sup>3</sup>
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>				
Hypocalcaemia	32.0%	3.1%	1.2%	0.4%
Hypophosphataemia	30.9%	7.2%	0.4%	0.0%
Decreased appetite	28.9%	1.0%	2.4%	0.4%
Hypoalbuminaemia	27.8%	1.0%	0.4%	0.0%
<b>Gastrointestinal disorders</b>				
Diarrhoea	29.9%	1.0%	15.3%	0.8%
Nausea	27.8%	1.0%	9.3%	1.2%
<b>Other</b>				
Fatigue	37.1%	5.2%	12.1%	0.8%
Cough	35.1%	0.0%	3.2%	0.0%
AST increased	28.9%	5.2%	1.2%	0.4%
ALT increased	24.7%	3.1%	1.6%	1.2%

<sup>1</sup> denotes adverse events underreported for RWCP; <sup>2</sup> denotes events not reported as ICANS in CARTITUDE-1 (i.e., onset after a period of recovery from CRS and/or ICANS); <sup>3</sup> denotes no CAR-T treatments used in LocoMMotion.

AEs ≥25% and of special interest (CRS, CAR-T cell Neurotoxicities) are reported for cilta-cel and RWCP for any grade and for grade 3/4 events.

Abbreviations: AEs: adverse events; AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase; ICANS: Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; N: total sample; RWCP: real-world clinical practice.

Fonte: Extraído de referência 1

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de ciltacabtagene autoleucl foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, ciltacabtagene autoleucl, em comparação com tratamento padrão, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta global, e taxa de resposta completa, e não mostrou benefício adicional em relação a qualidade de vida, ou segurança.

### ***Sobrevivência global***

Na comparação entre o estudo CARTITUDE-1 e o estudo LocoMMotion, na população ITT, na análise ajustada, a mediana de sobrevivência global era, respetivamente, não estimável (IC95% 31,47 a NE) e 11,76 meses (IC95% 7,16 a NE). A taxa de sobrevivência global aos 12 meses era, respetivamente, 81,45% (IC95% 72,73 a 87,62) e 49,05% (IC95% 31,01 a 64,83).

Consequentemente, ficou demonstrado o benefício adicional de ciltacabtagene autoleucl, em comparação com tratamento padrão, em relação a sobrevivência global.

### ***Qualidade de vida***

O TAIM apresenta dados de qualidade de vida, utilizando EQ VAS (escala visual analógica) e GHS (escala global de saúde), em que os resultados sugerem melhoria adicional com ciltacabtagene autoleucl em relação a tratamento padrão de, respetivamente, 23.7% ( $p < 0.0001$ ) e 30.8% ( $p < 0.0001$ ). Contudo, trata-se de uma comparação *naive*, num estudo com desenho aberto, em que não existe informação sobre o número de doentes incluídos na análise, pelo que, pelo elevado risco de viés, estes dados foram considerados não informativos para a tomada de decisão.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de ciltacabtagene autoleucl, em comparação com tratamento padrão, em relação a qualidade de vida.

### ***Sobrevivência livre de progressão***

Na comparação entre o estudo CARTITUDE-1 e o estudo LocoMMotion, na população ITT, na análise ajustada, a mediana de sobrevivência livre de progressão era, respetivamente, de 28,03 meses (IC95% 20,11 a NE) e 4,07 meses (IC95% 2,86 a 5,09). A taxa de sobrevivência livre de progressão aos 12 meses era, respetivamente, 70,47% (IC95% 60,90 a 78,11) e 14,25% (IC95% 4,57 a 29,23).

Deste modo, ficou demonstrado o benefício adicional de ciltacabtagene autoleucel, em comparação com tratamento padrão, em relação a sobrevivência livre de progressão.

### ***Taxa de resposta completa***

Na comparação entre o estudo CARTITUDE-1 e o estudo LocoMMotion, na população ITT, na análise não ajustada, as taxas de resposta completa foram, respetivamente, de 82,5% e 0,4%. O muito baixo número de respostas completas no estudo LocoMMotion não permitiu qualquer ajustamento.

Deste modo, ficou demonstrado o benefício adicional de ciltacabtagene autoleucel, em comparação com tratamento padrão, em relação a taxa de resposta completa.

### ***Taxa de resposta global***

Na análise ajustada (IPW-ATT), as taxas de resposta global foram, respetivamente, no estudo CARTITUDE-1 e no estudo LocoMMotion, de 84,1% e 19,0% (razão de chances 22,00; IC95% 11,14 a 43,35). A razão das taxas de respostas foi de 4,34 (IC95% 2,69 a 6,00).

Deste modo, ficou demonstrado o benefício adicional de ciltacabtagene autoleucel, em comparação com tratamento padrão, em relação a taxa de resposta global.

### ***Eventos adversos***

Comparações não ajustadas entre o estudo CARTITUDE-1 e LocoMMotion mostram que ciltacabtagene autoleucel esteve associada a maior toxicidade.

Observaram-se eventos adversos em 100% dos doentes do grupo ciltacabtagene autoleucel, e em 83,5% dos doentes no grupo controlo.

Carvykti (Ciltacabtagene autoleucel)

Consequentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de ciltacabtagene autoleucel, em comparação com tratamento padrão, em relação a eventos adversos.

### ***Eventos adversos graves***

Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 93,8% dos doentes do grupo ciltacabtagene autoleucel, e em 49,2% dos doentes no grupo controlo.

Deste modo, não ficou demonstrado o benefício adicional de ciltacabtagene autoleucel, em comparação com tratamento padrão, em relação a eventos adversos de grau 3 ou 4.

### ***Mortalidade relacionada com o tratamento***

Observou-se morte por eventos adversos em 6,2% dos doentes do grupo ciltacabtagene autoleucel, e em 7,7% dos doentes no grupo controlo.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de ciltacabtagene autoleucel, em comparação com tratamento padrão, em relação a mortes relacionadas com o tratamento.

## **7. Qualidade da evidência submetida**

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante.

A certeza da evidência foi inicialmente classificada como baixa para todas as medidas de resultado, como consequência do desenho do estudo (estudo observacional). Contudo, em situações em que o risco relativo é de grande magnitude (entre 2 e 5, ou entre 0,5 e 0,2), sem confundidores plausíveis, ou em situações em que o risco relativo é de muito grande magnitude ( $>5$  ou  $<0,2$ ) sem problemas graves de viés ou de precisão, é razoável aumentar a classificação da qualidade da evidência.

Assim, a certeza da evidência foi aumentada em dois níveis, de baixa para alta, para as medidas de resultado ‘taxa de resposta global’, ‘taxa de resposta completa’, e ‘sobrevivência livre de progressão’, e em um nível, de baixa para moderada para a medida de resultado ‘sobrevivência global’.

A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Isto significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de ciltacabtagene autoleucel *“para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença durante a última terapêutica”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de ciltacabtagene autoleucel numa única população (doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e demonstraram progressão da doença durante a última terapêutica), em que a intervenção era ciltacabtagene autoleucel, e o comparador era tratamento à escolha do médico.

O TAIM submeteu um estudo de comparação indireta, ajustada, não ancorada, entre dois estudos de braço único, o estudo CARTITUDE-1 (ciltacabtagene autoleucel) e o estudo LocoMMotion (tratamento padrão). Estes dois estudos incluíram doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores. Este estudo de comparação indireta foi considerado relevante para a presente avaliação. Trata-se de um estudo não aleatorizado, que comparou de forma indireta (comparação indireta entre tratamentos, ajustada, não ancorada) os resultados do estudo CARTITUDE-1 com os resultados do estudo LocoMMotion, usando dados individuais dos doentes dos dois estudos.

Foi feito um ajustamento (utilizando diferentes métodos de comparação indireta) para as seguintes covariáveis: refratoriedade (dupla vs. tripla vs. quadrupla vs. quintupla), estadio ISS (I vs. II vs. III), tempo até à progressão (<3 meses vs. ≥3 meses), doença extra-medular (sim vs. não), linhas prévias (≤4 vs. >4), anos desde o diagnóstico (<6 vs. ≥6), duração média das linhas prévias (<8,14 meses vs. 8,14 a <11,8 meses vs. ≥11,8 meses), idade (<65 anos vs. ≥65 anos), hemoglobina (<12 vs. ≥12 g/dL), LDH (<280 vs. ≥280 UI/L), depuração de creatinina (<60 vs. 60-90 vs. ≥90 mL/min), PS ECOG (0 vs. 1), sexo (masculino vs. feminino), tipo de mieloma múltiplo (IgG vs. não IgG). Estas variáveis foram identificadas através de uma revisão sistemática da literatura em doentes com mieloma múltiplo em recaída e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, tendo sido identificadas as variáveis prognósticas, para cada medida de resultado, por regressão univariada. Estas variáveis prognósticas foram depois hierarquizadas em função do coeficiente de correlação, e validadas por peritos clínicos externos. Para definir diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de características basais, foi usada uma diferença média padronizada superior a 0,2. Não foram pesquisadas/identificadas variáveis modificadoras de efeito.

Em relação aos fatores de prognóstico com dados em falta, o estudo CARTITUDE-1 não tinha dados em falta. Em relação ao estudo LocoMMotion, as variáveis em que faltavam menos de 25% de dados (ISS, hemoglobina, LDH, depuração de creatinina, ECOG, e tipo de mieloma múltiplo), estes dados foram imputados usando imputação múltipla com equações encadeadas.

O relatório com as comparações indiretas entre tratamentos usou dados da data de corte de janeiro de 2022 do estudo CARTITUDE-1, e data de corte de Maio de 2021 do estudo LocoMMotion.

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção de tratar, que incluiu todos os doentes do estudo CARTITUDE-1 submetidos a aferese (n=113), e os 248 doentes do estudo LocoMMotion.

A data índice, no estudo CARTITUDE-1, foi, na população ITT, a data da aferese, e, na população mITT, foi a data de infusão de ciltacabtagene autoleucl. A data índice, no estudo LocoMMotion, foi, na população ITT, a data de início do tratamento padrão (dia 1 do ciclo 1), e, na população mITT, foi a data que correspondia a adicionar o número de dias do intervalo de tempo médio entre a aferese e a infusão de ciltacabtagene autoleucl observado no estudo CARTITUDE-1, à data índice do estudo LocoMMotion.

Basalmente, observavam-se diferenças significativas em várias características basais que foram identificados como fatores de prognóstico. Após ajustamento, utilizando o efeito médio de tratamento

(ATT) após ponderação pelo inverso da probabilidade (IPW), essas diferenças foram parcialmente corrigidas. Todas as variáveis passaram a ter uma diferença padronizada entre grupos de tratamento inferior a 0,2. Com o ajustamento, o tamanho efetivo da amostra do estudo LocoMMotion reduziu-se de 248 para 118 doentes. Usando outro método de ajustamento [IPW-ATO (ATO - *Average treatment effect for the overlap population*)] foi obtida uma melhor correção das diferenças nas características basais das populações dos dois estudos, mas o tamanho efetivo da amostra reduziu-se marcadamente: no estudo CARTITUDE-1 reduziu-se de 113 para 54, e no estudo LocoMMotion de 248 para 54).

Em termos de eficácia comparativa, ciltacabtagene autoleucel, em comparação com tratamento padrão, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta global, e taxa de resposta completa, e não mostrou benefício adicional em relação a qualidade de vida, ou segurança.

Em termos de sobrevivência global, na comparação entre o estudo CARTITUDE-1 e o estudo LocoMMotion, na análise ajustada, a mediana de sobrevivência global era, respetivamente, não estimável (IC95% 31,47 a NE) e 11,76 meses (IC95% 7,16 a NE), com uma razão de riscos de 0,32 (IC95% 0,17 a 0,58). A taxa de sobrevivência global aos 12 meses era, respetivamente, 81,45% (IC95% 72,73 a 87,62) e 49,05% (IC95% 31,01 a 64,83).

Em termos de sobrevivência livre de progressão, na comparação entre o estudo CARTITUDE-1 e o estudo LocoMMotion, na análise ajustada, a mediana de sobrevivência livre de progressão era, respetivamente, de 28,03 meses (IC95% 20,11 a NE) e 4,07 meses (IC95% 2,86 a 5,09). A taxa de sobrevivência livre de progressão aos 12 meses era, respetivamente, 70,47% (IC95% 60,90 a 78,11) e 14,25% (IC95% 4,57 a 29,23).

Comparações não ajustadas entre o estudo CARTITUDE-1 e LocoMMotion mostraram que ciltacabtagene autoleucel esteve associada a maior toxicidade. Observaram-se eventos adversos em 100% dos doentes do grupo ciltacabtagene autoleucel, e em 83,5% dos doentes no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 93,8% dos doentes do grupo ciltacabtagene autoleucel, e em 49,2% dos doentes no grupo controlo.

De notar que este tipo de evidência (comparações indiretas ajustadas, não ancoradas) sofre de elevado risco de viés. Uma comparação não ancorada assume que o efeito absoluto da intervenção pode ser previsto com base nas características da população, ou seja pressupõe que todas as variáveis

prognósticas e modificadoras de efeito são incluídas no modelo de previsão. Contudo, embora o TAIM tenha incluído um elevado número de variáveis prognósticas, não teve em conta as variáveis modificadoras de efeito. Este facto implica um nível de viés nas comparações efetuadas de difícil quantificação.

O relatório (versão 2.0) com as comparações indiretas entre tratamentos usou dados da data de corte de janeiro de 2022 do estudo CARTITUDE-1, e data de corte de Maio de 2021 do estudo LocoMMotion. Contudo, nestas datas de corte, o tempo de seguimento era, respetivamente, 27,7 vs. 11,01 meses, ou seja, o tempo de seguimento nos dois estudos era muito diferente. Este facto implica um risco de viés cujo sentido é desconhecido.

No entanto, o estudo com as comparações indiretas apresenta também pontos fortes que têm a ver com a magnitude do efeito do tratamento. Em situações em que o risco relativo é de grande magnitude (entre 2 e 5, ou entre 0,5 e 0,2), sem confundidores plausíveis, ou em situações em que o risco relativo é de muito grande magnitude ( $>5$  ou  $<0,2$ ) sem problemas graves de viés ou de precisão, é razoável aumentar a classificação da qualidade da evidência. Assim, devido à grande magnitude do efeito do tratamento que foi observada em relação a todas as medidas de resultado, a qualidade da evidência foi globalmente classificada como moderada.

Outro ponto forte do estudo está relacionado com as análises de sensibilidade. Para além da análise caso-base (IPW-ATT), o TAIM apresenta análises de sensibilidade utilizando outros métodos de ajustamento (IPW-ATO e análise de regressão multivariável) e incluindo 17 covariáveis no modelo (em vez das 14 covariáveis do modelo caso-base). Estas análises deram resultados consistentes com a análise caso-base para todas as medidas de resultado, e aumentam a credibilidade dos resultados.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de ciltacabtagene autoleucel *“para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença durante a última terapêutica”*.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado maior de ciltacabtagene autoleucl em relação a terapêutica padrão.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo de comparação indireta, ajustada, não ancorada, entre dois estudos de braço único, o estudo CARTITUDE-1 (ciltacabtagene autoleucl) e o estudo LocoMMotion (tratamento padrão), que incluiu doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e/ou refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta global, e taxa de resposta completa, e não mostrou benefício adicional em relação a qualidade de vida, ou segurança.
- Em relação à sobrevivência global, na comparação entre o estudo CARTITUDE-1 e o estudo LocoMMotion, na análise ajustada, a mediana de sobrevivência global era, respetivamente, não estimável (IC95% 31,47 a NE) e 11,76 meses (IC95% 7,16 a NE), com uma razão de riscos de 0,32 (IC95% 0,17 a 0,58); a taxa de sobrevivência global aos 12 meses era, respetivamente, 81,45% (IC95% 72,73 a 87,62) e 49,05% (IC95% 31,01 a 64,83).
- Comparações não ajustadas entre os estudos CARTITUDE-1 e LocoMMotion mostraram que ciltacabtagene autoleucl esteve associada a maior toxicidade. Observaram-se eventos adversos em 100% dos doentes do grupo ciltacabtagene autoleucl, e em 83,5% dos doentes no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 93,8% dos doentes do grupo ciltacabtagene autoleucl, e em 49,2% dos doentes no grupo controlo.
- O desenho do estudo, e a imaturidade dos dados de sobrevivência global, criam alguma incerteza sobre a classificação da magnitude do efeito do tratamento.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento ciltacabtagene autoleucel (CA) no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo (MM) em recaída e refratário (MMRR), que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador (IMiD), um inibidor do proteassoma (IP) e um anticorpo monoclonal (mAb) anti-CD38, e que demonstraram progressão da doença durante a última terapêutica. O comparador foi a terapêutica à escolha do médico (TEM).

As populações e o comparador utilizados no estudo estão de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS.

Foi assumido um horizonte temporal *lifetime*, até os doentes completarem 100 anos de idade (dada a idade média da população no momento basal, o horizonte temporal é de 38 anos).

Foi desenvolvido um modelo baseado numa combinação entre uma árvore de decisão e um modelo de sobrevivência fracionada (*partitioned-survival model*, PSM). A árvore de decisão permite diferenciar os doentes elegíveis e submetidos a leucaferese entre aqueles que receberam, ou não, perfusão de CA.

O PSM incorpora os estádios tradicionalmente considerados em modelos de avaliação económica de terapêuticas oncológicas: sobrevivência livre de progressão (PFS), sobrevivência após progressão (PPS) e morte. Os doentes entram no modelo no estágio PFS. Com a progressão da doença, transitam para o estágio PPS onde são submetidos a terapêutica subsequente ou tratamento de suporte sintomático. Considera-se que doentes tratados com TEM permanecem em tratamento durante todo o tempo que estiverem em PFS.

Os dados de eficácia utilizados no modelo foram retirados do ensaio clínico CARTITUDE-1, ensaio de braço único utilizado como base na avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS. De forma a permitir uma comparação, foram utilizados dados do estudo de coorte LocoMMotion, realizado em 10 países (Europa e EUA), em 2019-2020. Foi realizada uma comparação indireta ajustada, não ancorada, através do método de *inverse probability weighting* (IPW), dos resultados dos doentes incluídos no estudo CARTITUDE-1 com os resultados dos doentes incluídos no estudo LocoMMotion. Foram usados dados da data de corte de janeiro de 2022 do estudo CARTITUDE-1, e data de corte de maio de 2021 do estudo LocoMMotion. De notar, tal como já referido pela CE-CATS, que este tipo de evidência baseada em comparações indiretas ajustadas, não ancoradas, sofre de elevado risco de viés.

Na análise ajustada, as taxas de resposta global foram, respetivamente, no estudo CARTITUDE-1 e no estudo LocoMMotion, de 84,1% e 19,0% (razão de chances 22,00; IC95% 11,14 a 43,35). A razão das taxas de respostas foi de 4,34 (IC95% 2,69 a 6,00). Também, a mediana de PFS era, respetivamente, de 28,03 meses (IC95% 20,11 a NE) e 4,07 meses (IC95% 2,86 a 5,09), com uma razão de riscos de 0,19 (IC95% 0,11 a 0,32). Finalmente, a mediana de OS foi, respetivamente, não estimável (IC95% 31,47 a NE) e 11,76 meses (IC95% 7,16 a NE), com uma razão de riscos de 0,32 (IC95% 0,17 a 0,58).

A duração mediana de follow-up foi de 27,7 meses, pelo que foi necessária uma extrapolação dos dados. A seleção das distribuições mais adequadas para a extrapolação foi realizada de acordo com os métodos estatísticos habituais, completada com a observação dos *hazard ratios* de estudos com populações parecidas (LEGEND-2, ensaio clínico de fase I de células CAR-T). A extrapolação foi realizada de forma separada para os dois braços, de acordo com as curvas dos ensaios CARTITUDE-1 a LocoMMotion, respetivamente.

O modelo considerou eventos adversos (EA) de grau 3 ou 4 que tenham ocorrido em mais de 5% dos doentes em pelo menos um dos braços de tratamento, com exceção dos EA do síndrome de libertação de citocinas (SLC) e neurotoxicidade, onde se consideraram todos os graus de severidade, sem qualquer restrição ao nível de incidência.

Foram aplicados valores de utilidade baseados nos dados do questionário EQ-5D-5L, de modo a capturar os dados de qualidade de vida de cada estágio do modelo. O algoritmo baseado nas preferências da população portuguesa foi utilizado para converter os resultados do EQ-5D-5L em utilidades. Os dados de utilidade para os estádios de pré-perfusão e PFS foram obtidos através dos dados EQ-5D-5L do estudo CARTITUDE-1, à data de *cut-off* de janeiro 2022. No entanto, dada a escassez de observações no ensaio CARTITUDE-1, não foi possível estimar a qualidade de vida para o estágio PPS. Para estimar a utilidade no estágio PPS, aplicou-se a diferença entre as utilidades dos estádios PFS e PPS do estudo LocoMMotion à PFS estimada a partir do CARTITUDE-1 para o estágio de pré-perfusão.

O modelo assumiu que o valor de utilidade do estágio de PFS dos doentes sob tratamento com TEM igual ao valor de utilidade pré-perfusão do braço de tratamento com CA, e que o valor de utilidade do estágio PPS é o mesmo em cada braço de tratamento.

O modelo considerou a diminuição de utilidade por ocorrência de EA, aplicada no início do estágio de PFS. A duração em dias de cada EA foi retirada do ensaio CARTITUDE-1 e as desutilidades foram retiradas da literatura.

O consumo de recursos de saúde em doentes com MM foi estimado com base num painel de peritos especialistas em Hematologia Clínica. Foram selecionados peritos de 5 hospitais que, em conjunto, trataram 59% dos doentes em 2017. O consumo de recursos de saúde, em particular consultas, episódios de urgência, internamentos, meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDT) e medicação foi estimado para o seguimento dos doentes, por estágio e fase de tratamento.

O CA é administrado por uma única perfusão intravenosa. Para a preparação da administração é necessária realização prévia de leucaferese para a colheita das células necessárias ao fabrico do medicamento. Posteriormente, ainda antes da perfusão, deve ser administrado um regime de quimioterapia de depleção linfocitária, composto por ciclofosfamida (500 mg/m<sup>2</sup>, 3 dias) e fludarabina (30 mg/m<sup>2</sup>, 3 dias) por via intravenosa. Adicionalmente, no estudo CARTITUDE-1 foi permitida terapêutica de ponte entre o período de leucaferese e a quimioterapia de depleção linfocitária de modo a controlar a carga da doença.

Assim, os custos relacionados com o tratamento com CA incluídos no modelo compreendem: leucaferese, aquisição e administração de CA e, para alguns doentes, a administração de um regime de quimioterapia de depleção linfocitária e de terapêutica de ponte.

De notar que, no ensaio CARTITUDE-1, 14% dos doentes descontinuaram a terapêutica e não chegaram a ser submetidos à perfusão, apesar de terem iniciado leucaferese. De acordo com a árvore de decisão, a estes foram aplicados todos os custos pré-tratamento, sendo que os custos de aquisição e administração de CA foram considerados para os restantes doentes. De notar que esta taxa de descontinuação é marcada por alguma incerteza, mas as análises de sensibilidade utilizando os intervalos de confiança deste parâmetro mostraram pouco impacto no resultado final.

O custo do comparador foi estimado com base nos regimes elencados pelo painel de peritos no tratamento de doentes com MM submetidos a uma 4ª linha terapêutica.

O modelo incorpora ainda o custo da terapêutica subsequente, tendo em consideração a proporção de doentes que segue para 5ª e 6ª linhas, a proporção de doentes em cada regime, bem como a duração média estimada pelo painel, sendo aplicado como um custo único *one-off*, ponderado e atualizado. O painel estimou que cerca de 30% da população em análise avançaria para uma 5ª linha terapêutica, e que 11% destes avançariam para uma 6ª linha.

Foram considerados os custos dos EA e os custos de final de vida, com base em dados hospitalares e dias nas unidades de cuidados paliativos.

Foi realizada uma análise de sensibilidade considerando cada um dos 5 regimes mais comuns para TEM, em vez de uma combinação linear dos vários regimes.

A CE-CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão. Os resultados mostram que o CA não é custo-efetivo no contexto português, com rácios de custo-efetividade incrementais muito elevados e marcados por uma forte incerteza. Esta incerteza relaciona-se com a imaturidade dos dados de OS, e com o facto da medida de eficácia ser baseada na comparação de um estudo de braço único com um estudo observacional. Assim, a CE-CATS considera que o medicamento apenas poderá ser financiado mediante uma redução substancial do seu preço.

## 11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 12. Referências bibliográficas

1. Janssen EMEA. Adjusted comparison of ciltacabtagene autoleucel (JNJ-68284528) versus standard of care in tri-exposed multiple myeloma patients based upon data from CARTITUDE-1 and the LocoMMotion Study (MMY4001). Report. Final Version 2.0. 6 May 2022
2. Clinical Study Report. Protocol 68284528MMY2001. A phase 1b-2, open-label study of JNJ-68284528, a chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy directed against BCMA in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma. CARTITUDE-1. 21 March 2021
3. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2022; 36: 1371-1376