

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Columvi (glofitamab)

Indicazione: Columvi in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<p>Commento: <i>La prognosi dei pazienti affetti da DLBCL r/r dopo almeno due linee di trattamento rimane largamente insoddisfacente con approcci immunochemioterapici "convenzionali": i risultati dello studio SCHOLAR-1 in pazienti refrattari a chemioterapia hanno mostrato nella popolazione globale un ORR del 26% (95%CI 17, 39) e un CRR del 10% (95%CI 5, 20), con un'OS stimata a 12 mesi del 28% e un'OS mediana di 6.3 mesi. Più recentemente, anche chemioterapici di nuova generazione come pixantrone hanno mostrato un ORR 30% e un CRR del 20%, con una PFS mediana di 5.3 mesi e un'OS mediana 10.2 mesi. L'utilizzo di lenalidomide in soggetti con r/r DLBCL ha mostrato un'attività nel sottotipo istologico ABC (ORR 52.9% in ABC DLBCL vs. 8.7% in GCB DLBCL; CRR 23.5% in ABC DLBCL vs 4.3% in GCB DLBCL, mPFS 6.2 mesi in ABC DLBCL vs. 1.7 mesi in GCB DLBCL).</i> <i>Al fine di rispondere a tale elevato bisogno terapeutico, recentemente sono state approvate nuove classi farmacologiche: nei pazienti non candidabili ad autotrapianto, la combinazione bendamustina + rituximab ha mostrato ORR comprese tra 62.7 e 50%, CRR tra 37.3% e 15%, mPFS tra 8.8 e 3.6 mesi e mDoR tra 25.6 e 3.7 mesi: l'aggiunta di Polatuzumab Vedotin a tale combinazione ha permesso di ottenere percentuali di CR del 40%, con mPFS di 9,5 mesi e mOS di 12 mesi. Similmente, la combinazione Tafasitamab-Lenalidomide ha permesso di ottenere percentuali di ORR del 60%, mPFS di 12 mesi e mOS non raggiunta al follow-up mediano di 20 mesi nello stesso setting di pazienti. Più recentemente, è stata presentata richiesta di rimborsabilità per Loncastuximab Tesirine (in negoziazione) che ha mostrato percentuali di ORR del 48,3% e di CR del 24,8%</i> <i>Considerata l'ampia rimborsabilità richiesta (che non tiene conto dell'eleggibilità o meno a trattamenti intensivi), è necessario considerare nel panorama di trattamento in cui si inserisce glofitamab anche i CAR-T anti CD-19. In particolare, Kymriah e Yescarta hanno permesso di ottenere elevati tassi di risposta (ORR 34-76%, CRR 40-54%) con la possibilità di controllo a lungo termine di malattia in un sottogruppo di pazienti, considerati i risultati aggiornati all'ultimo follow-up disponibile (percentuali di CR del 58%, mediana di durata della risposta di 11,1 mesi, con valori mediani di OS non raggiunte e di PFS pari a 5,9 mesi per Yescarta ad un follow up mediano di 27,1 mesi mentre per Kymriah viene confermato un valore di ORR pari al 53%, di cui 39% di CR, ad un follow-up mediano di 40,3 mesi).</i> <i>Poiché le opzioni terapeutiche attualmente disponibili per la specifica indicazione hanno un impatto valutabile come limitato ma su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti, il bisogno terapeutico nella indicazione approvata può essere considerato moderato.</i></p>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche	O

	disponibili.	
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X

Commento:

I dati portati a supporto della richiesta provengono da uno studio di fase I-II con ridotto follow-up e che richiedono ulteriore conferma in termini di efficacia e sicurezza, come espressamente richiesto dal CHMP in sede in concessione dell'Autorizzazione in Commercio Condizionata.

In particolare, l'efficacia terapeutica del farmaco è stata dimostrata su un endpoint primario (CR-IRC) che, sebbene fornisca informazioni preliminari di efficacia compatibili con la natura esploratoria di uno studio di fase II (CR pari al 35,2%, ad un follow-up mediano di 12,8 mesi), non permette di definire in maniera circostanziata il reale valore terapeutico del prodotto; similmente, la mancanza di un braccio di confronto con una delle alternative terapeutiche attualmente disponibili non permette di valorizzare il farmaco in maniera appropriata. La durata della risposta risulta essere ampiamente influenzata dall'ottenimento della CR: infatti, se nei pazienti in CR la durata mediana è risultata essere di 26,9 mesi (IC95%: 22-NR), nei pazienti in Risposta il valore è risultato essere pari a 18,4 mesi (IC95%: 7,3-NR). Riguardo i risultati relativi agli endpoint secondari di mPFS e mOS [3,7 mesi (IC95%: 3,3-5,7) e 8,1 mesi (IC95%: 6,9-15,7)], va sottolineato che l'assenza di un braccio comparatore relega tali risultati ad un livello di evidenza puramente descrittiva. La stessa considerazione va applicata anche al valore stimato di Sopravvivenza a due anni, pari al 35% (IC95%: 25,5-44,4). Le analisi di sottogruppo hanno mostrato una tendenza ad una minore probabilità di ottenere una CR nei pazienti con fattori prognostici avversi già noti per il DLBCL. Una quota di pazienti pari al 35% era stata già precedentemente trattata con CAR-T; non è stata riscontrata una differenza sostanziale in termini di risposta tra i due gruppi di pazienti, al contrario di quanto emerso per i pazienti refrattari ad Autotrapianto. Infine, i dati relativi alla valutazione di efficacia rispetto all'espressione dell'antigene CD 20 non hanno permesso di formulare una valutazione conclusiva dell'efficacia del farmaco in base a tale parametro: tali incertezze sono state riflesse nella sezione 4.4 dell'RCP di prodotto e sono stati richiesti ulteriori dati di efficacia in funzione dell'espressione del CD 20 in sede di Autorizzazione al Commercio Condizionata (CMA). Il profilo di sicurezza del prodotto è risultato essere accettabile, considerato il setting di pazienti con malattia aggressiva in fase avanzata, ma non risulta essere comunque scevro da rischi, in quanto richiede un attento monitoraggio dei pazienti trattati, soprattutto nei primi cicli di terapia.

Il confronto indiretto di efficacia con le principali alternative terapeutiche non CAR-T evidenzia l'assenza di un chiaro vantaggio terapeutico rispetto ai comparatori principali come Pola BR (CR: 40.0% mPFS: 9.5 mesi, mOS: 12.4 mesi) e Tafasitamab+Lenalidomide (ORR: 57.5% (n=46/80), CR: 40.0% mDOR: 43.9 mesi mOS: 33.5 mesi mPFS: 11.6 mesi), mentre si riconosce una maggiore efficacia valutata su endpoint non clinicamente rilevanti nei confronti delle alternative secondarie come Pixantrone (ORR: 30%, CRR: 20%, mPFS: 5,3 mesi), Lenalidomide in monoterapia (ORR 35%, CR 12%, Mpfs 4 mesi) e Bendamustina-Rituximab (ORR 62.7%-50%, CRR 37.3%-15%, mPFS 8.8-3.6 mesi, mDoR 25.6-3.7 mesi); vanno inoltre considerate le incertezze relative ai pazienti CD20 negativi che necessitano di conferma come richiesto al momento dell'autorizzazione della CMA, tali evidenze preliminari necessitano di essere confermate da ulteriori dati.

L'analisi del profilo di sicurezza identifica nella CRS un rischio prodotto-specifico il quale, sebbene sembri essere meno probabile e meno grave rispetto alle CRS da CAR-T, richiede un monitoraggio attento dei pazienti trattati e cheva a sommarsi agli effetti avversi ematologici ed infettivi, considerati nel complesso attesi per la tipologia di pazienti arruolati.

*Pertanto, il valore terapeutico aggiunto del prodotto viene stimato come **assente** nei confronti dei comparatori principali come Axi-Cel, Tisagenlecleucel, Tafasitamab- Lenalidomide e Pola-BR, mentre si riscontra uno scarso effetto rispetto ad altre terapie secondarie come Pixantrone, Lenalidomide in monoterapia e Bendamustina-Rituximab, che tuttavia non rappresentano i principali comparatori di Glofitamab.*

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADEpro: <https://gradepro.org/>)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O

<p>Commento: Lo studio NP30179 è uno studio di fase I-II, a braccio singolo in cui vengono valutate sicurezza, efficacia, tollerabilità e farmacocinetica di Glofitamab. La popolazione arruolata nello studio presenta delle caratteristiche coerenti, sia per demografia che per modalità di presentazione clinica, con la popolazione per la quale è chiesta la rimborsabilità; tuttavia, va segnalato che la natura esploratoria dello studio e la conseguente scelta degli endpoint primari e secondari dello studio non permettono di definire al meglio l'efficacia del prodotto sperimentale, soprattutto nel lungo termine. Si segnala infine che la scelta del valore pre-specificato di di cut-off superiore al 20% per giustificare il raggiungimento dell'obiettivo di ORR è basato su evidenze scientifiche ormai datate (relative all'efficacia di B-R nello stesso setting), in quanto le evidenze portate a supporto della scelta risultano essere entrambe antecedenti all'introduzione in pratica clinica dei CAR-T e delle combinazioni immuno-chemioterapiche più recenti, che sono in grado di garantire percentuali di ORR e CR comprese tra il 60 e il 30% circa dei pazienti trattati.</p> <p>Di conseguenza, la qualità delle prove portate a supporto risulta essere bassa</p>	
<p>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</p>	
<p>Riconoscimento dell'innovatività: Considerati i dati portati a supporto della richiesta di innovatività, si ritiene che a Columvi non possa essere riconosciuta l'innovatività in questa indicazione, in considerazione del 1) bisogno terapeutico moderato 2) valore terapeutico aggiunto assente nei confronti dei principali comparatori e scarso nei confronti delle alternative secondarie 3) qualità delle prove bassa</p>	

Autore/i: F. De Angelis

Domanda: Glofitamab in monoterapia rispetto a in pazienti con DLBCL r/r dopo almeno due linee di trattamento

Setting: DLBCL r/r dopo almeno due linee di trattamento

Bibliografia: Dickinson et al.: Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma N Engl J Med 2022; 387:2220-2231

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Glofitamab in monoterapia		Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Percentuali di Risposte Complete (follow up: mediana 13 mesi; valutato con: %)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante		CR-IRC: 35,2% (26,2-45)				⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--	-------------------------	--	--	--	---------------	------------

Durata della Remissione Completa (valutato con: Mesi)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante		DOCR mediana 26,9 mesi (IC95%: 22-NR)				⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--	---------------------------------------	--	--	--	---------------	------------

Progression Free Survival (follow up: mediana 25 mesi; valutato con: Mesi)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante		PFS: 3,7 (3,3-5,7)				⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--	--------------------	--	--	--	---------------	---------

Overall Survival (follow up: mediana 26 mesi; valutato con: Mesi)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante		OS 8,1 (6,9-15-7)				⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--	-------------------	--	--	--	---------------	---------

CI: Confidence interval