
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce – COLUMVI® (glofitamab)

Rapport n°2 - Période 2 du 14 mars 2024 au 11 février 2025

Période cumulée du 13 juillet 2023 au 11 février 2025

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 11 février 2025, dans la période 2, 453 fiches de demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues et 424 patients ont été inclus ; dans la période cumulée, 667 fiches de demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues et 621 patients ont été inclus.

Parmi les 621 patients inclus dans la période cumulée, 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 424 patients inclus dans la période 2, 96 (22,6%) patients avaient une fiche d'arrêt définitif de traitement d'AP complétée. Sur les 621 patients inclus dans la période cumulée, 197 (31,7%) 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 ayant une date d'arrêt définitif de traitement renseignée dans la période 2 (N = 96) et dans la période cumulée (N = 197) était de 1,4 mois (min : 0,2 ; max : 37,2), et 2 mois (min : 0,2 ; max : 37,2), respectivement.

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 pour lesquels une fiche d'arrêt définitif

de traitement a été complétée) ou la date de cut-off (pour les patients pour lesquels aucune fiche d'arrêt définitif de traitement n'a été complétée).

Caractéristiques générales des patients

- **Caractéristiques générales des patients inclus**

L'âge médian des patients inclus dans la période 2 et dans la période cumulée était de 71 ans (min : 25 ; max : 90, et min : 23 ; max : 90, respectivement). La majorité des patients inclus étaient des hommes dans la période 2 (63,6%) et dans la période cumulée (65,2%).

Les caractéristiques générales des patients inclus sont présentées dans les **Tableau 1** et **Tableau 2**.

Tableau 1 Caractéristiques démographiques des patients inclus dans la période 2

Variables		Patients issus d'un AC (N=0)	Patients inclus directement dans l'AP (N=424)	Total (N=424)
Age (ans)	N (manquant)	/	424 (0)	424 (0)
	Moyenne $\pm$ ET	/	67.3 $\pm$ 13.3	67.3 $\pm$ 13.3
	Médiane	/	71.0	71.0
	Q1 ; Q3	/	59.0 ; 76.0	59.0 ; 76.0
	Min. ; Max.	/	25 ; 90	25 ; 90
Sexe, n (%)	N (manquant)	/	423 (1)	423 (1)
	Féminin	/	154 (36.4%)	154 (36.4%)
	Masculin	/	269 (63.6%)	269 (63.6%)

Tableau 2 Caractéristiques démographiques des patients inclus dans la période cumulée

Variables		Patients issus d'un AC (N=26)	Patients inclus directement dans l'AP (N=595)	Total (N=621)
Age (ans)	N (manquant)	26 (0)	595 (0)	621 (0)
	Moyenne $\pm$ ET	69.3 $\pm$ 10.6	67.1 $\pm$ 13.4	67.2 $\pm$ 13.3
	Médiane	73.0	71.0	71.0
	Q1 ; Q3	60.0 ; 77.0	60.0 ; 76.0	60.0 ; 76.0
	Min. ; Max.	50 ; 83	23 ; 90	23 ; 90
Sexe, n (%)	N (manquant)	26	594 (1)	620 (1)
	Féminin	11 (42.3%)	207 (34.8%)	218 (35.2%)
	Masculin	15 (57.7%)	387 (65.2%)	402 (64.8%)

- **Caractéristiques générales des patients pour lesquels une fiche d'arrêt définitif de traitement a été complétée**

L'âge médian des patients dans la période 2 et dans la période cumulée était de 71 ans (min : 33 ; max : 88) et 69 ans (min : 24 ; max : 88), respectivement. La majorité des patients étaient des hommes dans la période 2 (67,7%) et dans la période cumulée (66,5%).

Les caractéristiques générales des patients pour lesquels une fiche d'arrêt définitif de traitement a été complétée sont présentées dans les **Tableau 3** et **Tableau 4**.

Tableau 3 Caractéristiques démographiques des patients pour lesquels une fiche d'arrêt définitif de traitement a été complétée dans la période 2

Variables		Patients acceptés dans l'AP mais n'ayant pas débuté le traitement (N=10)	Patients ayant débuté le traitement (N=85)	Information manquante (N=1)	Total (N=96)
Age (ans)	N	10	85	1	96
	Moyenne $\pm$ ET	62.3 $\pm$ 12.6	67.3 $\pm$ 11.0	70.0 $\pm$.	66.8 $\pm$ 11.2
	Médiane	60.00	71.0	70.0	71.0
	Q1 ; Q3	56.0 ; 73.0	60.0 ; 76.0	70.0 ; 70.0	58.0 ; 75.5
	Min. ; Max.	42 ; 85	33 ; 88	70 ; 70	33 ; 88
Sexe, n (%)	Féminin	3 (30%)	28 (32.9%)	0 (0%)	31 (32.3%)
	Masculin	7 (70%)	57 (67.1%)	1 (100%)	65 (67.7%)

Tableau 4 Caractéristiques démographiques des patients pour lesquels une fiche d'arrêt définitif de traitement a été complétée dans la période cumulée

Variables		Patients acceptés dans l'AP mais n'ayant pas débuté le traitement (N=20)	Patients ayant débuté le traitement (N=175)	Information manquante (N=2)	Total (N=197)
Age (ans)	N	20	175	2	197
	Moyenne $\pm$ ET	64.4 $\pm$ 14.4	67.1 $\pm$ 11.6	51.5 $\pm$ 26.2	66.7 $\pm$ 12.1
	Médiane	65.0	70.0	51.5	69.0
	Q1 ; Q3	56.0 ; 74.5	61.0 ; 76.0	33.0 ; 70.0	60.0 ; 75.0
	Min. ; Max.	37 ; 85	24 ; 88	33 ; 70	24 ; 88
Sexe, n (%)	Féminin	6 (30%)	60 (34.3%)	0 (0%)	66 (33.5%)
	Masculin	14 (70%)	115 (65.7%)	2 (100%)	131 (66.5%)

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.

Pour la période 2, parmi les 424 patients inclus directement dans l'AP, le temps médian entre le diagnostic et l'inclusion dans l'AP était de 14,1 mois (min : 1,1 ; max : 274) et le temps

médian entre la dernière rechute/progression et l'inclusion dans l'AP était de 1,1 mois (min : 0,1 ; max : 87,2 mois). Pour la période 2, 60,6% des patients avaient un LDGCB réfractaire et 39,4% avaient un LDGCB en rechute.

Pour la période cumulée, parmi les 595 patients inclus directement dans l'AP, le temps médian entre le diagnostic et l'inclusion dans l'AP était de 14,8 mois (min : 1,1 ; max : 274) et le temps médian entre la dernière rechute/progression et l'inclusion dans l'AP était de 1,1 mois (min : 0,1 ; max : 87,2 mois). Au total pour la période cumulée, 61,8% des patients avaient un LDGCB réfractaire et 38,2% avaient un LDGCB en rechute.

Le **Tableau 5** détaille les caractéristiques de la maladie chez les patients inclus directement dans l'AP.

Tableau 5 Diagnostic et état des patients inclus directement dans l'AP

Variables		Période 2 (N=424)	Période cumulée (N=595)
Ancienneté du diagnostic initial de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), mois	N	424	595
	Moyenne $\pm$ ET	28.6 $\pm$ 39.7	30.1 $\pm$ 40.7
	Médiane	14.1	14.8
	Q1 ; Q3	7.9 ; 27.6	8.3 ; 29.8
	Min. ; Max.	1.1 ; 274	1.1 ; 274
	Manquant	0	0
Maladie, n (%)	Réfractaire	257 (60.6%)	368 (61.8%)
	En rechute	167 (39.4%)	227 (38.2%)
Ancienneté de dernière rechute ou progression, mois	N	424	595
	Moyenne $\pm$ ET	1.9 $\pm$ 5.1	1.8 $\pm$ 4.5
	Médiane	1.1	1.1
	Q1 ; Q3	0.8 ; 1.6	0.8 ; 1.6
	Min. ; Max.	0.1 ; 87.2	0.1 ; 87.2
	Manquant	0	0
Indice pronostique international (IPI), n (%)	0 ou 1	69 (16.3%)	103 (17.3%)
	2	108 (25.5%)	152 (25.6%)
	3	140 (33%)	180 (30.3%)
	4 ou 5	107 (25.2%)	159 (26.8%)
	Manquant	0	1
Masse tumorale volumineuse, n (%)	Non	226 (53.3%)	319 (53.6%)
	Oui ($\geq$ 5 cm, <10cm)	47 (11.1%)	63 (10.6%)
	Oui ($\geq$ 10 cm)	151 (35.6%)	213 (35.8%)
Sous-type de la maladie, n (%)	Non spécifié autrement (NOS)	286 (67.5%)	398 (66.9%)
	Double Hit	51 (12%)	74 (12.4%)
	Test non fait	87 (20.5%)	123 (20.7%)
Statut ECOG, n (%)	0	70 (16.5%)	109 (18.3%)

Variables		Période 2 (N=424)	Période cumulée (N=595)
	1	266 (62.7%)	364 (61.2%)
	>= 2	88 (20.8%)	122 (20.5%)

Le nombre de lignes de traitement précédemment reçues des pour la période 2 et la période cumulée sont présentés dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 Nombre de lignes de traitement précédemment reçues des patients inclus directement dans l'AP pendant la période 2 et la période cumulée

Variables		Période 2 (N=424)	Période cumulée (N=595)
Nombre de lignes de traitement précédemment reçues, n (%)	N	424	595
	2 lignes	260 (61.3%)	337 (56.6%)
	3 lignes	109 (25.7%)	162 (27.2%)
	4 lignes	43 (10.1%)	71 (11.9%)
	5 lignes	12 (2.8%)	25 (4.2%)

- **Caractéristiques de la maladie des patients pour lesquels une fiche d'arrêt définitif de traitement a été complétée**

Les **Tableau 7** et **Tableau 8** détaillent les caractéristiques de la maladie chez les patients pour lesquels une fiche d'arrêt définitif de traitement a été complétée.

Tableau 7 Caractéristiques de la maladie chez les patients pour lesquels une fiche d'arrêt définitif de traitement a été complétée dans la période 2

Variables		Patients acceptés dans l'AP mais n'ayant pas débuté le traitement (N=10)	Patients ayant débuté le traitement (N=85)	Information manquante (N=1)	Total (N=96)
Ancienneté du diagnostic initial de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), mois	N	10	85	1	96
	Moyenne ± ET	12.2 ± 8.6	21.3 ± 28.3	6.8 ± .	20.2 ± 26.9
	Médiane	9.9	11.7	6.8	11.3
	Q1 ; Q3	7.2 ; 18.0	7.2 ; 22.5	6.8 ; 6.8	7.2 ; 22.1
	Min. ; Max.	3.1 ; 30.3	1.3 ; 185.8	6.8 ; 6.8	1.3 ; 185.8
	Manquant	0	0	0	0
Maladie, n (%)	Réfractaire	7 (70%)	53 (62.4%)	0 (0%)	60 (62.5%)
	En rechute	3 (30%)	32 (37.6%)	1 (100%)	36 (37.5%)
Ancienneté de dernière rechute ou progression, mois	N	10	85	1	96
	Moyenne ± ET	1.2 ± 0.9	1.8 ± 2.6	0.8 ± .	1.7 ± 2.4
	Médiane	1.1	1.1	0.8	1.1

Variables		Patients acceptés dans l'AP mais n'ayant pas débuté le traitement (N=10)	Patients ayant débuté le traitement (N=85)	Information manquante (N=1)	Total (N=96)
	Q1 ; Q3	0.7 ; 1.3	0.7 ; 1.4	0.8 ; 0.8	0.7 ; 1.4
	Min. ; Max.	0.1 ; 3.5	0.1 ; 16.5	0.8 ; 0.8	0.1 ; 16.5
	Manquant	0	0	0	0
Indice pronostique international (IPI), n (%)	0 ou 1	1 (10%)	10 (11.8%)	0 (0%)	11 (11.5%)
	2	2 (20%)	20 (23.5%)	1 (100%)	23 (24%)
	3	6 (60%)	32 (37.6%)	0 (0%)	38 (39.6%)
	4 ou 5	1 (10%)	23 (27.1%)	0 (0%)	24 (25%)
Masse tumorale volumineuse, n (%)	Non	4 (40%)	41 (48.2%)	1 (100%)	46 (47.9%)
	Oui (>=10 cm)	2 (20%)	11 (12.9%)	0 (0%)	13 (13.5%)
	Oui (>=5 cm, <10cm)	4 (40%)	33 (38.8%)	0 (0%)	37 (38.5%)
Sous-type de la maladie, n (%)	Non spécifié autrement (NOS)	4 (40%)	64 (75.3%)	1 (100%)	69 (71.9%)
	Double Hit	2 (20%)	9 (10.6%)	0 (0%)	11 (11.5%)
	Test non fait	4 (40%)	12 (14.1%)	0 (0%)	16 (16.7%)
Statut ECOG, n (%)	0	2 (20%)	11 (12.9%)	1 (100%)	14 (14.6%)
	1	5 (50%)	52 (61.2%)	0 (0%)	57 (59.4%)
	>= 2	3 (30%)	22 (25.9%)	0 (0%)	25 (26%)

Tableau 8 Caractéristiques de la maladie chez les patients pour lesquels une fiche d'arrêt définitif de traitement a été complétée dans la période cumulée

Variables		Patients acceptés dans l'AP mais n'ayant pas débuté le traitement (N=20)	Patients ayant débuté le traitement (N=175)	Information manquante (N=2)	Total (N=197)
Ancienneté du diagnostic initial de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), mois	N	20	162	2	184
	Moyenne ± ET	25.5 ± 31.8	24.2 ± 32.9	8.7 ± 2.6	24.1 ± 32.5
	Médiane	14.9	12.1	8.7	12.1
	Q1 ; Q3	9.5 ; 21.3	8.0 ; 23.4	6.8 ; 10.5	8.1 ; 22.7
	Min. ; Max.	3.1 ; 130.6	1.3 ; 208.2	6.8 ; 10.5	1.3 ; 208.2
	Manquant	0	13	0	13
Maladie, n (%)	Réfractaire	15 (75%)	107 (66%)	1 (50%)	123 (66.8%)

Variables		Patients acceptés dans l'AP mais n'ayant pas débuté le traitement (N=20)	Patients ayant débuté le traitement (N=175)	Information manquante (N=2)	Total (N=197)
	En rechute	5 (25%)	55 (34%)	1 (50%)	61 (33.2%)
	Manquant*	0	13	0	13
Ancienneté de dernière rechute ou progression, mois	N	20	162	2	184
	Moyenne ± ET	1.2 ± 0.9	1.7 ± 2.6	0.7 ± 0.1	1.7 ± 2.5
	Médiane	1.0	1.1	0.7	1.1
	Q1 ; Q3	0.7 ; 1.3	0.7 ; 1.4	0.6 ; 0.8	0.7 ; 1.4
	Min. ; Max.	0.1 ; 3.5	0.1 ; 20.3	0.6 ; 0.8	0.1 ; 20.3
	Manquant*	0	13	0	13
Indice pronostique international (IPI), n (%)	0 ou 1	2 (10%)	26 (16.1%)	0 (0%)	28 (15.3%)
	2	3 (15%)	43 (26.7%)	1 (50%)	47 (25.7%)
	3	8 (40%)	52 (32.3%)	0 (0%)	60 (32.8%)
	4 ou 5	7 (35%)	40 (24.8%)	1 (50%)	48 (26.2%)
	Manquant*	0	14	0	14
Masse tumorale volumineuse, n (%)	Non	7 (35%)	88 (54.3%)	2 (100%)	97 (52.7%)
	Oui (>=10 cm)	4 (20%)	18 (11.1%)	0 (0%)	22 (12%)
	Oui (>=5 cm, <10cm)	9 (45%)	56 (34.6%)	0 (0%)	65 (35.3%)
	Manquant*	0	13	0	13
Sous-type de la maladie, n (%)	Non spécifié autrement (NOS)	11 (55%)	116 (71.6%)	2 (100%)	129 (70.1%)
	Double Hit	5 (25%)	19 (11.7%)	0 (0%)	24 (13%)
	Test non fait	4 (20%)	27 (16.7%)	0 (0%)	31 (16.8%)
	Manquant*	0	13	0	13
Statut ECOG, n (%)	0	2 (10%)	32 (19.8%)	1 (50%)	35 (19%)
	1	11 (55%)	94 (58%)	0 (0%)	105 (57.1%)
	>= 2	7 (35%)	36 (22.2%)	1 (50%)	44 (23.9%)
	Manquant*	0	13	0	13

* Les données de diagnostic n'ont pas été recueillies pour les patients issus de l'AC, 13 patients ayant débuté le traitement étaient issus de l'AC, des données étaient donc manquantes pour tous les paramètres.

Le nombre de lignes de traitement précédemment reçues des pour la période 2 et la période cumulée sont présentés dans les **Tableau 9** **Tableau 10**.

Tableau 9 Nombre de lignes de traitement précédemment reçues des patients pour lesquels une fiche d'arrêt définitif de traitement de l'AP a été complétée dans la période 2

Variables		Patients acceptés dans l'AP mais n'ayant pas débuté le traitement (N=10)	Patients ayant débuté le traitement (N=85)	Information manquante (N=1)	Total (N=96)
Nombre de lignes de traitement précédemment reçues	N	10	85	1	96
	2 lignes	6 (60%)	55 (64.7%)	0	61 (63.5%)
	3 lignes	3 (30%)	17 (20%)	1	21 (21.9%)
	4 lignes	1 (10%)	11 (12.9%)	0	12 (12.5%)
	5 lignes	0 (0%)	2 (2.4%)	0	2 (2.1%)

Tableau 10 Nombre de lignes de traitement précédemment reçues des patients pour lesquels une fiche d'arrêt définitif de traitement de l'AP a été complétée dans la période cumulée

Variables		Patients acceptés dans l'AP mais n'ayant pas débuté le traitement (N=20)	Patients ayant débuté le traitement (N=175)	Information manquante (N=2)	Total (N=197)
Nombre de lignes de traitement précédemment reçues	N	20	162	2	184
	2 lignes	9 (45%)	90 (55.6%)	0	99 (53.8%)
	3 lignes	5 (25%)	41 (25.3%)	1	47 (25.5%)
	4 lignes	3 (15%)	25 (15.4%)	1	29 (15.8%)
	5 lignes	3 (15%)	6 (3.7%)	0	9 (4.9%)
	Manquant*	0	13	0	13

Comorbidités des patients inclus

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

Pendant la période 2, parmi les 424 patients inclus directement dans l'AP, 196 patients (46,2%) présentaient au moins une comorbidité au moment de la demande d'accès. Pendant la période cumulée, parmi les 595 patients inclus directement dans l'AP, 288 patients (48,4%) présentaient au moins une comorbidité au moment de la demande d'accès.

La comorbidité la plus fréquemment rapportée était les affections cardiovasculaires dans la période 2 (61,2%) et la période cumulée (60,1%).

- **Comorbidités des patients pour lesquels une fiche d'arrêt définitif du traitement a été complétée**

Dans la période 2, parmi les 96 patients pour lesquels une fiche d'arrêt définitif du traitement de l'AP a été complétée, 43 patients (44,8%) présentaient au moins une comorbidité au moment de la demande d'accès. Dans la période cumulée, parmi les 197 patients pour

lesquels une fiche d'arrêt définitif du traitement de l'AP a été complétée, 89 patients (48,4%) présentaient au moins une comorbidité au moment de la demande d'accès.

La comorbidité la plus fréquemment rapportée était les affections cardiovasculaires dans la période 2 (62,8%) et la période cumulée (62,9%).

Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période 2, 228 médecins ont effectué une demande d'accès au traitement. Parmi les 228 médecins demandeurs, 220 ont inclus au moins un patient dans l'AP. Les 220 médecins actifs étaient répartis dans 110 centres.

Au cours de la période cumulée, 267 médecins ont effectué une demande d'accès au traitement. Parmi les 267 médecins demandeurs, 263 ont inclus au moins un patient dans l'AP. Les 263 médecins étaient répartis dans 114 centres.

Au cours de la période 2 et de la période cumulée, l'Île-de-France (48 médecins ; 21,8% et 54 médecins ; 20,5%), Auvergne-Rhône-Alpes (25 médecins ; 11,4% et 31 médecins ; 11,8%) et Grand-Est (26 médecins ; 11,8% et 30 médecins ; 11,4%) étaient les régions les plus représentées en nombre de médecins actifs. La majorité des médecins actifs était des hématologues dans la période 2 (92,3%) et la période cumulée (92,4%).

Les types de centre dans lesquels les médecins exerçaient sont présentés dans le **Tableau 11** avec le nombre de patients inclus par type de centre.

Tableau 11 Nombre de patients par type de centre

Type de centre	Période 2		Période cumulée	
	Nombre de centres (N=110)	Nombre de patients inclus (N=424)	Nombre de centres (N=114)	Nombre de patients inclus (N=621)
CHG	63	160 (37.7%)	66	223 (35.9%)
CHU	30	153 (36.1%)	30	240 (38.6%)
CLCC	8	82 (19.3%)	8	123 (19.8%)
Centre Privé	9	29 (6.8%)	9	33 (5.3%)
Divers	0	0 (0%)	1	2 (0.3%)

CHG : Centre Hospitalier Général

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

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

b) Conditions d'utilisation du médicament

Parmi les demandes d'accès au traitement reçues pour les patients inclus directement dans l'AP dans la période 2 (N = 424) et la période cumulée (N = 595), 100% des prescriptions envisagées étaient conformes au schéma posologique recommandé.

Parmi les patients pour lesquels une fiche d'arrêt définitif de traitement d'AP a été complétée dans la période 2 (N = 96), 10 patients ont été acceptés dans l'AP mais n'ont pas débuté le traitement et 85 patients ont débuté le traitement. Parmi les patients ayant complété une fiche d'arrêt définitif de traitement d'AP dans la période cumulée (N = 197), 20 patients ont été acceptés dans l'AP mais n'ont pas débuté le traitement et 175 patients ont débuté le traitement.

Pour la période 2, parmi les patients pour lesquels une fiche d'arrêt de traitement a été complétée, les motifs d'arrêt de traitement étaient :

- Pour 66 patients (68,8%) : la progression de la maladie ;
- Pour 40 patients (41,7%) : le décès ;
- Pour 11 patients (11,5%) : la fin du traitement définie dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ;
- Pour 2 patients (2,1%) : la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement ;
- Pour 1 patient (1%) : le souhait du patient d'interrompre le traitement ;
- Pour 1 patient (1%) : l'effet thérapeutique non satisfaisant ;
- Pour 15 patients (15,6%), le motif « autre » a été coché.

Pour la période cumulée, parmi les patients pour lesquels une fiche d'arrêt de traitement a été complétée, les motifs d'arrêt de traitement étaient :

- Pour 136 patients (69%) : la progression de la maladie ;
- Pour 70 patients (35,5%) : le décès ;
- Pour 28 patients (14,2%) : la fin du traitement définie dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ;
- Pour 4 patients (2%) : la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement ;
- Pour 4 patients (2%) : le souhait du patient d'interrompre le traitement ;
- Pour 2 patients (1%) : l'effet thérapeutique non satisfaisant ;
- Pour 1 patient (0,5%) : le patient était perdu de vue ;
- Pour 1 patient (0,5%) : le patient ne remplissait plus les critères d'éligibilité ;
- Pour 27 patients (13,7%), 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 les **Tableau 12** et **Tableau 13**.

Tableau 12 Motifs d'arrêt de traitement pour les patients pour lesquels une fiche d'arrêt définitif de traitement a été complétée dans la période 2

Variables	Patients acceptés dans l'AP mais n'ayant pas débuté le traitement (N=10)	Patients ayant débuté le traitement (N=85)	Information manquante (N=1)	Total (N=96)
Motifs d'arrêt de traitement				
Progression de la maladie	6 (60%)	60 (70.6%)	0 (0%)	66 (68.8%)
Décès	6 (60%)	34 (40%)	0 (0%)	40 (41.7%)
Fin de traitement (définie dans le RCP)	0 (0%)	11 (12.9%)	0 (0%)	11 (11.5%)
Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement	0 (0%)	2 (2.4%)	0 (0%)	2 (2.1%)
Souhait du patient d'interrompre le traitement	0 (0%)	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (1%)
Effet thérapeutique non satisfaisant	0 (0%)	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (1%)
Autre	10 (100%)	5 (5.9%)	0 (0%)	15 (15.6%)
Motifs d'arrêt de traitement				

Variables	Patients acceptés dans l'AP mais n'ayant pas débuté le traitement (N=10)	Patients ayant débuté le traitement (N=85)	Information manquante (N=1)	Total (N=96)
Progression de la maladie	0 (0%)	32 (37.6%)	0 (0%)	32 (33.7%)
Progression de la maladie / Décès	0 (0%)	26 (30.6%)	0 (0%)	26 (27.4%)
Fin de traitement (définie dans le RCP)	0 (0%)	10 (11.8%)	0 (0%)	10 (10.5%)
Décès	0 (0%)	7 (8.2%)	0 (0%)	7 (7.4%)
Progression de la maladie / Décès / Autre	6 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (6.3%)
Souhait du patient d'interrompre le traitement	0 (0%)	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (1.1%)
Effet thérapeutique non satisfaisant	0 (0%)	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (1.1%)
Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement	0 (0%)	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (1.1%)
Fin de traitement (définie dans le RCP) / Progression de la maladie	0 (0%)	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (1.1%)
Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement / Progression de la maladie / Décès	0 (0%)	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (1.1%)
Autre	4 (40%)	5 (5.9%)	0 (0%)	9 (9.5%)
Manquant	0	0	1	1
Raisons de décès				
Décès lié à la progression de la maladie	6 (100%)	27 (79.4%)		33 (82.5%)
Décès lié à une autre raison (CHOC SEPTIQUE)	0 (0%)	3 (8.8%)		3 (7.5%)
Décès lié à un effet indésirable	0 (0%)	2 (5.9%)		2 (5%)
Décès lié à une autre raison (DÉCÈS LIÉ À UNE LEUCÉMIE AIGÛE MYÉLOÏDE)	0 (0%)	1 (2.9%)		1 (2.5%)
Décès lié à une autre raison (SUSPICION D'INFECTION FONGIQUE OU DE MILIAIRE CARCINOMATEUSE E SON CANCER DU SEIN)	0 (0%)	1 (2.9%)		1 (2.5%)

Tableau 13 Motifs d'arrêt de traitement pour les patients pour lesquels une fiche d'arrêt définitif de traitement a été complétée dans la période cumulée

Variables	Patients acceptés dans l'AP mais n'ayant pas débuté le traitement (N=20)	Patients ayant débuté le traitement (N=175)	Information manquante (N=2)	Total (N=197)
Motifs d'arrêt de traitement				
Progression de la maladie	13 (65%)	122 (69.7%)	1 (100%)	136 (69%)
Décès	14 (70%)	56 (32%)	0 (0%)	70 (35.5%)
Fin de traitement (définie dans le RCP)	0 (0%)	28 (16%)	0 (0%)	28 (14.2%)
Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement	0 (0%)	4 (2.3%)	0 (0%)	4 (2%)
Souhait du patient d'interrompre le traitement	0 (0%)	4 (2.3%)	0 (0%)	4 (2%)
Effet thérapeutique non satisfaisant	0 (0%)	2 (1.1%)	0 (0%)	2 (1%)
Patient perdu de vue	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Ne remplit plus les critères d'éligibilité	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Autre	20 (100%)	7 (4%)	0 (0%)	27 (13.7%)
Manquant	0	0	1	1
Motifs d'arrêt de traitement				

Variables	Patients acceptés dans l'AP mais n'ayant pas débuté le traitement (N=20)	Patients ayant débuté le traitement (N=175)	Information manquante (N=2)	Total (N=197)
Progression de la maladie	0 (0%)	74 (42.3%)	1 (100%)	75 (38.3%)
Progression de la maladie / Décès	0 (0%)	44 (25.1%)	0 (0%)	44 (22.4%)
Progression de la maladie / Décès / Autre	13 (65%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (6.6%)
Fin de traitement (définie dans le RCP)	0 (0%)	27 (15.4%)	0 (0%)	27 (13.8%)
Décès	0 (0%)	11 (6.3%)	0 (0%)	11 (5.6%)
Souhait du patient d'interrompre le traitement	0 (0%)	3 (1.7%)	0 (0%)	3 (1.5%)
Effet thérapeutique non satisfaisant	0 (0%)	2 (1.1%)	0 (0%)	2 (1%)
Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement	0 (0%)	2 (1.1%)	0 (0%)	2 (1%)
Décès / Autre	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Fin de traitement (définie dans le RCP) / Progression de la maladie	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Ne remplit plus les critères d'éligibilité (LA BIOPSIE FINALEMENT NE RETIENT PAS DE RECHUTE DU LYMPHOME. LA PATIENTE RESTE EN SURVEILLANCE) / Autre	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Patient perdu de vue	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Progression de la maladie / Souhait du patient d'interrompre le traitement	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement / Progression de la maladie	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement / Progression de la maladie / Décès	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Autre	5 (25%)	7 (4%)	0 (0%)	12 (6.1%)
Manquant	0	0	1	1
Raisons de décès				
Décès lié à la progression de la maladie	13 (92.9%)	45 (81.8%)		58 (84.1%)
Décès lié à un effet indésirable	0 (0%)	3 (5.5%)		3 (4.3%)
Décès lié à une autre raison (CHOC SEPTIQUE)	0 (0%)	3 (5.5%)		3 (4.3%)
Décès lié à une autre raison (CHOC HEMORRAGIQUE)	1 (7.1%)	0 (0%)		1 (1.4%)
Décès lié à une autre raison (DÉCÈS LIÉ À UNE LEUCÉMIE AIGÛE MYÉLOÏDE)	0 (0%)	1 (1.8%)		1 (1.4%)
Décès lié à une autre raison (PNEUMOPATHIE A COVID19)	0 (0%)	1 (1.8%)		1 (1.4%)
Décès lié à une autre raison (SUSPICION D'INFECTION FONGIQUE OU DE MILIAIRE CARCINOMATEUSE E SON CANCER DU SEIN)	0 (0%)	1 (1.8%)		1 (1.4%)
Décès lié à une autre raison (inconnue)	0 (0%)	1 (1.8%)		1 (1.4%)

Variables	Patients acceptés dans l'AP mais n'ayant pas débuté le traitement (N=20)	Patients ayant débuté le traitement (N=175)	Information manquante (N=2)	Total (N=197)
Manquant	0	1		1

Pour la majorité des patients, dans la période 2 (69,5%) et dans la période cumulée (74,1%), la posologie à l'arrêt du traitement était de 30 mg.

Les posologies à l'arrêt du traitement sont décrites dans les **Tableau 14** **Tableau 15**.

Tableau 14 Posologie à l'arrêt du traitement dans la période 2

Variables (en mg)	Patients acceptés dans l'AP mais n'ayant pas débuté le traitement (N=10)	Patients ayant débuté le traitement (N=85)	Information manquante (N=1)	Total (N=96)
0	10 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (10.5%)
2.5	0 (0.0%)	10 (11.8%)	0 (0.0%)	10 (10.5%)
10	0 (0.0%)	8 (9.4%)	0 (0.0%)	8 (8.4%)
25	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
30	0 (0.0%)	66 (77.6%)	0 (0.0%)	66 (69.5%)
Manquant	0	0	1	1

Tableau 15 Posologie à l'arrêt du traitement dans la période cumulée

Variables (en mg)	Patients acceptés dans l'AP mais n'ayant pas débuté le traitement (N=20)	Patients ayant débuté le traitement (N=175)	Information manquante (N=2)	Total (N=197)
0	20 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20 (10.4%)
2.5	0 (0.0%)	13 (7.5%)	0 (0.0%)	13 (6.7%)
10	0 (0.0%)	16 (9.2%)	0 (0.0%)	16 (8.3%)
25	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
30	0 (0.0%)	143 (82.7%)	0 (0.0%)	143 (74.1%)
Manquant	0	2	2	4

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 tolérance, sur la période de ce rapport au total 89 cas issus de l'AP2 glofitamab ont été enregistrés dans la base de données internationale de pharmacovigilance du laboratoire Roche, dont 33 cas comprenant au moins un EI présentant un critère de gravité, incluant 16 cas d'issue fatale.

Ces cas comprenaient au total 72 EI dont 49 (68%) présentant un critère de gravité, et 67 situations particulières. Sur les 72 EI, 47% étaient inattendus (34 EI). Parmi les 34 EI inattendus, 53% étaient graves (18 EI).

Le tableau suivant présente les effets indésirables (EI) graves et non graves inattendus rapportés sur la période de ce rapport.

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves inattendus	Nombre d'effets indésirables non-graves inattendus	Nombre total d'effets indésirables inattendus
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	3		3
Cancer du sein	1		1
Lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire	1		1
Cancer du poumon métastatique	1		1
Affections hématologiques et du système lymphatique		1	1
Anomalie hématologique		1	1
Affections psychiatriques		1	1
Dépression		1	1
Affections du système nerveux	2		2
Ischémie cérébelleuse	1		1
Neurotoxicité	1		1
Affections oculaires		1	1
Diminution de l'acuité visuelle		1	1
Affections cardiaques	1	1	2
Fibrillation auriculaire	1		1
Tachycardie		1	1
Affections vasculaires	2	2	4
Instabilité hémodynamique	1		1
Hypertension		1	1
Choc hémorragique	1		1
Syndrome de la veine cave supérieure		1	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		1	1
Hypoxie		1	1
Affections gastro-intestinales	1		1
Langue gonflée	1		1

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1	2	3
Érythème	1		1
Prurit		1	1
Rash		1	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1		1
Arthralgie	1		1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	6	3	9
Frissons		1	1
Décès	3		3
Intolérance médicamenteuse	1		1
Altération de l'état général	1	1	2
Syndrome de défaillance multiviscérale	1		1
Gonflement		1	1
Investigations	1	2	3
Protéine C-réactive augmentée		1	1
Marqueur inflammatoire augmenté	1		1
Saturation en oxygène diminuée		1	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions		2	2
Chute		1	1
Effet toxique de divers agents		1	1
TOTAL	18	16	34

Les EI ayant conduit à une modification, une interruption ou un arrêt du traitement sont présentés ci-dessous :

EI	Gravité du cas	Evolution de l'effet	Mesure prise avec le glofitamab
Pneumonie liée au COVID-19 Pneumonie	G	Résolu Not rapporté	Interruption
Syndrome de relargage des cytokines	G	En cours de résolution	Interruption
LDGCB réfractaire Protéine C-réactive augmentée Thrombopénie Toxicité pour divers agents	G	Fatal Non rapporté Non résolu Non rapporté	Interruption
Tuberculose disséminée	G	Non rapporté	Interruption
Altération de l'état général Décès	G	Non rapporté Fatal	Interruption
Syndrome de relargage des cytokines	G	Résolu	Interruption
Syndrome de relargage des cytokines Septicémie à Enterobacter	G	Rapporté Non rapporté	Interruption
Cancer du poumon métastatique	G	Inconnu	Interruption

Les EI les plus rapportés sont le SRC (syndrome de relargage des cytokines), les EI infectieux et les ICANS (Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires). Les SRC, les infections et les ICANS sont listés dans le RCP du produit.

Seize cas d'issue fatale ont été enregistrés dans la base de données internationale de pharmacovigilance. Un tiers de ces cas est peu documenté ou lié à la progression de la maladie. Presque tous les autres cas sont en rapport avec des EI attendus selon le RCP du glofitamab. Les cas d'issue fatale doivent être mis en regard de la population traitée : les patients reçoivent du glofitamab après au moins deux lignes de traitement en rechute ou réfractaire d'un LDGCB. Il s'agit donc d'une population à l'état de santé fragile et sévèrement atteinte par la pathologie traitée.

Concernant les situations particulières, 67 PT ont été rapportés sur la période dont 42 correspondent à un PT d'utilisation du produit non conforme au RCP. Ces 42 PT correspondent à 35 cas, dont 25 concernent un schéma d'escalade de dose accélérée selon le schéma de l'étude BiCAR (escalade de dose à l'initiation du traitement plus rapide et plus rapprochée que le schéma du RCP). Dans un cas seulement, un EI était associé.

Sur la période du rapport, lors de l'évaluation du 1er PBRER, le PRAC a identifié un signal concernant des cas graves d'ICANS et a demandé au laboratoire Roche une revue cumulative et une analyse des cas issus des essais cliniques et des données post-AMM. Après analyse, le laboratoire Roche a jugé les données suffisantes pour établir une causalité entre le glofitamab et les ICANS. Le PRAC a validé cette décision, et ce nouveau risque a été ajouté au RCP, à la notice patient, ainsi qu'au PGR du glofitamab.

Au total, les données rapportées sur la période correspondent majoritairement au profil de tolérance connu du produit. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié sur cette période, ni en cumulatif depuis le début de l'AP.

3- Conclusion

Le présent rapport de synthèse périodique est le deuxième rapport et couvre les données collectées selon le PUT-RD :

- Sur la période du 14 mars 2024 au 11 février 2025 (période du présent rapport) et ;
- Sur la période du 13 juillet 2023 au 11 février 2025 (période cumulée c'est-à-dire depuis le début de l'AP).

Au cours de la période n°2, un total de 453 fiches de demandes d'accès au traitement ont été reçues et 424 (93,6%) patients ont été inclus conformément aux critères d'éligibilité du PUT-RD. Parmi les 424 patients inclus, aucune demande d'accès au traitement n'a été reçue pour des patients ayant initié COLUMVI® dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel. 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 424 patients inclus, 96 (22,6%) patients avaient une fiche d'arrêt définitif de traitement d'AP complétée.

Au cours de la période cumulée, un total de 667 fiches de demandes d'accès au traitement ont été reçues et 621 (93,1%) patients ont été inclus conformément aux critères d'éligibilité du PUT-RD. Parmi les 621 patients inclus, 26 demandes d'accès au traitement ont été reçues pour des patients ayant initié COLUMVI® dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel. Sur les 621 patients inclus, 197 (31,7%) patients avaient une fiche d'arrêt définitif de traitement d'AP complétée.

Concernant les 595 patients inclus directement dans cet AP en vue d'initier un traitement par COLUMVI®, l'âge médian des patients était de 71 ans (min : 23 ; max : 90). La majorité (65,2 %) des patients étaient des hommes ce qui est comparable à l'étude NP30179 (69,4 %). Le temps médian entre le diagnostic et l'inclusion était de 14,8 mois (min : 1,1 ; max : 274) et le temps médian entre la dernière rechute/progression et l'inclusion était de 1,1 mois (min : 0,1 ;

max : 87,2 mois). Au total, 61,8% de patients avaient un LDGCB réfractaire et 38,2% avaient un LDGCB en rechute. Le nombre de patients ayant un LDGCB réfractaire était plus élevé dans l'étude NP30179 (89,8%). Dans la cohorte D3, 35,2 % des patients avaient reçu un précédent traitement par CAR-T ce qui est comparable à la population de patients inclus directement dans la période cumulée de l'AP puisque 34,5 % des patients avaient reçu un précédent traitement par CAR-T. Au total 20,5 % des patients avaient un score ECOG $\geq$ 2 correspondant à l'un des critères d'exclusion dans l'étude NP30179.

48.4 % présentaient au moins une comorbidité au moment de la demande d'accès. La comorbidité la plus fréquemment rapportée était les affections cardiovasculaires (62,9 %). Ces types de comorbidités correspondaient à des critères d'exclusion dans l'étude NP30179.

D'après les fiches d'arrêt définitif de traitement, 20 patients ont été acceptés dans l'AP mais n'ont pas débuté le traitement. 136 (69%) fiches ont rapporté une progression de la maladie et 70 fiches (35,5 %) ont rapporté le décès du patient dont 58 (84,1 %) étaient liés à la progression de la maladie. Pour la majorité des patients (74,1%) la posologie à l'arrêt du traitement était de 30 mg.

Concernant les données de tolérance, les données rapportées sur la période correspondent majoritairement au profil de tolérance connu du produit. Mis à part le signal d'ICANS identifié au niveau européen, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié sur cette période, ni en cumulatif depuis le début de l'AP2.

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 ».