

Décision n°2024.0188/DC/SEM du 11 juillet 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité COLUMVI (glofitamab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 11 juillet 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2023.0269 du 13 juillet 2023 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ROCHE reçue le 11 avril 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 19 avril 2024 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce, adressée le 19 avril 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 3 juillet 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 13 juillet 2023 à la spécialité COLUMVI (glofitamab) du laboratoire ROCHE dans l'indication « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 11 juillet 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****glofitamab****COLUMVI 2,5 et 10 mg,****Solution à diluer pour perfusion****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce****Adopté par la Commission de la transparence le 3 juillet 2024****→ Lymphome diffus à grande cellule B (LDGCB)****→ Adulte****Synthèse**

Avis favorable au renouvellement **de l'autorisation d'accès précoce de COLUMVI (glofitamab) uniquement en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T.**

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	5
3.	Synthèse des nouvelles données	5
3.1	Nouvelles données cliniques	5
3.2	Données d'utilisation (PUT-RD)	6
4.	Discussion	7
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	7
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	7
5.2	Absence de traitement approprié	8
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	8
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5.5	Recommandations	8

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	Glofitamab (L01FX28) COLUMVI 2,5 mg, solution à diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 2,5 mL (CIP : 34009 550 959 2 7) COLUMVI, 10 mg, solution à diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 10 mL (CIP : 34009 550 959 3 4)
Laboratoire	ROCHE SAS
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS le 13 juillet 2023¹ en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique dans l'indication suivante : « dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T ». Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. L'autorisation d'accès précoce post-AMM a été accordée dans un périmètre plus restreint par rapport à l'indication AMM suivante : « COLUMVI en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grande cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique ». En date du 20 décembre 2023, la CT a rendu un avis favorable² au remboursement dans un périmètre de l'AMM plus large que celui de l'AP : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique et en échec ou inéligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T ». La CT a octroyé à COLUMVI (glofitamab) un SMR important et une ASMR V dans la stratégie.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	AMM conditionnelle (procédure centralisée) : 07/07/2023 Afin d'apporter des preuves supplémentaires de l'efficacité et de la sécurité du glofitamab dans le lymphome diffus à grande cellules B, le titulaire de l'AMM a l'obligation de : - fournir la mise à jour du rapport de l'étude de phase Ib/II (NP30179) avec un minimum de suivi de 2 ans à partir de la fin du traitement du dernier patient recruté au sein de la population de tolérance. Les résultats de cette analyse seront disponibles au cours du dernier trimestre 2024. - confirmer l'efficacité et la tolérance du glofitamab dans le LDGCB en fournissant les résultats de l'étude STARGLO, de phase III randomisée, multicentrique, en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance du glofitamab en association avec gemcitabine et l'oxaliplatine par rapport au protocole R-GemOx (rituximab, gemcitabine, oxaliplatine) chez des patients atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire après au moins une ligne de traitement

¹ Haute Autorité de Santé. Décision n°2023.0269/DC/SEM du 13 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité COLUMVI. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/columvi_ap2_decision_et_avisct_ap230.pdf [consulté le 23/05/2024]

² Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis du 20 décembre 2023 relatif à COLUMVI. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20470_COLUMVI_PIC_INS_AvisDef_CT20470.pdf [consulté le 23/05/2024]

	systémique. Les résultats de cette étude sont attendus au cours du 2^{ème} semestre 2024. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament orphelin (15/10/2021) : EU/3/21/2497 – Médicament réservé à l'usage hospitalier – Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT). Statut particulier – Accès précoce post-AMM (décision HAS du 13/07/2023)
Posologie dans l'indication évaluée	« COLUMVI doit être administré en perfusion intraveineuse conformément au schéma d'escalade de dose jusqu'à atteindre la dose recommandée de 30 mg, une fois que le prétraitement par obinutuzumab au Jour 1 du Cycle 1 est terminé. Chaque cycle dure 21 jours. La durée recommandée de traitement par COLUMVI est de 12 cycles au maximum, ou jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Le glofitamab est un anticorps monoclonal bispécifique anti-CD20/ anti-CD3 humanisé.
Mécanisme d'action	Le glofitamab est un anticorps monoclonal bispécifique se liant de manière bivalente au CD20 exprimé à la surface des cellules B et de manière monovalente au CD3 exprimé à la surface des cellules T. En se liant simultanément au CD20 sur les cellules B et au CD3 sur la cellule T, le glofitamab induit la formation d'une synapse immunologique, entraînant une puissante activation et prolifération des cellules T, la sécrétion de cytokines et le relargage de protéines cytotoxiques conduisant à la lyse des cellules B exprimant le CD20.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : La spécialité COLUMVI (glofitamab) dispose d'une AMM par procédure accélérée aux Etats-unis depuis le 15/06/2023 dans l'indication suivante « <i>treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified (DLBCL, NOS) or large B-cell lymphoma (LBCL) arising from follicular lymphoma, after two or more lines of systemic therapy.</i> » COLUMVI (glofitamab) est pris en charge en Allemagne, Italie et Royaume-Uni. Il est en cours d'évaluation en Espagne.
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 3 juillet 2024. – Contributions de parties prenantes : oui – Expertise externe : non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé à l'exception de l'intégration de la spécialité TEPKINLY (epcoritamab) dans l'arsenal thérapeutique via un accès précoce autorisé à la même date que COLUMVI (glofitamab) soit le 13 juillet 2023.

En date du 28 février 2024, la CT a donné un avis favorable au remboursement de TEPKINLY (epcoritamab)³ dans un périmètre de l'indication AMM similaire à celui de COLUMVI (glofitamab)².

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

3.1.1 Etude académique BiCAR

Le laboratoire a déposé les résultats d'une étude académique de phase II non comparative (étude BiCAR - NCT04703686), réalisée par le groupe coopératif européen LYSARC (Lymphoma Academic Research Organisation) et sponsorisée par le laboratoire, ayant évalué l'activité antitumorale du glofitamab et sa tolérance chez 44 patients ayant un LDGCB en rechute ou réfractaire après un traitement à base de cellules CAR-T.

La méthodologie et les résultats de cette étude ont été détaillés dans l'avis de la CT relatif au remboursement de COLUMVI (cf. avis de la CT du 20 décembre 2023² relatif à COLUMVI).

Un rappel des conclusions relatives aux données cliniques d'efficacité et de tolérance est présenté ci-dessous :

Résultats d'efficacité

Le laboratoire a transmis les données de l'étude BiCAR sur un total de 44 patients atteints d'un LDGCB en rechute/réfractaire (R/R) (cohorte 1) après un traitement par cellules CAR T anti-CD19 ayant reçu du glofitamab à la dose de référence pendant la phase de traitement. Les résultats descriptifs (gel de base du 02/06/2023) sur le critère de jugement primaire, à savoir la survie globale, rapportent une médiane (min – max) de survie globale estimée de 17,6 mois (8,3 – 19,7) et un taux de survie globale estimé à 37,1 % dont 22 patients qui ont été censurés, associé à 13 décès (37,1 %) observés chez les 35 patients atteints d'un LDGCB inclus dans la cohorte 1 (population d'efficacité). Les résultats sur les critères de jugement secondaires, en l'absence de gestion du risque alpha, sont considérés comme exploratoires.

Profil de tolérance

Au total, 77,3 % des patients de la population de tolérance (n = 34/44) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). A savoir, les patients ont en médiane (min – max) eu 2 EI (1 – 5 EI). Les EI les plus fréquemment rapportés (chez ≥ 10 % des patients) ont été : une neutropénie (29,5 %), une lymphocytopénie (20,5 %), une infection des voies respiratoire (15,9 %), un syndrome de relargage des cytokines (13,6 %), une pneumonie associée à un COVID-19 (13,6 %), et une anémie (13,6 %).

Des EI de grade 3 et plus ont été rapportés chez 68,2 % des patients (n = 30/44), dont le plus fréquent (chez ≥ 10 % des patients) a été une neutropénie (29,5 %), une lymphocytopénie (20,5 %), une pneumonie associée à un COVID-19 (13,6 %), et une anémie (13,6 %). Il est à noter que 25,6 % des EI observés dans la cohorte 1 étaient considérés comme des EI graves.

³ Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis du 28 février 2024 relatif à TEPKINLY. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20582_TEPKINLY_PIC_INS_AvisDef_CT20582.pdf [consulté le 31/05/2024]

Des décès sont survenus chez 19 patients (43,2 %) au cours de l'étude avec pour cause la plus fréquente la progression de la maladie pour 73,7 % d'entre eux (n = 14). Deux patients (10,5 %) sont décédés suite à une maladie concomitante, un (5,3 %) des suites de la toxicité du traitement, un (5,3 %) d'une cause inconnue et un dernier patient (5,3 %) d'une autre cause.

Cinq patients (11,4 %) ont présenté des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement : une colite (n = 1), des douleurs musculosquelettiques (n = 1), une hépatite (n = 1), une infection génitale (n = 1), une pneumonie associée à un COVID-19 (n = 1).

Un total de 22 effets indésirables d'intérêts particuliers a été recensé chez 16 patients :

- Augmentation des enzymes hépatiques (n = 7) ;
- Syndrome de relarguage des cytokines (n = 6) ;
- Poussée tumorale (n = 3) ;
- Cancer de la peau (n = 2) ;
- Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (n = 1) ;
- Infection des voies respiratoires (n = 1) ;
- Aplasie fébrile de moelle osseuse (n=1) ;

3.2 Données d'utilisation (PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 13 juillet 2023 au 13 mars 2024 :

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	La population cible de COLUMVI (glofitamab) est estimée au maximum à 1 400 patients.
Nombre de patients ayant complétés	- la fiche de demande d'accès au traitement : 214 demandes reçues par le laboratoire et 197 patients ont été inclus (26 ayant initié glofitamab dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel et 171 inclus directement dans l'accès précoce). Le PUT-RD ne comporte pas de fiche d'initiation de traitement ni de suivi.
Durée médiane de suivi	La fiche d'arrêt de traitement a été complétée pour 37 patients (18,8 %). La durée médiane de suivi ⁴ des patients ayant une date d'arrêt définitif de traitement renseignée (N = 37) était de 1,10 mois (min-max : 0,2 - 3,8). Le PUT-RD ne comportant pas de fiche d'initiation de traitement ni de suivi, la population exposée n'a pas pu être clairement décrite.
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	Le PUT-RD ne comporte pas de fiche de suivi.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période analysée, les caractéristiques des 197 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée et validée sont les suivantes : l'âge médian était de 70 ans (min-max : 23-87) et 67,5 % étaient des hommes.

La majorité des prescripteurs était des hématologues (94,6 %). Les prescripteurs exerçaient majoritairement dans un centre hospitalier général ou universitaire. Les régions les plus représentées étaient l'île-de France (18,8 %) et la région Grand-est (16,1 %).

⁴ La durée de suivi est définie par le délai entre la date de validation du patient dans l'AP et la date de l'arrêt définitif du traitement (pour les patients ayant complété une fiche d'arrêt définitif de traitement) ou la date de cut-off (pour les patients n'ayant pas complété une fiche d'arrêt définitif de traitement).

Conditions d'utilisation du médicament

Parmi les 171 demandes d'accès au traitement reçues pour les patients inclus directement dans l'AP, toutes des prescriptions envisagées étaient conformes au schéma posologique recommandé.

Parmi les patients ayant complété une fiche d'arrêt définitif de traitement d'AP (N=37), 8 patients ont été acceptés dans l'AP mais n'ont pas débuté le traitement et 29 patients ont débuté le traitement.

Les motifs d'arrêt de traitement⁵ étaient :

- progression de la maladie pour 24 patients (64,9 %) ;
- décès pour 19 patients (51,4 %) ;
- la fin de traitement définie dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour 4 patients (10,8 %) ;
- un patient (2,7 %) ne remplissait plus les critères d'éligibilité ;
- autres motifs pour 10 patients (27 %).

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Non applicable étant donné que le PUT-RD ne prévoit pas la collecte de fiches de suivi.

Profil de tolérance

Au regard des données disponibles au niveau national (rapport de synthèse sur la période du 13 juillet 2023 au 13 mars 2024), Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié. Les données rapportées sur la période correspondent au profil de tolérance connu du produit.

Au niveau international, le dernier rapport de sécurité (PBRER, *Periodic Benefit Risk Evaluation Report*) couvrant la période du 24 mars 2023 au 23 septembre 2023, indique que le nombre de patients exposés en post-AMM a été de 192 patients dans le monde. Aucun nouveau signal n'a été identifié.

4. Discussion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 13/07/2023¹).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est un lymphome agressif de faible prévalence dont le pronostic peut être rapidement défavorable avec une altération de l'état général (difficultés

⁵ Un patient pouvait présenter plusieurs motifs d'arrêt (plusieurs choix pouvaient être cochés parmi les motifs d'arrêt de traitement).

respiratoires, perte d'appétit et douleurs dorsales...). La médiane de survie est estimée à 11,8 mois chez les patients en rechute précoce (dans les 12 mois)⁶ et à 7,1 mois chez les patients réfractaires primaires⁷.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié en dernier recours chez des patients lourdement prétraités, inéligibles aux alternatives disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T, compte tenu de ce positionnement en dernière ligne et du faible niveau de preuve et de la toxicité importante des protocoles d'immunochimiothérapies utilisés en 3^{ème} ligne et plus.

A noter que la spécialité TEPKINLY (epcoritamab) a reçu un avis favorable à un accès précoce à la même date que COLUMVI soit le 13 juillet 2023 pour une indication similaire, et un avis favorable à son remboursement³ dans un périmètre de l'indication AMM similaire à celui de COLUMVI (glofitamab)², le 28 février 2024. Il n'est pas possible de positionner TEPKINLY (epcoritamab) par rapport à COLUMVI dans l'indication revendiquée, il n'est donc pas retenu comme un traitement approprié.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

COLUMVI (glofitamab) 2,5 et 10 mg, en solution à diluer pour perfusion, est susceptible d'être innovant car :

- Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité dans l'indication retenue malgré un profil de tolérance marqué par la survenue d'un syndrome de relargage des cytokines, du risque infectieux et d'une neurotoxicité ;
- le médicament dispose d'un plan de développement jugé adapté ;
- le médicament est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert ;

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de COLUMVI (glofitamab) uniquement dans l'indication : « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T. »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

⁶ A. Klink, C. Nabhan, et Ch. Lee, « Real-World Management and Outcomes of Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large BCell Lymphoma Treated in the United States. J Clin Pathways. 2020;6:44-53. 4 », HMP Global Learning Network, 18 février 2020, ⁷ Michael Crump et al., « Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study », Blood 130, no 16 (19 octobre 2017): 1800-1808.

→ **La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.**

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 2 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.