

REPORT TECNICO
CARVYKTI®
(ciltacabtagene autoleucel)

Ottobre 2026

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Direttore Tecnico-Scientifico

Dott. Pierluigi Russo

Dirigente Area Accesso al Farmaco e HTA

Dott.ssa Stefania Cuccagna

Report a cura di:

UFFICIO VALUTAZIONI CLINICHE

Antonietta Colatrella, Maria Elisabetta Fratto, Francesca Galeotti, Annalisa Milano,

Luciana Mucci, Pia Rivetti di Val Cervo

UFFICIO VALUTAZIONI ECONOMICHE

Angelica Carletto, Maria Colamonico, Federica Romano, Annalisa Sammarco,

Filippo Viti De Angelis, Matteo Zanuzzi

CARATTERISTICHE DEL MEDICINALE

Procedura di autorizzazione per l'immissione in commercio:

Centralizzata (*conditional authorisation*)

Tipologia negoziale:

Farmaco orfano

Categoria ATC:

L01XL05

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

JANSSEN-CILAG International N.V.

PRIMA INDICAZIONE TERAPEUTICA AUTORIZZATA E RIMBORSATA:

CARVYKTI è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, inclusi un agente immunomodulante e un inibitore del proteasoma, nei quali si è verificata progressione della malattia durante l'ultima terapia e sono refrattari a lenalidomide.

POSOLOGIA:

Il trattamento consiste in una singola dose per infusione contenente una dispersione di cellule T vitali CAR-positive in una sacca per infusione. La dose target è di $0,75 \times 10^6$ cellule T vitali CAR-positive per kg di peso corporeo (con una dose massima di $1,0 \times 10^8$ cellule T vitali CAR-positive). Pazienti fino a 100 kg: $0,5 - 1,0 \times 10^6$ cellule T vitali CAR-positive per kg di peso corporeo. Pazienti al di sopra di 100 kg: $0,5 - 1,0 \times 10^8$ cellule T vitali CAR-positive (non dipendente dal peso).

CONFEZIONI AMMESSE AL RIMBORSO DA PARTE DEL SSN:

Tabella 1

Confezione	Regime di fornitura	Specialisti	Classe	Nota AIFA	PT/PHT
CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1,0 \times 10^8$ cellule dispersione per infusione	OSP	//	H	//	//

MECCANISMO D'AZIONE:

CARVYKTI è un'immunoterapia con cellule T autologhe geneticamente modificate diretta contro BCMA (antigene di maturazione delle cellule B), che comporta la riprogrammazione delle cellule T del paziente con un transgene che codifica per il recettore dell'antigene chimerico (CAR) il quale identifica ed elimina le cellule che esprimono BCMA. Il BCMA è espresso principalmente sulla

superficie delle cellule maligne della linea B del mieloma multiplo, nonché delle cellule B nello stadio avanzato di maturazione e delle plasmacellule. Il recettore CAR di CARVYKTI presenta due domini singoli di riconoscimento anti-BCMA concepiti per conferire alta avidità contro il BCMA umano, un dominio co-stimolatorio 4-1BB e un dominio di segnalazione citoplasmatica CD3-zeta (CD3ζ). Quando si lega alle cellule che esprimono BCMA, il recettore CAR stimola l'attivazione ed espansione delle cellule T, e l'eliminazione delle cellule bersaglio.

INQUADRAMENTO DELLA MALATTIA

Il mieloma multiplo (MM) è una neoplasia ematologica caratterizzata dalla proliferazione clonale di plasmacellule nel midollo osseo, con progressiva sostituzione dei normali precursori ematopoietici e produzione di una componente monoclonale rilevabile nel siero e/o nelle urine¹. La marcata eterogeneità clonale della malattia favorisce lo sviluppo di resistenze terapeutiche e contribuisce alla sua natura cronica e attualmente incurabile².

Il decorso clinico è caratterizzato da risposte terapeutiche seguite da progressioni e recidive, associate a intervalli di remissione progressivamente più brevi³. Le principali manifestazioni cliniche comprendono dolore osseo, lesioni osteolitiche, fratture patologiche, anemia, insufficienza renale e ipercalcemia. La produzione della componente monoclonale può inoltre causare iperviscosità ematica e danno d'organo, rendendo necessario un trattamento tempestivo e personalizzato.

PROFILO EPIDEMIOLOGICO

A livello globale, il mieloma multiplo (MM) rappresenta circa l'1% di tutte le neoplasie e il 15%-20% delle neoplasie ematologiche⁴. Nel 2022, a livello mondiale, sono stati stimati circa 188.000 nuovi casi di MM⁵.

In Italia, secondo i dati AIRTUM riportati ne *I numeri del cancro in Italia 2024*, le persone viventi con una diagnosi di MM sono stimate in 34.054 nel 2024, corrispondenti a una prevalenza di 61,0 casi per 100.000 abitanti. Analisi previsionali recenti indicano un incremento dei casi prevalenti, da circa 28.499 nel 2020 a 35.074 nel 2027, attribuibile sia all'invecchiamento della popolazione sia al miglioramento della sopravvivenza conseguente all'introduzione di trattamenti più efficaci nelle fasi iniziali della malattia⁶.

INQUADRAMENTO TERAPEUTICO

Per il trattamento del mieloma multiplo (MM) sono disponibili diverse classi terapeutiche, tra cui agenti alchilanti, corticosteroidi, inibitori del proteasoma (PI), immunomodulanti (IMiD), anticorpi monoclonali, anticorpi bispecifici e terapie CAR-T. La scelta del trattamento dipende dalle caratteristiche del paziente, dai trattamenti precedentemente ricevuti, dalla risposta ottenuta e dalle caratteristiche biologiche della malattia. Secondo le linee guida internazionali, la lenalidomide è uno degli agenti più spesso indicato nel trattamento dei pazienti affetti da MM di nuova diagnosi, sia nei pazienti idonei che non idonei al trapianto, in fase di induzione, trattamento o

mantenimento, con una somministrazione in modalità continua fino a progressione. Di conseguenza, è in costante aumento la quota di pazienti refrattari alla lenalidomide, una popolazione caratterizzata da opzioni terapeutiche più limitate nelle linee successive di trattamento^{5, 7}.

Nel setting dei pazienti refrattari alla lenalidomide, le principali opzioni terapeutiche rimborsate in Italia comprendono: carfilzomib + desametasone (Kd), daratumumab + bortezomib + desametasone (DVd), isatuximab + carfilzomib+desametasone (IsaKd), pomalidomide + bortezomib + desametasone (PVd) e selinexor + bortezomib+desametasone (SVd) dalla seconda linea di terapia; pomalidomide + desametasone (Pd), daratumumab + pomalidomide+desametasone (DPd), elotuzumab + pomalidomide + desametasone (EloPd), isatuximab + pomalidomide + desametasone (IsaPd) dalla terza linea di terapia.

Nelle prime recidive, le triplete terapeutiche rappresentano generalmente l'opzione preferenziale per massimizzare l'efficacia del trattamento in setting di malattia non chemioresistente, mentre le doppiette trovano maggiore impiego nei pazienti più anziani o con problematiche di tollerabilità.

Le evidenze disponibili indicano che i pazienti refrattari alla lenalidomide presentano esiti clinici peggiori rispetto ai pazienti non refrattari. In studi real-world recenti, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è risultata compresa tra 6,5 e 10 mesi, mentre la sopravvivenza globale (OS) mediana tra 27,5 e 44,4 mesi, con un progressivo peggioramento degli outcome all'aumentare delle linee terapeutiche precedenti^{8, 9}. Tuttavia, l'elevata eterogeneità clinica del MM e la rapida evoluzione dello scenario terapeutico limitano la trasferibilità dei risultati osservazionali alla pratica clinica corrente.

EFFICACIA CLINICA

L'efficacia di ciltacabtagene autoleucl (cilta-cel) nei pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario alla lenalidomide, trattati a partire dalla seconda linea, è stata valutata nello **studio di fase III CARTITUDE-4**, uno studio randomizzato, in aperto, che ha confrontato cilta-cel con lo standard di cura (SoC), rappresentato dalle combinazioni pomalidomide-bortezomib-desametasone (PVd) o daratumumab-pomalidomide-desametasone (DPd)¹⁰.

L'endpoint primario dello studio era la PFS intesa come il tempo dalla data di randomizzazione fino a progressione della malattia (PD) o morte; mentre gli **endpoint secondari** miravano a valutare il tasso di risposte complete (CR) o risposte complete stringenti (sCR), l'overall response rate (ORR), il tasso di negatività di malattia residua (MRD negativity rate) ed il suo mantenimento e la sopravvivenza globale (OS).

Alla **prima analisi ad interim** (follow-up mediano: 15,9 mesi), lo studio ha raggiunto l'endpoint primario, mostrando una riduzione del rischio di progressione o morte del 74% a favore di cilta-cel rispetto al SoC (HR=0,26; IC95%: 0,18-0,38; p<0,001). La PFS mediana non era stata raggiunta nel braccio cilta-cel, rispetto a 11,9 mesi nel braccio di controllo. Sebbene l'OS non fosse ancora statisticamente significativo, tutti i principali endpoint secondari risultavano favorevoli a cilta-cel, con maggiori tassi di risposta completa/stringente (73,1% vs 21,8%), risposta obiettiva (84,6% vs 67,3%) e negatività della MRD (60,6% vs 15,6%).

Alla **seconda analisi ad interim**, con un follow-up mediano di 33,6 mesi, il beneficio clinico è stato confermato sia in termini di PFS (HR=0,29; IC95%: 0,22-0,39; $p<0,0001$) sia di OS (HR=0,55; IC95%: 0,39-0,79; $p=0,0009$). Nei primi 3 mesi dopo la randomizzazione si sono verificati 31 eventi di PFS nel braccio cilta-cel e 27 nel braccio SoC, determinando un incrocio delle curve di Kaplan-Meier per PFS e OS. Tale fenomeno non è risultato spiegabile da sbilanciamenti tra i bracci di trattamento né da differenze significative nei trattamenti ricevuti nelle fasi iniziali dello studio, anche alla luce dell'intervallo mediano di 79 giorni tra aferesi e infusione di cilta-cel.

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ

La valutazione della sicurezza di cilta-cel si basa sui dati di 416 pazienti inclusi nello studio CARTITUDE-4. Gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) più frequenti comprendevano sindrome da rilascio di citochine (CRS), citopenie (neutropenia, anemia, trombocitopenia e linfopenia), ipogammaglobulinemia, disturbi gastrointestinali, cefalea, affaticamento e infezione da COVID-19. La frequenza di TEAE gravi è risultata pari al 38,9% nel braccio standard of care (SoC) e al 44,2% nel braccio cilta-cel. Eventi di grado 3-4 sono stati riportati rispettivamente nel 91,3% e nel 90,4% dei pazienti, mentre eventi fatali (grado 5) si sono verificati nel 2,9% e nel 6,3% dei pazienti trattati con SoC e cilta-cel.

Alla data di cut-off del 1° novembre 2022 erano stati registrati 85 decessi, 46 nel braccio SoC (22,1%) e 39 nel braccio cilta-cel (18,8%), inclusi 11 pazienti che non avevano ricevuto l'infusione della terapia CAR-T.

Gli eventi avversi di particolare interesse comprendevano CRS, ICANS, altre manifestazioni di neurotossicità e neoplasie secondarie. Nel braccio cilta-cel, la CRS è stata osservata nel 76,1% dei pazienti, risultando prevalentemente di basso grado (solo 2 casi di grado 3 e nessun caso di grado 4-5). Eventi di neurotossicità si sono verificati nel 20,5% dei pazienti, mentre ICANS è stato riportato nel 4,5% dei soggetti trattati. È stato inoltre segnalato un singolo caso di eventi motori e neurocognitivi (MNT) persistenti, insorti 85 giorni dopo l'infusione.

Le neoplasie secondarie sono state riportate nel 6,7% dei pazienti trattati con SoC e nel 4,3% dei pazienti trattati con cilta-cel; nel braccio cilta-cel sono stati osservati anche tre casi di neoplasie ematologiche, inclusa una leucemia mieloide acuta. Nel Risk Management Plan aggiornato, CRS, ICANS, citopenie prolungate o ricorrenti e ipogammaglobulinemia sono classificati come rischi identificati, mentre neoplasie secondarie, sindrome da lisi tumorale, GvHD e generazione di lentivirus replicanti competenti sono inclusi tra i rischi potenziali.

QUALITÀ DELLA VITA

La qualità della vita correlata alla salute (HRQoL), i sintomi e lo stato funzionale sono stati valutati mediante questionari patient-reported outcomes (PRO), tra cui il MySIIm-Q e l'EORTC QLQ-C30. I risultati hanno mostrato un beneficio a favore di ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) rispetto allo standard di cura (PVd/DPd).

In particolare, il tempo mediano al peggioramento dei sintomi valutato mediante il punteggio totale del MySIm-Q è risultato pari a 23,7 mesi nel braccio cilta-cel e 18,9 mesi nel braccio Pvd/DPd (HR=0,42; IC95%: 0,26-0,68; p=0,0003), indicando un ritardo significativo del deterioramento sintomatologico.

Anche i risultati dell'EORTC QLQ-C30 hanno evidenziato una maggiore proporzione di pazienti con miglioramenti clinicamente significativi nel braccio cilta-cel rispetto al comparatore, in particolare per lo stato di salute globale (66,8% vs 54,1%), la funzionalità fisica (69,5% vs 63,5%), la fatigue (69,9% vs 69,4%) e il dolore (63,1% vs 61,0%).

RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ

Sulla base dei criteri per la classificazione dei farmaci innovativi individuati con la determina AIFA Pres/966/2025, ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232 e ss.mm.ii, viene riconosciuta l'innovatività terapeutica del farmaco per l'indicazione rimborsata con una validità prevista di 36 mesi, dal 04/04/2026 al 03/04/2029. Per ulteriori dettagli si rinvia al report di valutazione dell'innovatività pubblicato sul sito dell'AIFA al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/3707001/CARVYKTI_ciltacabtagene_autoleucel_19372_scheda_innovativita_v2.0.pdf.

Tabella 2

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI SSN	DATA G.U. (EFFICACIA)	DATA SCADENZA
Carvykti®	Ciltacabtagene autoleucel	Trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, inclusi un agente immunomodulante e un inibitore del proteasoma, nei quali si è verificata progressione della malattia durante l'ultima terapia e sono refrattari a lenalidomide	04/04/2026	03/04/2029

COSTO DEL TRATTAMENTO

Tabella 3

Principio attivo	Exagamglogene autotemcel
ATC V livello	L01XL05
Specialità	Casgevy®
Confezione	3,2 × 10 ⁶ - 1,0 × 10 ⁸ cellule, dispersione per infusione" uso endovenoso, sacca (EVA) 30 ml o 70 ml - 1 sacca
Prezzo al pubblico (IVA esclusa)	€ 693.168,00
Prezzo ex-factory al lordo delle riduzioni di legge, IVA esclusa	€ 420.000,00
Dose raccomandata in RCP	0,75 × 10 ⁶ cellule T vitali CAR-positive per kg di peso corporeo
Numero confezioni per la durata del trattamento	Terapia one-shot
Costo ex-factory al lordo delle riduzioni di legge per la durata del trattamento per paziente a carico del SSN, IVA esclusa	€ 420.000,00
Condizioni negoziali	<p>Sconto obbligatorio sul prezzo ex-factory da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio Sanitario Nazionale, come da condizioni negoziali. Il pagamento del prezzo di cessione al Servizio Sanitario Nazionale dovrà avvenire al momento dell'infusione, con pagamento delle sole unità infuse.</p> <p>La cessione dei lotti fuori specifica (OOS) avviene a titolo gratuito e solo nel caso in cui il medico ne faccia richiesta motivata sulla base delle condizioni cliniche del paziente e decida, sotto la propria responsabilità, di infonderlo.</p>

VALUTAZIONI ECONOMICHE

L'azienda ha presentato una analisi di costo-efficacia in cui la terapia con Carvykti® è stata confrontata con lo Standard of Care. In Tabella 4 si riportano le caratteristiche principali dell'analisi condotta.

Tabella 4

Popolazione oggetto di analisi	Pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto da uno a tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore e un inibitore del proteasoma, e sono refrattari alla lenalidomide.
Prospettiva analisi	Servizio Sanitario Nazionale
Comparatori	Standard of care (SoC) definito come mix di daratumumab in combinazione con pomalidomide e desametasone (DPd; 86,7%) o pomalidomide in combinazione con bortezomib e desametasone (PVd; 13,3%).
Orizzonte temporale	Lifetime (40 anni).
Tasso di sconto	3% per benefici e costi.
Outcome di salute	Life Years (LY) e Quality-adjusted Life Years (QALY).
Tipologia del modello	Modello partitioned survival (PSM) con cicli di 1 settimana e correzione di mezzo ciclo. Il PSM considera tre stati di salute: i) pre-progressione, ii) post-progressione e iii) decesso; definiti sulla base delle curve di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza generale (OS).
Fonti dati di efficacia	I dati dello studio clinico CARTITUDE-4 sono stati utilizzati per estrapolare, oltre il periodo di follow-up dello studio, l'efficacia (in termini di sopravvivenza e progressione della patologia) di cilta-cel e del comparatore.
Fonti dati di utilità	Per lo stato di salute pre-progressione, l'utilità è stata stimata utilizzando i dati dello studio clinico CARTITUDE-4 relativi al questionario EQ-5D. Per lo stato di salute post- progressione, invece, si è fatto riferimento allo studio clinico APOLLO ¹¹ . Il modello considera anche la diminuzione prevista della qualità della vita nel tempo a causa dell'invecchiamento.
Fonti dati di costo	Per i farmaci è stato utilizzato il prezzo ex-factory al netto delle riduzioni di legge e al lordo di eventuali sconti confidenziali. Per cilta-cel è stato considerato il prezzo ex-factory al lordo delle riduzioni obbligatorie di legge. Per la terapia CAR-T, il costo di cilta-cel viene assegnato come costo una tantum al momento dell'infusione, solo per la percentuale di pazienti che ricevono l'infusione. Il consumo di risorse sanitarie per la terapia ponte, la somministrazione, la gestione degli eventi avversi,

	e le attività di monitoraggio è stato valorizzato utilizzando il nomenclatore specialistico nazionale. Per i costi di fine vita si è fatto riferimento a risultati pubblicati in letteratura.
Assunzioni principali	<ul style="list-style-type: none"> • Il trattamento iniziale determina la sopravvivenza (OS) e perciò cattura implicitamente l'effetto dei trattamenti successivi. Nessun beneficio aggiuntivo in termini di OS da trattamenti successivi è esplicitamente considerato. • Le curve (OS e PFS) sono indipendenti tra di loro. • La curva di PFS di SoC è usata come proxy della persistenza al trattamento. • I costi dei trattamenti successivi sono applicati come costo una tantum al momento della progressione. • I trattamenti successivi, sia per cilta-cel che per SoC, sono stati rielaborati rispetto a quanto osservato nello studio clinico CARTITUDE-4, escludendo le opzioni non rimborsate in Italia per la popolazione target. • L'impatto degli eventi avversi di grado 1-2 è catturato dai valori di utilità ottenuti dal questionario EQ-5D (ad eccezione di CRS e neurotossicità). Per gli eventi avversi di grado 3-4, invece, si applica un decremento di utilità specifico per evento avverso. • Il monitoraggio dei pazienti si divide in tre fasi: monitoraggio intensivo durante il ricovero per circa 16 giorni; seguito da un monitoraggio aggiuntivo fino a 112 giorni dall'infusione con il paziente dimesso ma vicino all'ospedale; seguito da un monitoraggio continuo in ambito ambulatoriale.
Analisi di sensibilità	Deterministica (DSA) e probabilistica (PSA). Dalla DSA emerge che il risultato è particolarmente sensibile al prezzo di cilta-cel, alla percentuale di pazienti che ricevono un trattamento successivo dopo SoC e alla durata del trattamento successivo dopo SoC. I parametri che condizionano maggiormente il guadagno di QALY sono, invece, le utilità e l'età media della coorte.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLE ANALISI FARMACOECONOMICHE

La qualità dell'analisi di costo-efficacia è stata valutata utilizzando una checklist tratta da Kim DD et al., 2023¹². Su un totale di 48 criteri (24 per valutare la qualità metodologica e 24 riguardanti la qualità del reporting), lo score finale è stato pari al 87% (Methodological Quality) e 91% (Reporting Quality).

ASSUNZIONI ED ALTRI ELEMENTI DI INCERTEZZA DELL'ANALISI

Di seguito si elencano le principali assunzioni della valutazione economica presentata, evidenziando come eventualmente l'incertezza sottostante sia stata gestita all'interno dell'analisi:

Tabella 5

Parametro/ assunzione	Assunzioni critiche	Livello di criticità	Gestione dell'incertezza
Comparatori	<p>Le strategie terapeutiche definite come SoC nell'analisi sono quelle che costituiscono il braccio comparatore dello studio CARTITUDE-4, ossia DPd (daratumumab, pomalidomide e desametasone) e PVd (pomalidomide, bortezomib e desametasone).</p> <p>Commento: Il panorama terapeutico attuale include ulteriori strategie di trattamento che non sono state considerate come comparatori.</p>	Non valutabile	N.a.
Mantenimento dell'effetto nel tempo	<p>Nel modello si assume il mantenimento nel tempo dell'effetto terapeutico di cilta-cel, osservato nello studio registrativo, per l'intera durata dell'orizzonte temporale dell'analisi.</p> <p>Commento: Tale assunzione risulta incerta alla luce delle evidenze attualmente disponibili, in particolare a causa della mancanza di dati a lungo termine e alla limitata maturità dei dati di sopravvivenza globale (mediane non raggiunte in entrambi i bracci dello studio CARTITUDE-4).</p>	Elevato	Analisi di scenario 1# orizzonte temporale 10 anni
Estrapolazione delle curve di PFS e OS	<p>Sia per cilta-cel che per SoC, le curve di OS e di PFS utilizzate nel modello sono state estrapolate fittando distribuzioni parametriche ai dati dello studio disponibili alla data di maggio 2024. La scelta della distribuzione è stata basata su ispezione visiva, miglior corrispondenza ai dati valutata con il criterio di informazione di Akaike (AIC) e con il criterio di informazione bayesiano (BIC) e plausibilità clinica delle estrapolazioni nel lungo periodo.</p> <p>Commento: considerando la durata mediana del follow-up dei pazienti negli studi CARTITUDE-4 (33,6 mesi), l'estrapolazione delle curve su un orizzonte temporale di 40 anni è soggetta ad una elevata incertezza.</p>	Elevato	Analisi di scenario 4# e 5# curve parametriche alternative.
Trattamenti successivi	<p>La distribuzione di utilizzo dei trattamenti successivi, sia per cilta-cel che per SoC, è stata rielaborata da quanto osservato nello studio clinico CARTITUDE-4, escludendo le opzioni non rimborsate in Italia per la popolazione target.</p>	Basso	Analisi di scenario 7# Esclusione dei costi dei trattamenti successivi dopo progressione di malattia

	Commento: Tale approccio potrebbe compromettere la coerenza interna del modello, in quanto i trattamenti successivi rappresentano un determinante degli esiti di sopravvivenza globale (OS) osservati nello studio CARTITUDE-4. La loro rielaborazione potrebbe determinare una potenziale incongruenza tra i benefici di sopravvivenza incorporati nel modello e i percorsi terapeutici effettivamente considerati.		
Decrementi di utilità per eventi avversi	<p>L'impatto degli eventi avversi di grado 1-2 sono catturati dai valori di utilità ottenuti dal questionario EQ-5D (ad eccezione di CRS e neurotossicità). Per gli eventi avversi di grado 3-4, invece, si applica un decremento di utilità specifico per evento avverso.</p> <p>Commento: Il rischio di doppio conteggio della disutilità per evento avverso non può essere escluso.</p>	Basso	Analisi di scenario 8# Esclusione delle disutilità per eventi avversi.

MODIFICHE APPORTATE AL MODELLO FARMACOECONOMICO TRASMESSO DALL'AZIENDA

Sulla base del modello fornito dall'azienda in formato aperto, sono state effettuate le seguenti modifiche:

1. Il costo di acquisizione di Carvykti® è stato calcolato imputando il prezzo massimo di cessione alle strutture del SSN, come da accordo negoziale. Inoltre, è stato considerato che il pagamento avviene al momento dell'infusione, con pagamento delle sole unità infuse.
2. Il prezzo degli altri farmaci è stato imputato alle condizioni negoziali vigenti alla data di redazione del presente report e sulla base dei prezzi medi riscontrati nei flussi della tracciabilità del farmaco.
3. Esclusione della possibilità di ritrattamento con CAR-T dei pazienti infusi.

RISULTATI DELLA VALUTAZIONE FARMACOECONOMICA DOPO LA REVISIONE

Tenuto conto della revisione del modello di costo-efficacia, i risultati delle analisi in termini di costo-efficacia incrementale (ICER) sono riportati nella tabella seguente:

Tabella 6

Valori attesi scontati	Cilta-cel [A]	SoC (DPd/PVd) [B]	Differenza [Δ=B-A]	ICER
Costi totali			36.384	
Anni di vita	10,77	5,66	5,11	7.117
QALYs	8,87	4,60	4,27	8.519

ANALISI DI SCENARIO A CURA DELL'UFFICIO VALUTAZIONI ECONOMICHE (UVE)

È stata svolta un'analisi di scenario al fine di ricalcolare l'ICER di Carvykti vs. SoC (DPd 86,7%; PVd 13,3%) dalla prospettiva del SSN, al variare di alcuni parametri e assunzioni del modello di costo-efficacia fornito dall'azienda. La tabella 7 presenta i risultati dell'analisi di scenario.

Tabella 7

	Caso-base	Scenario alternativo	Δ Costi	Δ QALY	ICER (QALY)
	Analisi di riferimento	-	36.384	4,27	8.519
1#	Orizzonte temporale lifetime	Orizzonte temporale 15 anni	45.773	2,48	18.466
2#	Prezzo ex-factory delle CAR-t al netto dello sconto SSN e al lordo delle riduzioni di legge	Prezzo ex-factory delle CAR-T al netto dello sconto SSN e al netto delle riduzioni di legge	14.181	4,27	3.320
3#	Peso medio 70 Kg e superficie corporea media 1,7 m2	Peso medio 77,54 Kg e superficie corporea media 1,9 m2 (come da trial clinico)	34.065	4,27	7.976
4#	Curva parametrica OS: Cilta-cel Log-logistic; SoC Log-logistic	Cilta-cel Log-normal; SoC Esponenziale	118.821	5,36	22.171
5#	Curva parametrica PFS: Cilta-cel: Log-Normal; SoC Log-Normal	Curva parametrica PFS: Cilta-cel: Weibul; SoC Esponenziale	89.428	4,21	21.218
6#	Percentuale di pazienti che assumono trattamenti successivi dopo progressione di malattia: 80,6% per Cilta-cel, 93,9% per DPd/PVd	100% per Cilta-cel e per DPd/PVd	43.255	4,27	10.127
7#	Inclusione dei costi dei trattamenti successivi dopo progressione di malattia	Esclusione dei costi dei trattamenti successivi dopo progressione di malattia	148.401	4,27	34.745
8#	Inclusione delle disutilità per eventi avversi	Esclusione delle disutilità per eventi avversi	36.384	4,29	8.486

ANALISI DI SENSIBILITÀ PROBABILISTICA

L'incertezza dei risultati di costo-efficacia incrementali viene rappresentata mediante il piano di costo-efficacia e la curva di accettabilità, attraverso la quale viene illustrata la probabilità che il trattamento sia costo-efficace rispetto all'alternativa terapeutica considerata, a diversi livelli di valori soglia individuati.

Figura 1 – Piano di costo-efficacia di Carvykti vs. SoC

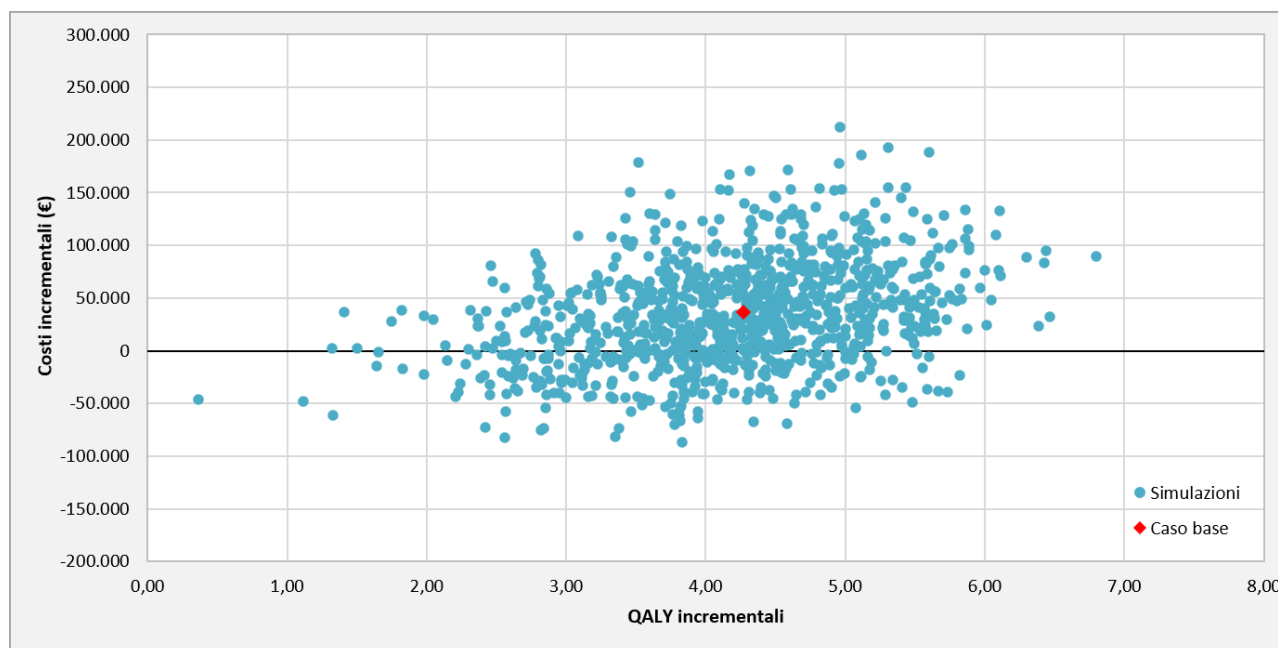
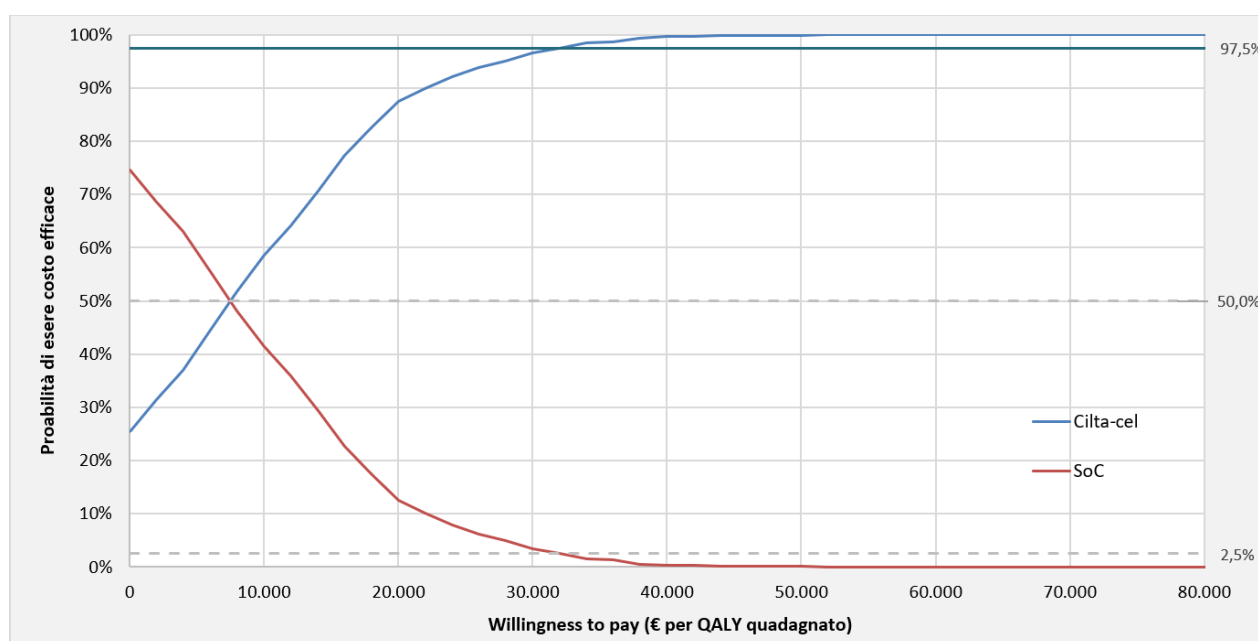


Figura 2 – Curva di accettabilità di Carvykti vs. SoC



COMMENTI DELL'AIFA AI RISULTATI DELL'ANALISI DI COSTO-EFFICACIA

I risultati dell'analisi di costo-efficacia suggeriscono che cilta-cel possa rappresentare un intervento costo-efficace rispetto ai comparatori valutati (PVd o DPd), pur permanendo elementi di incertezza legati alla durata del beneficio nel lungo periodo e alla generalizzabilità dei risultati all'intero panorama terapeutico disponibile. In particolare, l'entità dei benefici stimati in termini di anni di vita e QALY dipende dall'ipotesi di mantenimento del vantaggio clinico osservato nel trial oltre il periodo di follow-up disponibile. Considerata la limitata maturità dei dati di sopravvivenza globale e l'incertezza associata alle proiezioni a lungo termine, la robustezza dei risultati dell'analisi risulta condizionata dalla validità di tali assunzioni.

COMMENTI DELL'AZIENDA TITOLARE DELL'AIC DI CARVYKTI®

Nessun commento.

REGISTRI DI MONITORAGGIO

In questa sezione saranno pubblicati gli approfondimenti relativi ai dati raccolti attraverso il registro di monitoraggio di Carvykti® nel momento in cui saranno richiesti dalla Commissione Scientifica ed Economica, o previsti ad esito di procedure di rinegoziazione del prezzo e/o della rimborsabilità.

ITER REGOLATORIO DEL PREZZO E DELLA RIMBORSABILITÀ

Tabella 8

Fasi del processo regolatorio	Data/ Periodo di riferimento / Documenti
CHMP opinion	23/02/2024
EC Decision	22/04/2024
Presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo	12/11/2024
Avvio del procedimento	18/12/2024
Registro di monitoraggio	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/3568934/Scheda_C_ARVYKTI_MMRR_07.04.2026.zip
Riconoscimento dell'innovatività terapeutica	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/3707001/CARVYKTI_ciltacabtagene_autoleucel_19372_scheda_innovativita_v2.0.pdf
Parere finale della Commissione Scientifica ed Economica	09-13/02/2026
Durata dell'accordo negoziale	24 mesi
Deliberazione del CdA	n. 14 del 25/02/2026
Determinazione AIFA	n.392/2026 pubblicata il 31/03/2026 https://trovanorme.aifa.gov.it/#/dettaglio/TNF/a843b75f-3de6-4520-9580-d4e45c9493ea
Pubblicazione in GU	03/04/2026

Referenze bibliografiche

- ¹ Rajkumar, S. V. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 15, e538–e548 (2014).
- ² Barlogie, B. et al. Curing myeloma at last: Defining criteria and providing the evidence. *Blood* 124, 3043–3051 (2014).
- ³ Moreau, P. et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 22, e105–e118 (2021).
- ⁴ Sant, M., Allemani, C., Tereanu, C. et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 116, 3724–3734 (2010).
- ⁵ Mafra, A. et al. The global multiple myeloma incidence and mortality burden in 2022 and predictions for 2045, JNCI: *Journal of the National Cancer Institute*, 117, 907-914 (2025)
- ⁶ Mina, R. et al. Multiple Myeloma in Italy: An Epidemiological Model by Treatment Line and Refractoriness Status. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* 1–9 (2025).
- ⁷ van de Donk, N. W. C. J. Sequencing multiple myeloma therapies with and after antibody therapies. *Hematol. (United States)* 20, 248–258 (2020).
- ⁸ Yong, K. et al. Characteristics and outcomes in patients with lenalidomide-refractory multiple myeloma treated with 1-3 prior lines of therapy: Analysis of individual patient-level data from daratumumab clinical trials. *Eur. J. Cancer* 215, 1–9 (2025).
- ⁹ Dhakal, B. et al. Real-world treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma (1-3 prior lines): Flatiron database. *Blood Adv.* 8, 5062–5071 (2024).
- ¹⁰ European Medicines Agency. European Public Assessment Report.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti#assessment-history>
- ¹¹ Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2021;22(6):801-812.
- ¹² Kim DD, Do LA, Synnott PG, Lavelle TA, Prosser LA, Wong JB, Neumann PJ. Developing Criteria for Health Economic Quality Evaluation Tool. *Value Health*. 2023 Aug;26(8):1225-1234. doi: 10.1016/j.jval.2023.04.004. Epub 2023 Apr 15. PMID: 37068557.