
Résumé du rapport de synthèse

Accès précoce TEPKINLY® - epcoritamab

Rapport n° 2 Période du 13 février 2024 au 12 février 2025

1. Introduction

TEPKINLY®, epcoritamab, a été mis à disposition dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) du 10 mars 2023 (premier patient inclus) au 2 novembre 2023 pour les indications suivantes : lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), lymphome à cellules B de haut grade (LCBHG), lymphome médiastinal primitif à cellules B (LBPM) et syndrome de Richter (SR).

Le 13 juillet 2023, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), pour TEPKINLY® (epcoritamab), dans l'indication suivante : traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute (R/R), 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. La mise à disposition du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 04 septembre 2023.

Par ailleurs, le 22 septembre 2023, la Commission européenne (CE) a octroyé une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle pour TEPKINLY® (epcoritamab) 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.

2. Données recueillies

Toutes les données ci-dessous sont présentées pour la période totale de l'Accès Précoce (AP) allant du 10 mars 2023 au 12 février 2025. Les données de pharmacovigilance spécifiques à la période du 2ème rapport courant du 13 février 2024 au 12 février 2025 sont également présentées.

2.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

2.1.1. Suivi des patients

Au total, dans le cadre de l'accès précoce, à la date du gel de la base de données du 12 février 2025, 689 formulaires de demande d'accès au traitement ont été soumis via la plateforme numérique sécurisée, et l'accès au traitement a été accordé à 674 patients par AbbVie après étude de leurs critères d'éligibilité, dont 40 patients ayant initié leur traitement dans le cadre

de l'AAC. Pour les patients issus de l'AAC, les prescripteurs ont été invités à remplir les formulaires du PUT-RD applicables.

2.1.2. Caractéristiques générales des patients

L'âge médian au moment de l'inclusion était de 75 ans [20 à 95]. Le sexe-ratio était en faveur des hommes (63,6 % d'hommes et 36,4 % de femmes).

2.1.3. Caractéristiques de la maladie

Le délai médian écoulé depuis le diagnostic du LDGCB était de 1,2 ans [0,0 à 33,1]. Au moment de la demande d'inclusion, la maladie était réfractaire chez 66,6 % des patients et en rechute chez 33,4 % des patients. Le délai médian écoulé depuis la dernière rechute ou la progression de la maladie était de 0,0 mois [0,0 à 22,2]. Selon l'indice pronostique international (IPI), largement utilisé comme score pronostique pour le LDGCB, 57,5 % des patients ont obtenu 3 points ou plus, c'est-à-dire présentant un risque intermédiaire élevé (29,8 %) et un risque élevé (27,7 %). Une masse tumorale volumineuse (c'est-à-dire ≥ 5 cm) a été rapportée chez 58,7 % des patients. L'indice de performance ECOG était de 2 ou plus chez 24,9 % des patients. Une comorbidité a été mentionnée chez 46,1 % des patients, principalement d'origine cardiovasculaire (29,4 %).

Tous les patients avaient déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieures : 61,9 % des patients avaient reçu deux lignes de traitement et 38,1 % trois lignes ou plus.

Chez les patients ayant déjà reçu un traitement par CAR-T (20,6 %), près de la moitié d'entre eux étaient réfractaires à ce traitement (47,5 %).

2.1.4. Caractéristiques des prescripteurs

Au total (depuis le 10 mars 2023, début de l'AP), 283 prescripteurs issus de 129 établissements de santé répartis dans toute la France ont inclus des patients dans l'AP de TEPKINLY®. En ce qui concerne le nombre de patients par centre, 54,1 % des centres ont inclus jusqu'à 2 patients et 45,9 % trois ou plus. Les trois principales régions contributrices sont l'Île-de-France (17,1 %), l'Auvergne-Rhône-Alpes (12,4 %) et la Nouvelle-Aquitaine (11,6 %). La grande majorité des établissements ayant inclus des patients sont issus du secteur public, notamment des centres hospitaliers généraux (48,1 %) ou des hôpitaux universitaires (CHU ou CHRU, 24,9 %).

2.2. Conditions d'utilisation du médicament

Sur la période totale de l'AP (10 mars 2023 au 12 février 2025), la population exposée est composée de 306 patients pour lesquels les formulaires d'initiation et/ou de suivi de traitement ont été complétés.

Selon les formulaires d'initiation du traitement, aucun prescripteur n'a déclaré avoir administré une posologie différente de celle recommandée dans le Résumé des Caractéristiques Produit de TEPKINLY®.

Le traitement a été interrompu chez 35 patients, dont 7 avec 2 interruptions et 2 avec 3 interruptions. Dans la plupart des cas, la raison de l'interruption du traitement n'a pas été précisée (N = 30, 66,7 %). Lorsque la raison de l'interruption du traitement a été renseignée, la raison signalée était un effet indésirable (24,4%), la décision du patient (6,7 %) et une progression de la maladie (2,2 %). La durée d'interruption médiane était de 8 jours.

Sur la base des informations recueillies par le biais des formulaires d'initiation et de suivi du traitement, TEPKINLY® a été utilisé dans les conditions définies dans le cadre du PUT-RD.

2.3. Données d'efficacité

Au total, à la date du gel de la base de données, l'arrêt du traitement a été signalé pour 180 patients (180/674, patients approuvés ayant un formulaire d'arrêt de traitement valide reçu). La cause la plus fréquente d'arrêt du traitement était la progression de la maladie dans 99 cas (55,0 %). Le décès de 73 patients a été signalé (40,6 %) ; les causes rapportées sont les suivantes : la progression de la maladie chez 64 patients, la COVID-19 chez 4 patients, un SMD/LAM chez 1 patient, une mort subite chez 1 patient, une défaillance multiviscérale et une septicémie chez 1 patient, un événement indésirable (non précisé) chez 1 patient et 1 dernier patient décédé d'une raison inconnue.

Conformément aux formulaires de suivi du PUT-RD, la survie globale, estimée selon la méthode de Kaplan Meier, est définie de 2 manières différentes :

- La première définition a été fournie par la HAS dans le PUT-RD et prend en compte un arrêt du traitement pour cause de progression de la maladie, de toxicité du traitement ou de décès toutes causes confondues en tant qu'événements d'échec.
- La deuxième définition prend en compte uniquement le décès toutes causes confondues comme un événement d'échec (correspondant à la définition de la survie globale (SG) dans l'étude pivot GCT3013-01).

Ces données de survie ont pu être estimées chez les 306 patients exposés à l'epcoritamab.

Selon la 2^{ème} définition ci-dessus de la survie globale et avec un suivi médian de 2 mois [Q 1:1, Q 3:5], l'estimation du taux de SG à 2 mois est de 77,2% (55 décès et 108 patients censurés avec une date de dernière nouvelle comprise entre 0 et 2 mois).

Ces résultats d'efficacité doivent être considérés avec prudence en raison de plusieurs biais identifiés :

- La courte durée de suivi de cette analyse de survie (suivi médian de 2 mois)
- La taille limitée de la population analysée (seulement 306 patients sur 674 patients dont la demande d'accès au traitement a été approuvée ; 45,4 %)

- La possible surreprésentation des patients décédés (les formulaires de traitement sont plus susceptibles d'être envoyés lorsque le patient décède)
- Au-delà de 3 mois de suivi, le nombre de patients toujours à risque ne représente plus qu'un tiers du nombre initial de patients à risque

Il convient également de noter qu'un nombre non négligeable de patients inclus dans l'AP présentent des caractéristiques qui auraient conduit à l'exclusion de l'essai pivot GCT3013-01, telles qu'un score ECOG supérieur à 2 ou la présence de certaines comorbidités.

Compte tenu du contexte et de la population analysée, l'analyse de la survie globale ne doit pas être extrapolée.

2.4. Données de qualité de vie

Le questionnaire sélectionné pour évaluer la qualité de vie tel qu'indiqué dans le PUT-RD est le EORTC – QLQC30.

Les scores des différentes échelles sont compris entre 0 et 100. Un score de l'état de santé global de qualité de vie (QdV) proche de 100 indique une QdV proche de la parfaite santé. De même, un score d'une échelle fonctionnelle proche de 100 représente un niveau proche de la parfaite capacité. En revanche, un score proche de 100 pour une échelle de symptômes représente un niveau élevé de problèmes ou de symptômes.

A la date du gel de la base de données, un nombre sporadique de questionnaires EORTC - QLQ C30 ont été reçus après chaque visite.

Une estimation a cependant été réalisée au début du traitement puis à M1 (point de collecte où le plus grand nombre de questionnaire a été reçu : 47 et 33 respectivement). Au début du traitement, le score de qualité de vie moyen était estimé à 57,3. Lors de la visite M1, le score moyen était estimé à 54.

Compte tenu du faible nombre de questionnaires obtenus, ces scores globaux doivent être considérés avec prudence.

2.5. Données nationales de pharmacovigilance

Données sur la période du 13 février 2024 au 12 février 2025

Une recherche dans la base de données mondiale de pharmacovigilance d'AbbVie a été effectuée pour rechercher les rapports de cas dans lesquels des patients ont reçu, en France, de l'epcoritamab dans le cadre des programmes d'accès compassionnel et précoce, entre le 13 février 2024 au 12 février 2025. Au total, 44 cas ont été identifiés, dont 26 cas graves. Parmi ces 26 cas graves, 4 ont été d'issue fatale.

Le tableau suivant résume les effets indésirables (EI) graves et non graves observés pendant la période analysée par ce rapport. Un effet indésirable est un événement considéré comme lié au traitement par le rapporteur ou AbbVie ou dont le lien de causalité n'est pas rapporté.

Nombre d'effets indésirables présentés par SOC/PT pour la période analysée						
SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections hématologiques et du système lymphatique	5	3	4	0	9	3
Anémie	2	0	1	0	3	0
Éosinophilie	0	2	0	0	0	2
Neutropénie fébrile	3	0	0	0	3	0
Neutropénie	0	0	2	0	2	0
Thrombocytopénie	0	0	1	0	1	0
Microangiopathie thrombotique	0	1	0	0	0	1
Affections cardiaques	0	1	0	0	0	1
Syndrome cardiorénal	0	1	0	0	0	1
Affections oculaires	0	1	0	0	0	1
Occlusion de l'artère rétinienne	0	1	0	0	0	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3	4	6	3	9	7
Événement indésirable	0	0	0	2	0	2
Décès	0	2	0	0	0	2
Œdème du visage	0	0	0	1	0	1
Hyperthermie	0	1	0	0	0	1
Inflammation	0	1	0	0	0	1
Douleur au site d'injection	0	0	1	0	1	0
Fièvre	3	0	5	0	8	0
Affections hépatobiliaires	0	1	0	0	0	1
Cytolyse hépatique	0	1	0	0	0	1
Affections du système immunitaire	12	0	9	0	21	0
Syndrome de libération de cytokines	12	0	9	0	21	0
Infections et infestations	0	3	0	3	0	6
Bronchite	0	0	0	1	0	1
Infection à Clostridium difficile	0	0	0	1	0	1
COVID-19	0	1	0	0	0	1
Méningite aseptique	0	1	0	0	0	1
Pneumonie	0	1	0	0	0	1
Candidose des voies urinaires	0	0	0	1	0	1

Nombre d'effets indésirables présentés par SOC/PT pour la période analysée						
SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Lésions, intoxications et complications d'interventions	0	0	0	2	0	2
Réaction liée à la perfusion	0	0	0	1	0	1
Utilisation non conforme au document de référence	0	0	0	1	0	1
Investigations	0	1	0	2	0	3
Lactate déshydrogénase sanguine augmentée	0	0	0	1	0	1
Test sanguin anormal	0	0	0	1	0	1
Saturation en oxygène diminuée	0	1	0	0	0	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0	0	1	0	1	0
Syndrome de lyse tumorale	0	0	1	0	1	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	0	0	0	1	0	1
Diminution de la mobilité	0	0	0	1	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	0	2	0	0	0	2
Cancer du sein	0	1	0	0	0	1
Tumeur	0	1	0	0	0	1
Affections du système nerveux	3	1	0	0	3	1
Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices de l'immunité	3	0	0	0	3	0
Neuropathie périphérique	0	1	0	0	0	1
Affections psychiatriques	0	0	0	1	0	1
Anxiété	0	0	0	1	0	1
Affections des organes reproducteurs et du sein	0	0	0	1	0	1
Hyperplasie bénigne de la prostate	0	0	0	1	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	0	1	1	0	1	1
Dyspnée	0	1	1	0	1	1

Nombre d'effets indésirables présentés par SOC/PT pour la période analysée						
SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	3	0	3	1	6	1
Prurit	0	0	1	0	1	0
Éruption cutanée	1	0	2	0	3	0
Éruption maculo-papuleuse	2	0	0	0	2	0
Toxicité cutanée	0	0	0	1	0	1
Affections vasculaires	1	1	0	0	1	1
Hypotension	1	1	0	0	1	1
TOTAL	27	19	24	14	51	33

SOC = classe de systèmes d'organes ; PT = terme préféré

Il y a 14 cas, décrivant 23 effets indésirables, qui ont entraîné la modification, l'arrêt ou la suspension du traitement par l'epcoritamab. Les détails de ces effets indésirables sont fournis dans le tableau suivant :

Effets indésirables ayant entraîné la modification/l'arrêt/la suspension du traitement					
Effet indésirable	Nombre	Référence MCN	Grave (O/N)	Evolution	Mesures prises avec le médicament de l'AP
Occlusion de l'artère rétinienne	1	5762843	O	En cours de guérison/résolution	Médicament arrêté
Événement indésirable	2	5811751	N	Inconnu	Médicament arrêté
		5834445	N	Inconnu	Médicament arrêté
Œdème du visage	1	6063939	N	Guéri/résolu	Médicament arrêté
Douleur au site d'injection	1	5821987	N	Inconnu	Médicament arrêté
Fièvre	1	5704731	N	Inconnu	Médicament arrêté
Cytolyse hépatique	1	6052649	O	En cours de guérison/résolution	Dose réduite
Syndrome de libération de cytokines	5	5733477	O	Guéri/résolu	Dose augmentée*
		5648553	N	Guéri/résolu	Médicament arrêté
		5668573	N	Inconnu	Médicament arrêté
		5704731	O	Inconnu	Médicament arrêté
		5717421	O	Guéri/résolu	Médicament arrêté
Saturation en oxygène diminuée	1	5767457	O	Fatale	Médicament arrêté
Diminution de la mobilité	1	5821987	N	Inconnu	Médicament arrêté
Cancer du sein	1	6052649	O	En cours de guérison/résolution	Dose réduite
Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices de l'immunité	1	5733477	O	Guéri/résolu	Dose augmentée*
Neuropathie périphérique	1	5821987	O	Non guéri/non résolu/en cours	Médicament arrêté
Anxiété	1	5821987	N	Inconnu	Médicament arrêté

Effets indésirables ayant entraîné la modification/l'arrêt/la suspension du traitement					
Effet indésirable	Nombre	Référence MCN	Grave (O/N)	Evolution	Mesures prises avec le médicament de l'AP
Dyspnée	1	5767457	O	Fatale	Médicament arrêté
Éruption cutanée	1	6063939	N	Guéri/résolu	Médicament arrêté
Éruption maculo-papuleuse	1	6000376	O	Guéri/résolu	Médicament arrêté
Toxicité cutanée	1	5961423	N	Inconnu	Médicament arrêté
Hypotension	1	5717421	O	Guéri/résolu	Médicament arrêté

MCN = numéro du cas ; N = Non ; O = Oui

* Tel que rapporté dans le cas. En réalité les EI sont survenus le jour même de la 1ère administration de la dose complète de 48 mg et la dose n'a pas été modifiée pour l'administration suivante.

EI = Effet Indésirable ; O = oui ; N = non

Analyse des cas ayant entraîné la mort

Quatre cas d'évolution fatale ont été signalés au cours de la période couverte par ce rapport. Les résumés des 4 cas sont fournis ci-dessous.

MCN 5734726 : Un homme de 87 ans atteint de LDCGB recevant de l'epcoritamab est décédé à une date inconnue. Les traitements anticancéreux antérieurs comprenaient le R-CHOP et le R-GemOx. La cause du décès a été rapportée comme étant inconnue. Aucune autre information n'a été fournie. Le rapport contenait des informations limitées, telles que : pas d'information sur l'évolution clinique et pas de tests diagnostiques pertinents, empêchant une évaluation médicale. Un autre facteur de risque comprenait le LDGCB sous-jacent, qui a été déclaré comme récidivant et réfractaire.

MCN 5767457 : Un patient de 83 ans atteint d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B de stade IV recevant de l'epcoritamab a présenté les événements fatals suivant : faible saturation en oxygène et dyspnée le 25 décembre 2023. Les antécédents médicaux rapportés comprenaient une dyslipidémie, une hypertension artérielle et une maladie occlusive infra-inguinale. Les causes de décès rapportées étaient la faible saturation en oxygène et la dyspnée. Aucune autre information n'a été fournie.

MCN 5961878 : Trois patients d'âge et de sexe inconnus recevant de l'epcoritamab pour des indications inconnues ont présenté les événements fatals de pneumonie et de COVID-19. Selon le rapport, les patients sont décédés au cours de l'administration du cycle 1 d'epcoritamab. Les causes de décès rapportées étaient la pneumonie et la COVID-19. Aucune autre information n'a été fournie.

MCN 6035516 : Un homme de 81 ans atteint de LDGCB et recevant de l'epcoritamab a présenté les événements fatals de syndrome cardio-rénal et mort naturelle. Les antécédents médicaux pertinents comprenaient une hypertension artérielle, une embolie pulmonaire unilatérale et segmentaire droite, une thrombose veineuse profonde du membre inférieur droit et une suspicion d'érysipèle. Le patient a également présenté des événements de SRC de grade 2 (2 événements), de SRC de grade 1, de SRC (grade non précisé) et de réaction fébrile. D'autres cas d'ICANS, de candidose urinaire, de SLT, de thrombopénie, d'anémie post-chimiothérapie, de neutropénie induite par la chimiothérapie et d'hyperplasie bénigne de la

prostate à des dates inconnues en 2024 ont également été signalés. Les événements du SRC (grade non spécifié), du SRC de grade 1, du SRC de grade 2 (2 événements) ont été résolus. Les causes de décès signalées étaient la mort naturelle et le syndrome cardio-rénal.

Situations particulières avec ou sans EI

Aucun cas d'exposition in utero pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été signalé pendant la période couverte par ce rapport.

Deux cas d'erreurs médicamenteuses ont été signalés au cours de cette période d'analyse et sont décrits ci-dessous.

MCN 5685049 : Décrit un événement non grave lié à l'utilisation d'un mauvais diluant. L'epcoritamab a été dilué dans de l'eau au lieu de NaCl 0,9 %. L'événement a été attribué à une erreur humaine commise par le personnel médical. Aucune autre information n'a été fournie.

MCN 5888664 : Décrit un événement non grave lié à un schéma d'administration du produit inapproprié (verbatim: utilisation non conforme au document de référence pour un schéma non approuvé). Le pharmacien a indiqué que 2 des 4 flacons commandés avaient été livrés. Cependant, la dose correcte a été administrée. Selon le rapport, le médecin a « espacé » l'administration d'epcoritamab. Aucune autre information n'a été fournie.

Données de pharmacovigilance cumulées

Une recherche cumulative dans la base de données mondiale de pharmacovigilance d'AbbVie a été effectuée pour rechercher les rapports de cas dans lesquels des patients ont reçu, en France, de l'epcoritamab. Au total, 70 cas ont été identifiés, dont 42 cas graves. Parmi ces 42 cas graves, 6 ont été d'issue fatale.

Le tableau suivant résume les effets indésirables graves et non graves des médicaments issus de la recherche cumulative.

Nombre cumulé d'effets indésirables présentés par SOC/PT						
SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections hématologiques et du système lymphatique	5	3	4	1	9	4
Anémie	2	0	1	0	3	0
Éosinophilie	0	2	0	0	0	2
Neutropénie fébrile	3	0	0	0	3	0
Neutropénie	0	0	2	1	2	1
Thrombocytopénie	0	0	1	0	1	0

Nombre cumulé d'effets indésirables présentés par SOC/PT						
SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Microangiopathie thrombotique	0	1	0	0	0	1
Affections cardiaques	0	1	0	0	0	1
Syndrome cardiorénal	0	1	0	0	0	1
Affections oculaires	0	2	0	0	0	2
Affections oculaires	0	1	0	0	0	1
Occlusion de l'artère rétinienne	0	1	0	0	0	1
Affections gastro-intestinales	0	0	1	1	1	1
Douleur abdominale	0	0	0	1	0	1
Vomissements	0	0	1	0	1	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	4	9	8	4	12	13
Événement indésirable	0	0	0	2	0	2
Affection aggravée	0	1	0	0	0	1
Décès	0	3	0	0	0	3
Œdème du visage	0	0	0	1	0	1
Hyperthermie	0	1	0	0	0	1
Inflammation	0	3	0	0	0	3
Nodule au site d'injection	0	0	1	0	1	0
Douleur au site d'injection	0	0	1	0	1	0
Malaise	0	1	0	0	0	1
Fièvre	4	0	6	1	1	1
Affections hépatobiliaires	0	1	0	0	0	1
Cytolyse hépatique	0	1	0	0	0	1
Affections du système immunitaire	23	0	12	0	35	0
Syndrome de libération de cytokines	23	0	12	0	35	0
Infections et infestations	0	8	2	5	2	13
Bronchite	0	0	0	1	0	1
Infection à Clostridium difficile	0	0	0	1	0	1
COVID-19	0	1	2	0	2	1
Dermo-hypodermite	0	0	0	1	0	1
Bactériémie entérococcique	0	1	0	0	0	1

Nombre cumulé d'effets indésirables présentés par SOC/PT						
SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Infection entérococcique	0	1	0	0	0	1
Infection des voies urinaires à Escherichia	0	0	0	1	0	1
Méningite aseptique	0	2	0	0	0	2
Pneumonie	0	1	0	0	0	1
Bactériémie streptococcique	0	1	0	0	0	1
Candidose des voies urinaires	0	0	0	1	0	1
Urosepsis	0	1	0	0	0	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	0	0	0	6	0	6
Réaction liée à la perfusion	0	0	0	1	0	1
Utilisation non conforme au document de référence	0	0	0	1	0	1
Problème de préparation du produit	0	0	0	4	0	4
Investigations	0	1	0	2	0	3
Augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine	0	0	0	1	0	1
Test sanguin anormal	0	0	0	1	0	1
Saturation en oxygène diminuée	0	1	0	0	0	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0	0	1	0	1	0
Syndrome de lyse tumorale	0	0	1	0	1	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	0	0	0	1	0	1
Diminution de la mobilité	0	0	0	1	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	0	3	0	0	0	3
Cancer du sein	0	1	0	0	0	1
Lymphome	0	1	0	0	0	1
Tumeur	0	1	0	0	0	1

Nombre cumulé d'effets indésirables présentés par SOC/PT						
SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections du système nerveux	7	3	1	0	8	3
maux de tête	0	0	1	0	1	0
Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices de l'immunité	7	0	0	0	7	0
Perte de conscience	0	1	0	0	0	1
Affections du système nerveux	0	1	0	0	0	1
Neuropathie périphérique	0	1	0	0	0	1
Affections psychiatriques	0	1	0	1	0	2
Anxiété	0	0	0	1	0	1
État confusionnel	0	1	0	0	0	1
Affections du rein et des voies urinaires	0	1	0	0	0	1
Néphrite	0	1	0	0	0	1
Affections des organes reproducteurs et du sein	0	0	0	1	0	1
Hyperplasie bénigne de la prostate	0	0	0	1	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	0	2	1	0	1	2
Dyspnée	0	1	1	0	1	1
Pneumopathie inflammatoire	0	1	0	0	0	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	3	0	5	3	8	3
Prurit	0	0	1	0	1	0
Purpura	0	0	0	1	0	1
Éruption cutanée	1	0	2	0	3	0
Éruption cutanée érythémateuse	0	0	0	1	0	1
Éruption maculo-papuleuse	2	0	2	0	4	0
Toxicité cutanée	0	0	0	1	0	1
Affections vasculaires	1	2	0	0	1	2
Hypotension	1	2	0	0	1	2
TOTAL	43	37	35	25	78	62

Pour 17 cas, 32 effets indésirables ont été signalés ayant entraîné la modification, l'arrêt ou la suspension du traitement par l'epcoritamab. Les détails de ces effets indésirables sont fournis dans le tableau suivant :

Effets indésirables cumulés ayant entraîné une modification/l'arrêt/la suspension du traitement					
Effets indésirables (EI)	Nombre	Référence MCN	Grave (O/N)	Evolution	Mesures prises avec le médicament de l'AP
Douleur abdominale	1	5386776	N	Inconnu	Médicament arrêté
Événement indésirable	2	5811751	N	Inconnu	Médicament arrêté
		5834445	N	Inconnu	Médicament arrêté
Anxiété	1	5821987	N	Inconnu	Médicament arrêté
Cancer du sein	1	6052649	O	En cours de guérison/résolution	Dose réduite
COVID-19	1	5578276	N	Inconnu	Médicament arrêté
Syndrome de libération de cytokines	8	5340289	N	Inconnu	Médicament arrêté
		5467838	O	Inconnu	Médicament arrêté
		5588316	O	Guéri/résolu	Médicament arrêté
		5648553	N	Guéri/résolu	Médicament arrêté
		5668573	N	Inconnu	Médicament arrêté
		5704731	O	Inconnu	Médicament arrêté
		5717421	O	Guéri/résolu	Médicament arrêté
		5733477	O	Guéri/résolu	Dose augmentée*
Dyspnée	1	5767457	O	Fatale	Médicament arrêté
Infection des voies urinaires à Escherichia	1	5578276	N	Inconnu	Médicament arrêté
Œdème du visage	1	6063939	N	Guéri/résolu	Médicament arrêté
Cytolyse hépatique	1	6052649	O	En cours de guérison/résolution	Dose réduite
Hypotension	1	5717421	O	Guéri/résolu	Médicament arrêté
Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices de l'immunité	2	5340289	O	Inconnu	Médicament arrêté
		5733477	O	Guéri/résolu	Dose augmentée*
Douleur au site d'injection	1	5821987	N	Inconnu	Médicament arrêté
Diminution de la mobilité	1	5821987	N	Inconnu	Médicament arrêté
Neuropathie périphérique	1	5821987	O	Non guéri/non résolu/en cours	Médicament arrêté
Saturation en oxygène diminuée	1	5767457	O	Fatale	Médicament arrêté
Fièvre	1	5704731	N	Inconnu	Médicament arrêté
Éruption cutanée	1	6063939	N	Guéri/résolu	Médicament arrêté
Éruption maculo-papuleuse	1	6000376	O	Guéri/résolu	Médicament arrêté
Occlusion de l'artère rétinienne	1	5762843	O	En cours de guérison/résolution	Médicament arrêté
Toxicité cutanée	1	5961423	N	Inconnu	Médicament arrêté

Effets indésirables cumulés ayant entraîné une modification/l'arrêt/la suspension du traitement					
Effets indésirables (EI)	Nombre	Référence MCN	Grave (O/N)	Evolution	Mesures prises avec le médicament de l'AP
Bactériémie streptococcique	1	5578276	O	Inconnu	Médicament arrêté
Vomissements	1	5386776	N	Inconnu	Médicament arrêté

* Tel que rapporté dans le cas. En réalité les EI sont survenus le jour même de la 1ère administration de la dose complète de 48 mg et la dose n'a pas été modifiée pour l'administration suivante.

Analyse cumulée des cas ayant entraîné la mort

Six cas d'issue fatale ont été signalés au cours de la période cumulée. Parmi les 6 rapports, 4 sont décrits ci-dessus dans la section Analyse des cas d'évolution fatale au cours de la période couverte par le rapport (MCN 5767457, 5734726, 5961878, 6035516) et 1 a été décrit dans le 1er rapport de synthèse sans nouvelle information de sécurité significative (MCN 4321342). Un résumé du rapport restant est fourni ci-dessous.

MCN 5321342 : Un homme de 72 ans atteint de LDGCB recevant de l'epcoritamab a présenté les événements mortels d'une septicémie urinaire et d'une détérioration multifactorielle à une date inconnue en 2023. Les antécédents médicaux pertinents comprenaient un accident ischémique transitoire, une dyslipidémie, une insuffisance rénale, un diabète, une cardiopathie ischémique, une sténose coronarienne droite dilatée, une hypertension et une hépatite B chronique. Les traitements anticancéreux antérieurs comprenaient le R-CHOP, le brentuximab, la cytarabine, l'obinutuzumab, le carboplatine et le lénalidomide. À des dates inconnues avant l'événement fatal, le sujet a présenté une septicémie urinaire, une bactériémie à *E. faecium*, un syndrome de libération de cytokines (x2), une perte de conscience, un syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices de l'immunité, une prostatite à *E. faecium*, une progression du lymphome, une possible néphrite, une hypotension, une insuffisance neurologique, une méningite lymphocytaire, une confusion fébrile, un syndrome inflammatoire biologique, un malaise, un pic fébrile, un épisode de fièvre et des maux de tête. Le rapport contenait des informations limitées, telles que : pas d'information sur l'évolution clinique et pas de tests diagnostiques pertinents, empêchant une évaluation médicale. L'événement fatal a probablement été multifactoriel, dans le contexte d'infections persistantes et de progression du lymphome sous-jacent.

Analyse cumulée des situations particulières avec ou sans EI

Toutes les situations particulières avec ou sans effet indésirable ont été examinées et aucune information de sécurité nouvelle ou significative n'a été identifiée. Il y a eu 4 cas d'erreurs médicamenteuses, dont 2 sont décrits dans la section « Situations particulières avec ou sans effets indésirables » sur la période couverte par le rapport (MCN 5685049 et 5888664) et les 2 autres (MCN 5463328 et 5462621) sont décrits dans le précédent rapport de synthèse, sans aucune mise à jour significative en matière de sécurité.

3. Conclusion

Ce deuxième rapport de synthèse pour TEPKINLY® (epcoritamab) couvre la période du 13 février 2024 au 12 février 2025.

À date, pour la période totale de l'AP allant du 10 mars 2023 au 12 février 2025, 674 patients ont été inclus dans le programme d'accès précoce, dont 432 au cours de la période du rapport entre le 13 février 2024 et le 12 février 2025. Les critères d'éligibilité étaient remplis pour tous les patients. Par conséquent, l'indication de l'AP a été respectée.

La population des patients approuvés dans la période du rapport (n=432; entre le 13 février 2024 et le 12 février 2025) présente des caractéristiques similaires à celles de la population présentée dans le premier rapport de synthèse (n=242; entre le 04 septembre 2023 et le 12 février 2024) : population âgée, lourdement prétraitée et présentant une maladie difficile à traiter.

Pour la période totale de l'AP, tous les patients ont reçu au moins deux lignes de traitement antérieures : 52,9 % des patients étaient réfractaires aux traitements initiaux contenant une chimiothérapie. Chez les patients ayant déjà reçu un traitement par CAR-T (20,6 %), près de la moitié étaient réfractaires au traitement (47,5 %).

L'administration de TEPKINLY® a été formellement confirmée pour 306 patients. Les informations relatives à l'initiation du traitement étaient manquantes pour 368 patients (formulaires d'initiation non reçus). Les résultats d'efficacité présentés doivent être interprétés avec prudence en raison de plusieurs biais identifiés.

En termes de données de tolérance, aucun nouveau risque n'a été identifié pendant la période couverte par le rapport. Les données de sécurité et les informations collectées pendant cette période confirment le profil bénéfice/risque positif de l'epcoritamab pour l'indication approuvée dans l'AAP, pour les essais cliniques en cours dans diverses affections médicales, ainsi que pour l'indication autorisée par l'AMM. La surveillance de pharmacovigilance de routine associée aux informations de prescription approuvées permet de réduire les risques potentiels et, lorsque cela est médicalement indiqué, d'informer le prescripteur sur les traitements des symptômes ou des troubles associés et/ou sur la nécessité d'interrompre le traitement à l'étude, selon son jugement médical.