
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce – COLUMVI® (glofitamab)

Rapport n°1 - Période du 13 juillet 2023 au 13 mars 2024

1- Introduction

Le 13 juillet 2023, la Haute Autorité de Santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) pour le médicament COLUMVI® (glofitamab) 2,5 mg et 10 mg, solution à diluer pour perfusion (concentration 1 mg/mL) dans l'indication suivante : « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique, inéligibles à l'ensemble traitements disponibles ou en échec des médicaments à base de cellules CAR-T ».

Cette autorisation d'accès précoce a débuté le 13 septembre 2023.

COLUMVI® a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 07 juillet 2023.

2- Données recueillies

a) Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

A la date du cut-off au 13 mars 2024, 214 fiches de demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues et 197 patients inclus.

Parmi les 197 patients inclus, 26 DAT ont été reçues pour des patients ayant initié COLUMVI® dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC).

Le PUT-RD ne comportant pas de fiche d'initiation de traitement et de suivi, la population exposée n'a pas pu être clairement décrite.

Sur les 197 patients inclus, 37 (18,8%) patients avaient une fiche d'arrêt définitif de traitement d'AP complétée.

A la date du cut-off, la durée médiane de suivi des patients (N = 37) ayant une date d'arrêt définitif de traitement renseignée était de 1,10 mois (min : 0,2 ; max : 3,8).

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).

Caractéristiques générales des patients

- **Caractéristiques générales des patients inclus**

L'âge médian des patients inclus était de 70 ans (min : 23 ; max : 87). La majorité (67,5 %) des patients inclus étaient des hommes.

Les caractéristiques générales des patients inclus sont présentées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients inclus

Variables		Patients issus d'un AC (N=26)	Patients inclus directement dans l'AP (N=171)	Total (N=197)
Age (ans)	N	26	171	197
	Moyenne $\pm$ ET	69.3 $\pm$ 10.6	66.8 $\pm$ 13.7	67.2 $\pm$ 13.3
	Médiane	73.0	70.0	70.0
	Q1 ; Q3	60.0 ; 77.0	61.0 ; 76.0	61.0 ; 76.0
	Min. ; Max.	50 ; 83	23 ; 87	23 ; 87
Sexe	Féminin	11 (42.3%)	53 (31%)	64 (32.5%)
	Masculin	15 (57.7%)	118 (69%)	133 (67.5%)

- **Caractéristiques générales des patients ayant complété une fiche d'arrêt définitif**

L'âge médian des patients était de 67 ans (min : 24 ; max : 85). La majorité (70,3%) des patients étaient des hommes.

Les caractéristiques générales des patients ayant complété une fiche d'arrêt définitif de traitement sont présentées dans le **Tableau 2**.

Tableau 2. Caractéristiques démographiques des patients ayant complété une fiche d'arrêt définitif de traitement

Variables		Patients acceptés dans l'AP mais n'ayant pas débuté le traitement (N=8)	Patients ayant débuté le traitement (N=29)	Total (N=37)
Age (ans)	N	8	29	37
	Moyenne $\pm$ ET	66.6 $\pm$ 18.4	66.0 $\pm$ 13.0	66.2 $\pm$ 14.1
	Médiane	71.0	66.0	67.0
	Q1 ; Q3	53.0 ; 81.5	61.0 ; 75.0	61.0 ; 76.0
	Min. ; Max.	37 ; 85	24 ; 83	24 ; 85
Sexe	Féminin	3 (37.5%)	8 (27.6%)	11 (29.7%)
	Masculin	5 (62.5%)	21 (72.4%)	26 (70.3%)

Caractéristiques de la maladie

- **Caractéristiques de la maladie des patients inclus directement dans l'AP**

Les caractéristiques de la maladie n'étaient pas collectées pour les patients ayant débuté le traitement dans le cadre d'un accès compassionnel. Ces données sont donc présentées uniquement pour le sous-groupe des patients inclus directement dans l'AP.

Le temps médian entre le diagnostic et l'inclusion dans l'AP était de 15,7 mois (min : 9,2 ; max : 32,2) et le temps médian entre la dernière rechute/progression et l'inclusion dans l'AP était de 1,1 mois (min : 0,3 ; max : 24,8 mois). Au total, 64,9% des patients avaient un LDGCB réfractaire et 35,1% avaient un LDGCB en rechute.

Le **Tableau 3** détaille les caractéristiques de la maladie chez les patients inclus directement dans l'AP.

Tableau 3. Diagnostic et état des patients inclus directement dans l'AP

Variables		Total (N=171)
Ancienneté du diagnostic initial de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), mois	N	171
	Moyenne $\pm$ ET	33.8 $\pm$ 43.0
	Médiane	15.7
	Q1 ; Q3	9.2 ; 32.2
	Min. ; Max.	1.7 ; 208.2
	Manquant	0
Maladie, n (%)	Réfractaire	111 (64.9%)
	En rechute	60 (35.1%)
Ancienneté de dernière rechute ou progression, mois	N	171
	Moyenne $\pm$ ET	1.7 $\pm$ 2.7
	Médiane	1.1
	Q1 ; Q3	0.7 ; 1.6
	Min. ; Max.	0.3 ; 24.8
	Manquant	0
Indice pronostique international (IPI), n (%)	0 ou 1	34 (20%)
	2	44 (25.9%)
	3	40 (23.5%)
	4 ou 5	52 (30.6%)
	Manquant	1
Masse tumorale volumineuse, n (%)	Non	93 (54.4%)
	Oui ($\geq$ 5 cm, <10cm)	61 (35.7%)
	Oui ($\geq$ 10 cm)	17 (9.9%)
Sous-type de la maladie, n (%)	Non spécifié autrement (NOS)	112 (65.5%)
	Double Hit	23 (13.5%)
	Test non fait	36 (21.1%)
Statut ECOG, n (%)	0	39 (22.8%)
	1	98 (57.3%)
	$\geq$ 2	34 (19.9%)

- **Caractéristiques de la maladie des patients ayant complété une fiche d'arrêt définitif de traitement**

Le **Tableau 4** détaille les caractéristiques de la maladie chez les patients ayant complété une fiche d'arrêt définitif de traitement.

Tableau 4. Caractéristiques de la maladie chez les patients ayant complété une fiche d'arrêt définitif de traitement

Variables		Patients acceptés dans l'AP2 mais n'ayant pas débuté le traitement (N=8)	Patients ayant débuté le traitement (N=29)	Total (N=37)
Ancienneté du diagnostic initial de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), mois	N	8	23	31
	Moyenne $\pm$ ET	30.56 $\pm$ 27.72	22.59 $\pm$ 27.24	24.65 $\pm$ 27.13
	Médiane	18.6	12.1	14.2
	Q1 ; Q3	14.4 ; 42.3	8.9 ; 20.5	10.1 ; 20.8
	Min. ; Max.	9.5 ; 84.5	1.7 ; 103.9	1.7 ; 103.9
	Manquant*	0	6	6
Maladie, n (%)	Réfractaire	7 (87.5%)	16 (69.6%)	23 (74.2%)
	En rechute	1 (12.5%)	7 (30.4%)	8 (25.8%)
	Manquant*	0	6	6
Ancienneté de dernière rechute ou progression, mois	N	8	23	31
	Moyenne $\pm$ ET	1.31 $\pm$ 0.85	1.99 $\pm$ 4.08	1.81 $\pm$ 3.53
	Médiane	1.1	0.9	1.0
	Q1 ; Q3	0.8 ; 1.8	0.7 ; 1.4	0.7 ; 1.4
	Min. ; Max.	0.5 ; 2.8	0.5 ; 20.3	0.5 ; 20.3
	Manquant*	0	6	6
Indice pronostic international (IPI), n (%)	0 ou 1	1 (12.5%)	4 (17.4%)	5 (16.1%)
	2	1 (12.5%)	5 (21.7%)	6 (19.4%)
	3	2 (25%)	8 (34.8%)	10 (32.3%)
	4 ou 5	4 (50%)	6 (26.1%)	10 (32.3%)
	Manquant*	0	6	6
Masse tumorale volumineuse, n (%)	Non	3 (37.5%)	10 (43.5%)	13 (41.9%)
	Oui ($\geq$ 10 cm)	2 (25%)	4 (17.4%)	6 (19.4%)
	Oui ($\geq$ 5 cm, <10cm)	3 (37.5%)	9 (39.1%)	12 (38.7%)
	Manquant*	0	6	6
Sous-type de la maladie, n (%)	Non spécifié autrement (NOS)	6 (75%)	17 (73.9%)	23 (74.2%)

Variables		Patients acceptés dans l'AP2 mais n'ayant pas débuté le traitement (N=8)	Patients ayant débuté le traitement (N=29)	Total (N=37)
	Double Hit	2 (25%)	2 (8.7%)	4 (12.9%)
	Test non fait	0 (0%)	4 (17.4%)	4 (12.9%)
	Manquant*	0	6	6
Statut ECOG, n (%)	0	0 (0%)	2 (8.7%)	2 (6.5%)
	1	4 (50%)	17 (73.9%)	21 (67.7%)
	>= 2	4 (50%)	4 (17.4%)	8 (25.8%)
	Manquant*	0	6	6

*Les données de diagnostic n'étaient pas recueillies pour les patients issus de l'AC. 6 patients ayant débuté le traitement sont issus de l'AC, les données étaient donc manquantes pour tous les paramètres.

Comorbidités des patients inclus

- **Comorbidités des patients inclus directement dans l'AP**

Parmi les 171 patients inclus directement dans l'AP, 92 patients (53,8%) présentaient au moins une comorbidité au moment de la demande d'accès.

La comorbidité la plus fréquemment rapportée était les affections cardiovasculaires (57,6%).

- **Comorbidités des patients ayant complété une fiche d'arrêt définitif du traitement**

Parmi les 37 patients ayant complété une fiche d'arrêt définitif du traitement, 17 patients (54,8%) présentaient au moins une comorbidité au moment de la demande d'accès.

La comorbidité la plus fréquemment rapportée était les affections cardiovasculaires (52,9%).

Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période, un total de 116 médecins, exerçant dans 62 centres, ont effectué une demande d'accès au traitement. Parmi les 116 médecins demandeurs, 112 ont inclus au moins un patient dans l'AP.

L'Île-de-France (21 médecins ; 18,8%), Grand-Est (18 médecins ; 16,1%) et Auvergne-Rhône-Alpes (15 médecins ; 13,4%) sont les régions les plus représentées en nombre de médecins actifs.

La majorité des médecins actifs était des hématologues (94,6%), les autres médecins actifs étaient des onco-hématologues, un oncologue, un médecin interne, un gériatre et un médecin généraliste ayant un DIU en onco-hémato-gériatrie.

Les types de centre dans lesquels les médecins exerçaient sont présentés dans le **Tableau 5** avec le nombre de patients inclus par type de centre.

Tableau 5. Nombre de patients par type de centre

Type de centre	Nombre de centres (N=62)	Nombre de patients inclus (N=197)
CHG	29	62 (31.5%)
CHU	22	88 (44.7%)
CLCC	6	41 (20.8%)
Centre Privé	4	4 (2.0%)
Divers	1	2 (1.0%)

CHG : Centre Hospitalier Général

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

Divers : Hôpital d'Instruction des Armées SAINTE ANNE (TOULON)

b) Conditions d'utilisation du médicament

Parmi les 171 demandes d'accès au traitement reçues pour les patients inclus directement dans l'AP, 100% 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 traitement étaient :

- Pour 24 patients (64,9%) la progression de la maladie ;
- Pour 19 patients (51,4%) le décès ;
- Pour 4 patients (10,8%) la fin de traitement définie dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ;
- Pour 1 patient (2,7%) il ne remplissait plus les critères d'éligibilité » ;
- Pour 10 patients (27%) le motif « autre » a été coché.

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

Les motifs d'arrêt du traitement et les raisons de décès sont décrits dans le **Tableau 6**.

Tableau 6. Motifs d'arrêt de traitement pour les patients ayant complété une fiche d'arrêt définitif de traitement

Variables	Patients acceptés dans l'AP mais n'ayant pas débuté le traitement (N=8)	Patients ayant débuté le traitement (N=29)	Total (N=37)
Motifs d'arrêt de traitement			
Progression de la maladie	0 (0.0%)	12 (41.4%)	12 (32.4%)
Progression de la maladie / Décès	0 (0.0%)	8 (27.6%)	8 (21.6%)
Progression de la maladie / Décès / Autre	4 (50.0%)	0 (0.0%)	4 (10.8%)
Décès	0 (0.0%)	3 (10.3%)	3 (8.1%)
Décès / Autre	3 (37.5%)	0 (0.0%)	3 (8.1%)
Fin de traitement (définie dans le RCP)	0 (0.0%)	3 (10.3%)	3 (8.1%)
Fin de traitement (définie dans le RCP) / Décès	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (2.7%)
Ne remplit plus les critères d'éligibilité / Autre	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Autre	0 (0.0%)	2 (6.9%)	2 (5.4%)
Raisons de décès			
N	7	12	19
Décès lié à la progression de la maladie	7 (100%)	10 (90.9%)	17 (94.4%)
Décès lié à une autre raison (inconnue)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (5.6%)
Manquant	0	1	1

Pour la majorité des patients (59,5%) la posologie à l'arrêt du traitement était de 30 mg.

Tableau 7. Posologie à l'arrêt du traitement

Variables (en mg)	Patients acceptés dans l'AP mais n'ayant pas débuté le traitement (N=8)	Patients ayant débuté le traitement (N=29)	Total (N=37)
0	8 (100%)	0 (0.0%)	8 (21.6%)
2.5	0 (0.0%)	3 (10.3%)	3 (8.1%)
10	0 (0.0%)	4 (13.8%)	4 (10.8%)
30	0 (0.0%)	22 (75.9%)	22 (59.5%)

c) Données d'efficacité

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

d) Données de qualité de vie

Non applicable étant donné que le PUT-RD ne collecte pas de données de qualité de vie au moyen d'auto-questionnaires.

e) Données nationales de pharmacovigilance

Concernant les données de PV, au total 19 cas issus de l'AP2 glofitamab ont été enregistrés dans la base de données internationale de pharmacovigilance du laboratoire Roche, dont 9 cas comprenant au moins un EI présentant un critère de gravité, incluant 4 cas fatals.

Ces cas comprenaient au total 41 EI dont 18 présentant un critère de gravité, et 7 situations particulières. Au total, sur les 41 EI, 44% des EI étaient graves (18 EI), et 56% des EI étaient inattendus. Parmi les 23 EI inattendus, 56,5% étaient graves (13/23 EI).

Les EI les plus rapportés sont le SRC (syndrome de relargage des cytokines), la fièvre, les céphalées, tous listés dans le RCP du produit.

Quatre cas de décès ont été rapportés. Il s'agit de cas liés à des EI mais peu documentés ou liés à la progression de la maladie chez des patients recevant du glofitamab après au moins deux lignes de traitement en rechute ou réfractaire d'un LDGCB. Etant donné la gravité de la pathologie traitée, il est difficile de conclure quant à l'imputabilité du glofitamab.

Parmi les 19 cas, un arrêt de traitement temporaire est mentionné dans 2 cas. Le 1er concerne un cas de pneumocystose et le 2ème cas une pneumonie à Sars-Cov 2.

Concernant les situations particulières, 4 cas ont été rapportés dont 3 sans EI. Il s'agit de schéma d'administration non conforme à l'AMM ou de progression de la maladie.

Les données rapportées sur la période correspondent au profil de tolérance connu du produit. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié dans le cadre de ce rapport.

3- Conclusion

Ce résumé couvre la période du 13 juillet 2023 au 13 mars 2024 (date butoir de fin de période du rapport).

Au cours de cette période, un total de 214 fiches demandes d'accès au traitement ont été reçues et 197 (92,1%) patients ont été inclus conformément aux critères d'éligibilité du PUT-RD. Parmi les 197 patients inclus, 26 avaient initié COLUMVI® dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC).

Le PUT-RD ne comportant pas de fiche d'initiation de traitement et de suivi, la population exposée n'a pas pu être clairement décrite.

Sur les 197 patients inclus, 37 (18,8%) patients avaient une fiche d'arrêt définitif de traitement d'AP complétée.

Les critères d'éligibilité de l'AP ont été respectés pour tous les patients inclus.

Concernant les 171 patients inclus directement dans cet AP2 en vue d'initier un traitement par COLUMVI®, l'âge médian des patients était de 70 ans (min : 23 ; max : 87). La majorité (69.0 %) des patients étaient des hommes. Le temps médian entre le diagnostic et l'inclusion était de 15,7 mois (min : 9,2 ; max : 32,2) et le temps médian entre la dernière rechute/progression et l'inclusion était de 1,1 mois (min : 0,3 ; max : 24,8 mois). 64,9% de patients avaient un LDGCB réfractaire et 35,1% avaient un LDGCB en rechute.

Parmi les 171 demandes d'accès au traitement reçues pour les patients inclus directement dans l'AP, 100% des prescriptions envisagées étaient conformes au schéma posologique recommandé.

Une fiche d'arrêt définitif de traitement d'AP a été complétée pour 37 (18,8%) patients. D'après les fiches d'arrêt définitif de traitement, 8 patients ont été acceptés dans l'AP mais n'avaient pas débuté le traitement. 24 (64,9%) fiches ont rapporté une progression de la maladie et 19 fiches (51,4%) ont rapporté le décès du patient dont 17 étaient liés à la progression de la maladie. Pour la majorité des patients (59,5%) la posologie à l'arrêt du traitement était de 30 mg.

Concernant les données de PV, 19 cas ont été enregistrés dans la base de données internationale de pharmacovigilance du laboratoire Roche, dont 9 cas comprenant au moins un EI présentant un critère de gravité, incluant 4 cas fatals.

Ces cas comprenaient au total 41 EI dont 18 présentant un critère de gravité, et 7 situations particulières. Au total, sur les 41 EI, 44% des EI étaient graves (18 EI), et 56% des EI étaient inattendus. Parmi les 23 EI inattendus, 56,5% étaient graves (13/23 EI).

Les EI les plus rapportés sont le SRC (syndrome de relargage des cytokines), la fièvre, les céphalées, tous listés dans le RCP du produit.

Les données rapportées sur la période correspondent au profil de tolérance connu du produit. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié dans le cadre de ce rapport.

En conclusion, le rapport bénéfice/risque du COLUMVI® reste inchangé au regard des données collectées à ce jour dans cet AP dans l'indication suivante « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique, inéligibles à l'ensemble traitements disponibles ou en échec des médicaments à base de cellules CAR-T ».