

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

CSE 19-23/01/2026

Medicinali: Columvi (glofitamab)

Indicazione: Columvi (glofitamab) in associazione con gemcitabina e oxaliplatino è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante o refrattario non altrimenti specificato (DLBCL NOS), che non sono idonei al trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT).

CRITERI PER IL RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA		
Bisogno Terapeutico		
Massimo	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia.	☐
Importante	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente.	☐
Moderato	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	☒
Minore	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica importante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, e con un profilo di sicurezza soddisfacente	☐
Assente	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	☐

Commento: La terapia dei pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato/refrattario non altrimenti specificato (r/r DLBCL NOS) non candidabili a trapianto non è standardizzata, sebbene negli ultimi anni si sia arricchita di opzioni terapeutiche in grado di fornire percentuali di risposte non ottenibili con gli schemi chemioterapici standard. In generale, la popolazione dei pazienti r/r dopo una prima linea di trattamento andrebbe suddivisa ulteriormente in due sottogruppi: pazienti non candidabili ad autotrapianto per malattia non controllata (primary refractory), per i quali lo scopo del trattamento è finalizzato all'ottenimento di una risposta in funzione della successiva procedura trapiantologica e pazienti non candidabili ad autotrapianto per comorbidità e fitness. In tali pazienti l'obiettivo è quello di ottenere delle risposte attraverso strategie non trapiantologiche. La prognosi di questi pazienti rimane largamente insoddisfacente con approcci immunochemioterapici "convenzionali": i risultati dello studio SCHOLAR-1 in pazienti refrattari a trattamento di prima linea hanno mostrato un'ORR del 26% (95%CI 17, 39) e una CRR del 10% (95%CI 5, 20), con un'OS stimata a 12 mesi del 28% e un'OS mediana di 6.3 mesi; lo studio CORAL, che arruolava pazienti con malattia chemiosensibile, ha mostrato un ORR del 64%, che scendeva fino al 40% nei pazienti in linee più avanzate di recidiva. Il tasso di EFS a 3 anni era compreso tra 26 e 35%, e l'OS a 3 anni era compresa tra 47 e 51%. Al fine di rispondere a tale elevato bisogno terapeutico, sono stati approvati nuovi trattamenti a base immunoterapica: la combinazione Polatuzumab Vedotin + Bendamustina e Rituximab ha permesso di ottenere percentuali di CR del 40%, con mDOR di 10,9 mesi, mPFS di 9,5 mesi e mOS di 12 mesi. Similmente, la combinazione Tafasitamab-Lenalidomide ha permesso di ottenere percentuali di ORR del 60%, di mDOR di 43,9 mesi, mPFS di 12 mesi e mOS di 33,5 mesi, sebbene studi retrospettivi di real life abbiano riportato percentuali più basse di

risposta. Le monoterapie con Lenalidomide e Pixantrone, seppur approvate in questo ambito di patologia, non vengono considerare come alternative reali, stante le loro percentuali di risposta ridotte e il loro utilizzo sempre più limitato. Similmente, anche le CAR-T, gli anticorpi bi-specifici o coniugati non sono considerati come possibili alternative, in quanto approvati in linee più tardive di malattia e per il cui utilizzo viene richiesto un performance status che non è sempre immediatamente sovrapponibile a quello dei pazienti non candidabili ad Autotrapianto.

*Pertanto, alla luce dei dati riportati, si ritiene che il bisogno terapeutico per i pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante o refrattario non altrimenti specificato (DLBCL NOS) non idonei al trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT) sia **moderato**, stante la presenza di alternative terapeutiche in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti come la PFS e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente*

Vantaggio Terapeutico Aggiunto		
Massimo	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Importante	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili 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 relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia.	☐
Moderato	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata 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 una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili.	☐
Minore	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata, sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso <i>endpoint</i> secondari.	☒
Assente	Nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Non valutabile	Le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione.	☐

Lo studio STARGLO ha raggiunto l'obiettivo primario di mostrare un vantaggio di sopravvivenza (OS) nel braccio sperimentale rispetto alla chemio-immunoterapia R-GemOx. In particolare, all'analisi aggiornata, le mediane di sopravvivenza sono state raggiunte con valori pari a 12.9 nel braccio standard e 25.5 nel braccio sperimentale (HR: 0.62, range 0.43-0.88, p: 0,0006). Un trend simile si nota per la PFS, con valori mediani di 3.3 mesi nel braccio standard e 12.1 nel braccio sperimentale, con conseguente HR pari a 0.37 (0.25-0.55), p < 0.001. L'aggiornamento al momento dell'analisi aggiornata a febbraio 2024 conferma il dato statistico (HR: 0.4, range 0.28-0.57, p: < 0.001). I valori di CR sono coerenti con il vantaggio mostrato nel braccio sperimentale in altri endpoint (50,3% vs 22,3%, p: 0,001) mentre non si nota un vantaggio statisticamente significativo in termini di DOR (NE vs 14,4 mesi, HR:0.59, range 0.19-1.83). Infine, il trend di efficacia in termini di OS non sembra essere omogeneo, in quanto si nota una tendenza apparentemente peggiorativa in sopravvivenza globale nei pazienti arruolati nel contesto europeo (HR: 1,09, CI: 0,54-2,18) e nord americano (vedi qualità delle prove).

Inoltre, i dati provenienti dallo studio registrativo non permettono di confrontare direttamente l'efficacia della combinazione Glo-GemOx con le altre alternative di più recente introduzione, identificate come

principali alternative terapeutiche quali Pola-BR e Tafasitamab+Lenalidomide. In tal senso, si riporta un confronto indiretto dei dati di efficacia derivati dagli studi registrativi e non:

	mOS	mPFS	CRR	DOR
Glo-GemOx	25,5 mesi	12,1 mesi	50,3%	-
Poli-Benda-Rituximab¹	12 mesi	9,5 mesi	40%	10,9 mesi
Tafasitamab-Lenalidomide studio registrativo²	33,5 mesi	12 mesi	60%	43,9 mesi
Tafasitamab-Lenalidomide studio real life³	6,5 mesi	1,2 mesi	31%	-

1: Sehn et al.: Blood Advances 25 Jan 2022, Vol 6

2: Duell et al. Haematologica 2021, Volume 106(9):2417-2426

3: Qualls et al. Blood 28 DECEMBER 2023 | VOLUME 142, NUMBER 26

Sebbene tale confronto presenti dei limiti derivanti dal confronto non aggiustato tra studi, si può notare che l'effetto della combinazione Glo-GemOx sembri quantomeno in linea con le altre alternative presenti attualmente sul panorama terapeutico. Dai dati attualmente a disposizione, si nota un effetto simile in termini di PFS, mentre va segnalato che, sul valore del dato di OS riportato nel braccio sperimentale dello studio STARGLO, non è possibile escludere l'effetto di terapie di più recente introduzione somministrate successivamente alla combinazione Glo-GemOx, non disponibili al momento della registrazione delle due alternative terapeutiche riportate. I dati dello studio di real life di tafasitamab lenalidomide presentano anch'essi dei limiti legati alla natura retrospettiva dello stesso, per cui la sua interpretazione lascia dei dubbi sulla robustezza dei dati presentati. Alla valutazione di efficacia si aggiunge che, sebbene il profilo della combinazione Glo-GemOx sia risultato essere gestibile senza eccesso di tossicità legata alla combinazione del bi-specifico con i chemioterapici, esso comunque è gravato da complicanze quali CRS di ogni grado nel 44.2% (G>2 13.3%) o casi di ICANS (G >2) nel 30,9%, tali da rendere la gestione terapeutica di Glo-GemOx più impegnativa.

Pertanto, alla luce di quanto riportato, si ritiene che alla combinazione possa essere riconosciuto un valore terapeutico aggiunto **minore**, in quanto il miglioramento del dato di OS e della PFS sia stato dimostrato rispetto ad un trattamento non più considerato come standard per il trattamento del DLBCL NOS r/r. Il confronto indiretto con le alternative terapeutiche rappresentate da Tafasitamab-lenalidomide e Pola-BR non sembra dimostrare la presenza di un vantaggio clinicamente rilevante. Inoltre, il profilo di sicurezza, seppur gestibile, risulta avere un impatto importante considerando la presenza di effetti avversi trattamento-specifici che possono richiedere una gestione ospedaliera intensivistica.

Qualità delle Prove			
Alta	☐	Moderata	☐
Bassa	☒	Molto bassa	☐

Lo Studio STARGLO è uno di fase III di superiorità, in aperto, che valuta Glo- GemOx rispetto a R-GemOx in pazienti con DLBCL recidivante/refrattario non candidabili ad autotrapianto. Il disegno dello studio è considerato in linea con gli obiettivi dello stesso, in quanto permette di isolare l'effetto della combinazione sperimentale in termini di Sopravvivenza Globale, considerato l'endpoint principale nel setting del DLBCL.

La scelta del comparatore, sebbene considerata accettabile, risulta essere non ottimale in quanto non rappresenta più lo standard di trattamento attuale. Per tale motivo, si decide di applicare una prima riduzione del livello della qualità delle prove per per mancanza di generalizzabilità (indirectness).

Riguardo i risultati di efficacia, si segnala che dalle analisi di sottogruppo per l'endpoint primario i pazienti arruolati in Europa e con ECOG =2 arruolati nel braccio sperimentale hanno mostrato una trend di sopravvivenza apparentemente peggiorativo, con HR di 1.15 (0.46-2.76) e 1.67 (0.48-5.87), rispettivamente. L'analisi delle motivazioni che hanno portato alla definizione di non eleggibilità al trattamento con Autotrapianto (ASCT) [criterio di inclusione nello studio] ha mostrato una differenza nelle differenti regioni geografiche; nella popolazione europea, la causa più frequente di non eleggibilità è stata rappresentata dall'età (ben distribuita tra i due bracci di trattamento), mentre nelle altre regioni è stato il rifiuto dell'ASCT, cosa che potrebbe aver selezionato pazienti con caratteristiche differenti. Di conseguenza, si ritiene corretto applicare una seconda riduzione della qualità delle prove, sempre per mancanza di generalizzabilità.

Pertanto, alla luce della presenza di una doppia riduzione del valore della qualità delle prove per mancanza di generalizzabilità, si ritiene che la stessa possa essere definita come bassa.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA':

Non si attribuisce il requisito di innovatività a Columvi in questa indicazione in considerazione di un Bisogno Terapeutico Moderato, Vantaggio Terapeutico Aggiunto Minore e Qualità delle Prove Bassa.

Domanda: La combinazione Glo-Gemox si associa ad un vantaggio rispetto alla chemio-immunoterapia con R-GemOx
Setting: DLBCL r/r non candidabile a ASCT
Bibliografia:

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Glo-GemOx	R-GemOx	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sopravvivenza Globale (follow up: mediana 19,7 mesi R-GemOx, 22,5 mesi Glo-GemOx)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	Serio, duplices ^a	non importante	nessuno	183 partecipanti	91 partecipanti	HR 0.62 (95% CI: 0.43 a 0.88)		⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
							33,3% Mediana 25,5 mesi	44% Mediana 12,9 mesi				
Relapse Free Survival (RFS) (follow up: mediana 8,6 mesi R-GemOx, 16,3 mesi Glo-GemOx)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	Serio, duplices ^a	non importante	nessuno	59,3% Mediana 13,8 mesi	49,2% Mediana. 3,6 mesi	HR 0.40 (95% CI:0.28 a 0.57)		⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
Complete Response Rate (CRR)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	Serio, duplices ^a	non importante	nessuno	50,3%	22%	P: <0.001		⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
Duration of Response (DOR)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	Serio, duplices ^a	non importante	nessuno	Valore mediano NE	Valore mediano 24,2 mesi	HR 0.40 (95% CI:0.28 a 0.57)		⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

a. Presente una distorsione per mancanza di generalizzabilità per scelta di comparatore non standard of care e per risultati discordanti per pazienti con ECOG =2 ed europei.