

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

glofitamab

COLUMVI 2,5 et 10 mg,

solution à diluer pour perfusion

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 24 septembre 2025

- Lymphome diffus à grande cellule B (LDGCB)
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement de COLUMVI « en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B non spécifié (LDGCB NOS) réfractaire ou en rechute, non éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCSH) ».

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que COLUMVI (glofitamab) en association à la gemcitabine et à l'oxaliplatine est un traitement de 2^{ème} ligne et plus pour les patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B non spécifié (LDGCB NOS) réfractaire ou en rechute, non éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCSH). Compte tenu de l'absence de données comparatives robustes versus les CAR-T cells, la place de COLUMVI (glofitamab) en association à la gemcitabine et à l'oxaliplatine par rapport à ces thérapeutiques ne peut être précisée dans ce contexte.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : – de la démonstration dans une étude de phase III comparative, randomisée, en ouvert de la supériorité de COLUMVI (glofitamab) en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine par rapport à l'association rituximab, gemcitabine et oxaliplatine en termes de : – survie globale (SG) avec HR = 0,59 IC95% [0,40 ; 0,89] ; p = 0,010706 et des estimations de survie à 12 et 18 mois respectivement à 62,51 % et 54,64 % dans le groupe traitement et de 44,60 % et 35,04 % dans le groupe comparateur,

- survie sans progression (SSP) avec une médiane de survie sans progression de 12,1 mois (IC95% [6,8 ; 18,3]) dans le groupe traitement et de 3,3 mois (IC95% [2,5 ; 5,6]) dans le groupe comparateur ; (HR = 0,37 ; IC95% [0,25 ; 0,55] ; $p < 0,000001$),
- taux de réponse complète avec une différence de 28,30% (IC95% [16,30 ; 40,29] ; $p < 0,0001$) entre les deux groupes (50,3% (n = 92/183) dans le groupe traitement versus 22% (n = 20/91) dans le groupe comparateur),

et malgré :

- le caractère exploratoire des données de qualité de vie,
- des limites des comparaisons indirectes réalisées ne permettant pas de tirer de conclusion quant à la place du glofitamab chez les patients éligibles aux médicaments à base de CAR-T,
- un profil de tolérance marqué notamment par le syndrome de relargage des cytokines,

la Commission considère que COLUMVI (glofitamab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'association rituximab, gemcitabine et oxaliplatine.

Population cible

La population cible est estimée au maximum à 2030 patients par an.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Etude STARGLO	11
3.2.2 Données issues des comparaisons indirects	18
3.3 Profil de tolérance	19
3.3.1 Données issues de l'étude STARGLO	19
3.3.2 Données issues du RCP	21
3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	22
3.3.4 Données issues des PSUR (Périodic Safety Update Reports)	22
3.4 Modification du parcours de soins	22
3.5 Programme d'études	23
4. Discussion	24
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	26
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	26
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	26
5.3 Service Médical Rendu	26
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	27
5.5 Population cible	27
5.6 Demande de données	30
5.7 Autres recommandations de la Commission	30

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription dans une extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B non spécifié (LDGCB NOS) réfractaire ou en rechute, non éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCSH) ».
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)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ROCHE SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 07/07/2023 Date des rectificatifs et teneur : – Décision CE du 10/04/2025 : relative à l'extension de l'indication de l'AMM initiale dans l'indication : « Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B non spécifié (LDGCB NOS) réfractaire ou en rechute, non éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCSH) », sur la base des résultats de l'étude de phase III STARGLO – Mise à jour des rubriques 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP, – Décision CE du 08/05/2025 : relative à la soumission du rapport actualisé de l'étude de phase Ib/II NP30179 (suivi à 2 ans), ainsi que le renouvellement de l'AMM conditionnelle et sa conversion en AMM sans obligation spécifique. Dans la mesure où les deux obligations spécifiques liées à l'AMM conditionnelle ont été remplies (dépôt du rapport de l'étude STARGLO et du rapport actualisé de l'étude NP30179), cette décision CE autorise la conversion de l'AMM conditionnelle de COLUMVI (glofitamab) en "AMM pleine et entière". Mise à jour de la rubrique 5.1 du RCP. Spécificités : PGR Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • 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 • Médicament orphelin (15/10/2021) : EU/3/21/2497, statut retiré en mars 2025 à la demande du laboratoire • Accès précoce post-AMM (décision HAS du 13/07/2023, renouvelé le 11/07/2024 et le 24/07/2025 dans l'indication : « en monothérapie 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, inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T. »
Posologie dans l'indication évaluée	Tous les patients de l'étude NP30179 et de l'étude GO41944 (STARGLO) ont reçu une dose unique de 1 000 mg d'obinutuzumab en prétraitement au Jour 1 du Cycle 1 (7 jours avant le début du traitement par Columvi) afin de diminuer le nombre de cellules B circulantes et lymphoïdes (voir RCP). L'administration de Columvi commence par un schéma d'escalade de dose (destiné à réduire le risque de SRC) jusqu'à atteindre la dose recommandée de 30 mg. 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. Columvi est administré en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine aux Cycles 1 à 8 et en monothérapie aux Cycles 9 à 12. Chaque cycle dure 21 jours. 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	COLUMVI (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 cytolytiques conduisant à la lyse des cellules B exprimant le CD20.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, la spécialité COLUMVI (glofitamab) : – est en cours de prise en charge au Royaume-Uni et en Belgique ; – est prise en charge en Allemagne et en Italie dans l'indication de l'AMM ; – n'est pas en cours de prise en charge en Espagne et aux Pays-Bas (absence de demande de prise en charge) ; – est en cours de prise en charge aux Etats-Unis.
Autres indications de l'AMM	COLUMVI (glofitamab) est également indiqué dans l'indication « Columvi en monothérapie est indiqué 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 ».
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué COLUMVI (glofitamab) dans l'indication suivante « Columvi en monothérapie est indiqué 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 » et lui a octroyé un SMR Important et un ASMR V (Avis du 20/12/2023) 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 et en échec ou inéligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T. Et un avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques de l'AMM.

- Calendrier d'évaluation :
 - Date d'examen : 10 septembre 2025.
 - Date d'adoption : 24 septembre 2025.
- Contributions de parties prenantes : Non
- Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies lymphoprolifératives définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes, le plus souvent issues de la lignée B (85 % des cas¹). On distingue des formes « agressives » et des formes « indolentes » de LNH qui sont caractérisées par des comportements cliniques et des modes évolutifs différents influençant l'approche thérapeutique. Les lymphomes agressifs (de haut grade de malignité) représentent 50 à 60 % des LNH².

Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) sont le type le plus courant de LNH agressifs (environ 60 %) et représentent environ 30 à 40 % de l'ensemble des LNH (tous types confondus)².

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les LDGCB sont une entité hétérogène. Ils peuvent être primitifs ou secondaires à un lymphome indolent à cellules B (LDGCB transformé). Par exemple, le lymphome folliculaire de type B, qui représente environ 80 % des formes indolentes de LNH, peut se transformer en lymphome agressif diffus à grandes cellules B (LDGCB) ; on parlera alors de lymphome folliculaire transformé (LFT). La présentation clinique est proche de celle d'un LDGCB auquel il est de ce fait assimilé. Le LDGCB est un lymphome agressif caractérisé par sa présentation symptomatique et d'installation rapide (en quelques semaines). Il requiert une prise en charge thérapeutique dès son diagnostic car en l'absence de traitement son pronostic est rapidement défavorable. En revanche, une prise en charge rapide permet une guérison dans de nombreux cas. Le Lymphome de Haut Grade à Cellules B (LHGCB), ou lymphome double ou triple hit, est caractérisé par une histologie similaire à celle des LDGCB, et présente des mutations spécifiques (réarrangements MYC et BCL2 et/ou BCL6)².

Épidémiologie

Le nombre de nouveaux cas de LDGCB a été estimé, en France en 2018³, à plus de 5 000 nouveaux cas, dont 55 % survenant chez l'homme. La prévalence est estimée à 4,3 patients pour 10 000 personnes⁴. L'âge médian au diagnostic est proche de 70 ans (69 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme). Deux tiers des malades ont 65 ans ou plus au moment de leur diagnostic. La médiane de survie est estimée à 11,8 mois chez les patients en rechute précoce (dans les 12 mois)⁵ 6 et à 7,1 mois chez les patients réfractaires primaires⁶.

¹ Guide ALD 30 « Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte », HAS et INCa, mars 2012

² Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-90

³ Santé publique France, Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1990 et 2018, Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, Partie 2 – Hémopathies malignes, juillet 2019

⁴ EMA, Orphan Maintenance Assessment Report, en date du 20/12/2022 (référence : EMA/OD/0000094879)

⁵ 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

⁶ 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

2.2 Prise en charge actuelle

Le choix du traitement repose sur une évaluation systématique des principaux critères pronostiques de la maladie. Le score IPI (International Prognostic Index) est utilisé comme index pronostique des LNH agressifs : il tient compte de l'âge du patient, de l'indice de performance ECOG, du taux de lactate déshydrogénase (LDH), du stade de la maladie et des atteintes extra-ganglionnaires.

D'après les recommandations de l'ESMO 2025 (European Society for Medical Oncology) et du NCCN 2025 (National Comprehensive Cancer Network)^{7,8}, les options thérapeutiques proposées pour le traitement du LDGCB sont la chimiothérapie, l'immunothérapie par anticorps monoclonaux et lymphocytes T autologues présentant un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (anti-CD19 CAR-T cells), la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (en principe utilisée au moment de la rechute après un traitement de rattrapage) :

→ **En 1ère ligne**, chez les patients éligibles, le traitement de choix repose sur l'association d'un anticorps anti-CD20 à des molécules de chimiothérapies comme le protocole R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone) ou le protocole R-ACVBP (rituximab, adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine et prednisone).

Chez les patients de moins de 80 ans avec un score IPI $\geq$ 2, le protocole R-polatuzumab vedotin–cyclophosphamide–doxorubicine–prednisone (R-Pola-CHP) peut être proposé (toutefois, le service médical rendu de POLIVY (polatuzumab vedotin) en association avec R-CHP, a été jugé insuffisant par la Commission pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et n'est donc pas disponible actuellement en France dans cette indication)⁹.

Chez les patients inéligibles ou de plus de 80 ans, des schémas d'immunochimiothérapies atténuées et/ou sans anthracyclines peuvent être proposées.

De la radiothérapie ciblée (involved-site radiotherapy) peut aussi être associée au cas par cas. Ces immunochimiothérapies sont administrées sous forme de cures répétées et permettent d'obtenir une guérison chez plus de la moitié des patients.

→ **En 2ème ligne**, le choix du traitement s'effectue en fonction du délai écoulé depuis la fin du traitement de 1ère ligne :

- pour les patients réfractaires ou en rechute $\leq$ 12 mois :
 - un traitement par CAR-T cells pour les patients éligibles (axicabtagene ciloleucel [YESCARTA], lisocabtagene maraleucel [BREYANZI]). En effet, ces CAR-T cells avaient montré une supériorité par rapport à une stratégie classique incluant la greffe de cellules souches notamment en termes de survie sans événement.
 - pour les patients non éligibles à un traitement à base de cellules CAR-T, la spécialité COLUMVI (glofitamab), en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine, constitue une alternative thérapeutique.
- pour les patients réfractaires ou en rechute $>$ 12 mois :
 - Si la greffe de cellules souches est envisagée, une chimiothérapie haute dose est entreprise, il convient de proposer dans un premier temps une chimiothérapie de « rattrapage » généralement à base de platine et/ou de gemcitabine (R-DHAP¹⁰, R-ICE¹¹ ou R-GDP¹²)

⁷ Eyre, T. A. et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2025

⁸ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2025. B-Cell Lymphomas

⁹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 7 décembre 2022 pour POLIVY (polatuzumab vedotine). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19882_POLIVY_PIC_EI_AvisDef_CT19882.pdf

¹⁰ R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytarabine et dexaméthasone)

¹¹ R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

¹² R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, platine)

suivie en cas de réponse (patient chimiosensible) d'une chimiothérapie haute dose (intensification)¹³ et d'une ACSH.

- Si la greffe de cellules souches n'est pas envisagée, la spécialité COLUMVI (glofitamab), en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine, est recommandée.
 - D'autres traitements peuvent être proposés notamment le : tafasitamab (MINJUVI) en association au lénalidomide, puis administré en monothérapie¹⁴, GemOx ± rituximab.
- ➔ A noter que le polatuzumab (POLIVY) dispose d'une AMM depuis janvier 2020 en association au rituximab et à la bendamustine dans le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire chez les patients non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Toutefois, son service médical rendu a été jugé insuffisant par la Commission¹⁵ pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et n'est donc pas disponible actuellement en France dans cette indication.
- ➔ **À partir de la 3^{ème} ligne**, chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse après chimiothérapie de rattrapage ou en rechute après le traitement de deuxième ligne (y compris avec un antécédent d'ACSH) :
- Chez les patients éligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T, notamment ceux ayant une espérance de vie compatible avec les délais de mise en route du traitement (entre l'aphérèse et l'injection¹⁶) : YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et KYMRIA (tisagenlecleucel) sont actuellement recommandés. Dans ses avis de réévaluation^{17,18}, la Commission a considéré que ces deux médicaments apportaient une réponse complémentaire et que le choix de l'un par rapport à l'autre devait être fait en fonction de l'état du patient, de la disponibilité des slots de production, de la réponse clinique attendue et du profil de tolérance. Il est à noter que la spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel (liso-cel)) a une AMM européenne en 3^{ème} ligne dans 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. Toutefois, à ce jour, cette spécialité n'est pas prise en charge en France dans cette indication, elle n'est donc pas considérée comme une alternative thérapeutique.
 - Chez les patients non éligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T, les anticorps bispécifiques ciblant le CD3 et le CD20 tels que l'epcoritamab (TEPKINLY) et le glofitamab (COLUMVI) en monothérapie ou en association à GemOx, doivent être privilégiés lorsqu'ils sont disponibles et que les patients sont naïfs de traitement par anticorps bispécifique (COLUMVI (glofitamab) et TEPKINLY (epcoritamab) ont été respectivement évaluées par la CT au titre du droit commun les 20 décembre 2023¹⁹ et 28 février 2024²⁰ et sont actuellement disponibles dans le cadre d'autorisations d'accès précoces depuis le 13 juillet 2023).

¹³ Le protocole le plus souvent utilisé est le protocole BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan).

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 30 mars 2022 pour MINJUVI (tafasitamab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/minjuvi_30032022_synthese_ct19553.pdf

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 10 juin 2020 pour POLIVY (polatuzumab vedotin). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18492_POLIVY_PIC_INS_AvisDef_CT18492.pdf

¹⁶ D'après les premières données en vie réelle, ce délai, d'environ 5 à 7 semaines pour les patients français, est similaires entre les deux médicaments et nécessite l'utilisation de traitements d'attente avant l'injection.

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 6 septembre 2023 relatif à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20263_YESCARTA_PIC_REEV_AvisDef_CT20263.pdf

¹⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 6 septembre 2023 relatif à KYMRIA (tisagenlecleucel). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3467532/fr/kymria-tisagenlecleucel-lymphome-diffus-a-grande-cellules-b-lgdcb

¹⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 20 décembre 2023 relatif à COLUMVI (glofitamab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20470_COLUMVI_PIC_INS_AvisDef_CT20470.pdf

²⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 20 décembre 2023 relatif à TEPKINLY (epcoritamab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20582_TEPKINLY_PIC_INS_AvisDef_CT20582.pdf

La spécialité MINJUVI (tafasitamab)¹⁴, en association avec le lénalidomide, puis en monothérapie, constitue une alternative thérapeutique chez des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en 3ème ligne et plus.

- Dans les autres cas, les options thérapeutiques sont limitées et constituent une prise en charge palliative avec notamment l'administration de protocoles d'immunochimiothérapie.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
CAR-T cells				
YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) Gilead Sciences	Yescarta est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires.	15 février 2023 (extension d'indication)	Important	ASMR III dans la prise en charge.
	Yescarta est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de LDGCB et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute (r/r), après au moins deux lignes de traitement systémique.	5 décembre 2018 (inscription) 6 septembre 2023 (réévaluation)	Important	ASMR III en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique.
BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) Bristol Myers Squibb	BREYANZI est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome B de haut grade (LBHG), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) réfractaire ou en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne.	20 septembre 2023 (Inscription)	Important	ASMR III dans la prise en charge.
KYMRIAH (tisagenlecleucel) Novartis Pharma	Kymriah est indiqué pour le traitement des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.	12 décembre 2018 (Inscription) 6 septembre 2023 (réévaluation)	Important	ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique.
Anticorps monoclonal anti-CD19				
MINJUVI (tafasitamab) Incyte Biosciences	MINJUVI est indiqué en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, qui ne sont pas éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).	30 mars 2022 (Inscription)	Important En 2ème ligne de traitement chez les patients non-éligibles à une ACSH. En 3ème ligne et plus seulement chez les patients non-éligibles à KYMRIAH et YESCARTA.	ASMR V par rapport à la prise en charge actuelle.

			Insuffisant pour le traitement en 3ème ligne et plus chez les patients éligibles à KYMRIA [®] et YESCARTA [®] .	
Anticorps monoclonal anti-CD20/ Anti-CD3 humanisé				
TEPKINLY (epcoritamab) Abbvie	TEPKINLY en monothérapie est indiqué dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique	28 février 2024 (Inscription)	Important en monothérapie dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique uniquement chez les patients adultes en échec ou inéligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T. Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM	ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

- **un protocole de chimiothérapie de rattrapage** à adapter à la situation et au profil du patient (R-DHAP, R-ICE, R-GDP, R-GemOx, R-mini-CYVE ou R-Holoxan-VP16) chez les patients non-candidats à une chimiothérapie haute dose ultérieure.

Il est à noter que la spécialité MINJUVI (tafasitamab) est indiquée en 3ème ligne dans la prise en charge du lymphome diffus à grandes cellules B uniquement chez les patients inéligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T et non chez les patients en échec à ceux-ci.

A titre indicatif, une AMM conditionnelle a été octroyée le 16/09/2022 à la spécialité ZYNLONTA (loncastuximab) dans l'indication suivante : « en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) et de lymphome à cellules B de haut grade (HGBL) récidivant ou réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique »²¹ sur la base d'un essai de phase II. Toutefois, cette spécialité n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation par la Commission et n'est à ce jour pas disponible en France.

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

La spécialité POLIVY (polatuzumab) a obtenu une AMM en janvier 2020 en association au rituximab et à la bendamustine pour le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire, chez les patients non-candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Lors de la demande d'inscription de cette spécialité, la Commission lui a octroyé un SMR insuffisant²² pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des données disponibles. POLIVY (polatuzumab) n'est donc pas retenue comme comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre de l'évaluation.

²¹ [Zynlonta | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

²² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 10 juin 2020 relatif à POLIVY (polatuzumab vedotin). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18492_POLIVY_PIC_INS_AvisDef_CT18492.pdf

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de COLUMVI (glofitamab) repose sur une étude de phase III (STARGLO) comparative, randomisée, en ouvert, multicentrique chez les patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grande cellule B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du glofitamab en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine par rapport au rituximab en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine.

Le laboratoire a également fourni une étude de comparaison indirecte ajustée (MAIC) non ancrée et une étude de comparaison indirecte utilisant les scores de propension (Propensity Score Analysis) ayant comparé le glofitamab en association à la gemcitabine et l'oxaliplatine (étude STARGLO) par rapport à l'axicabtagene ciloleucel (étude ALYCANTE), au lisocabtagene maraleucel (étude PILOT), au tafasitamab en association au lénalidomide (étude L-MIND), au polatuzumab vedotin en association à la bendamustine et rituximab (étude GO29365) et au glofitamab en monothérapie (étude NP30179).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude STARGLO

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III comparative, randomisée, ouverte, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité du glofitamab en association à la gemcitabine et à l'oxaliplatine par rapport au rituximab en association à la gemcitabine et à l'oxaliplatine chez des patients atteints d'un lymphome diffus à grande cellule B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, non éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCSH).

Le premier patient a été inclus dans l'étude le 23/02/2021 et le dernier inclus le 14 mars 2023.

La date de l'analyse principale était le 29/03/2023 et celle de l'analyse de suivi le 16/02/2024.

Les principaux critères d'inclusions étaient :

- patients âgés de ≥ 18 ans,
- score de performance ECOG de 0, 1 ou 2,
- diagnostic histologiquement confirmé de LDGCB NOS, réfractaire ou en rechute :
 - rechute : maladie ayant récidivé après une réponse d'une durée ≥ 6 mois après la fin de la précédente ligne de traitement,
 - réfractaire : maladie n'ayant pas répondu ou ayant progressé dans les 6 mois après la fin de la précédente ligne de traitement,
 - les patients ayant interrompu leur dernière ligne de traitement avant un temps suffisant pour analyser leur réponse étaient considérés comme réfractaires à la ligne de traitement précédente.
- patients ayant reçu au moins 1 ligne de traitement systémique :

- les patients pouvaient avoir reçu une greffe de cellules souches autologues hématopoïétiques (AGCSH) avant l'inclusion,
 - un médicament à base de cellules CAR-T avec une chimiothérapie d'attente étaient considérés comme une ligne de traitement,
 - les thérapies locales (i.e. radiothérapie) ne sont pas considérées comme une ligne de traitement.
- les patients ayant reçu une seule ligne de traitement antérieure ne devaient pas être candidats à un traitement par chimiothérapie à haute dose suivie d'une AGCSH. Cette inéligibilité était définie par :
 - une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$,
 - un débit de filtration glomérulaire ou de clairance de créatinémie $\leq 45\text{ml/min}$,
 - un score ECOG ≥ 2 ,
 - un âge ≥ 70 ans,
 - un refus de chimiothérapie à haute dose et/ou greffe par le patient,
 - une réponse insuffisante à la chimiothérapie intensive de conditionnement,
 - le choix de l'investigateur,
 - une espérance de vie ≥ 12 semaines selon l'investigateur,
 - une fonction rénale adéquate, définie comme une clairance estimée de la créatinine $\geq 30\text{ml/min}$.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- antécédent de traitement avec R-GemOx ou GemOx,
- antécédent de traitement avec le glofitamab ou un autre anticorps bispécifique ciblant CD20 et CD3,
- antécédent de greffe allogénique de CSH,
- éligibilité à un traitement à base de cellules CAR-T pour la France et l'Allemagne.

A noter qu'un refus d'AGCSH par le patient était considéré comme une inéligibilité.

Traitements reçus

Un total de 274 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir sur des cycles de 21 jours :

- groupe glofitamab-GemOx (n = 183) :
 - une dose de pré traitement par obinutuzumab (1 000 mg au 1er jour du Cycle 1),
 - une augmentation progressive de la dose du glofitamab durant le Cycle 1 (2,5 mg au jour 8, 10 mg au jours 15) puis 11 cycles supplémentaires de traitement avec le glofitamab à dose fixe (30 mg le 1er jour des cycles 2 à 12), à noter ainsi que lors des cycles 9 à 12 le glofitamab était administré en monothérapie,
 - une dose de gemcitabine ($1\,000\text{ mg/m}^2$) et d'oxaliplatine (100 mg/m^2) administrées au 2ème jour du Cycle 1 puis administrées le jour 1 ou 2 des cycles 2 à 8.
- groupe R-GemOx (n = 91) :
 - une dose de rituximab (375 mg/m^2) au 1er jour des 8 cycles de traitement,
 - une dose de gemcitabine (1000 mg/m^2) et d'oxaliplatine (100 mg/m^2) administrées au 2ème jour du Cycle 1 puis administrées le jour 1 ou 2 des cycles 2 à 8.

Il est à noter que tous les patients du groupe traitement de l'étude STARGLO ont reçu une dose unique de 1 000 mg d'obinutuzumab en prétraitement au Jour 1 du Cycle 1 (7 jours avant le début du traitement par glofitamab) afin de diminuer le nombre de cellules B circulantes et lymphoïdes et de réduire le risque de survenue d'un syndrome de relargage des cytokines (indication hors AMM).

Il est aussi à noter que le protocole R-GemOx est habituellement administré sur des cycles de 15 jours.

La randomisation était stratifiée selon les critères suivants :

- le nombre de lignes de traitement systémique antérieures (1 ou ≥ 2),
- le statut après la précédente ligne de traitement (réfractaire ou en rechute).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie globale (SG) évaluée par l'investigateur, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date du décès toutes causes confondues. L'analyse de la survie globale a été réalisée en intention de traiter (ITT).

Pour les patients toujours en vie à la date du cut-off de l'analyse, la date de censure considérée était la dernière date connue à laquelle le patient était toujours vivant. Les patients pour lesquels aucune information n'était disponible après l'inclusion (survie ou date de décès) étaient censurés à la date de la randomisation.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :

- la survie sans progression (SSP) évaluée par un Comité de Revue Indépendant (CRI) (définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la date d'une progression de la maladie, selon la classification de Lugano 2014²³, ou la date de décès toutes causes confondues),
- le taux de réponse complète (TRC) évalué par un CRI (défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète au cours du traitement selon la classification de Lugano)
- et la durée de réponse complète évaluée par un CRI (définie comme le délai entre la date d'obtention de la 1^{ère} réponse complète selon la classification de Lugano, et la date de progression de la maladie ou du décès toutes causes confondues).

Lors de l'évaluation de la SSP, les patients n'ayant pas d'évaluation initiale de la maladie, qui commencent un nouveau traitement anti- LDGCB, ou qui manquent plus de 2 d'évaluations de réponses consécutives, ou sont encore dans l'étude à la date d'extraction des données mais sans documentation préalable de progression ou de décès étaient censurés²⁴.

Les critères de jugement secondaire non hiérarchisés comprenaient notamment la SSP évaluée par l'investigateur, le taux de réponse complète évalué par l'investigateur ; le taux de réponse globale évaluée par le CRI et l'investigateur, la durée de réponse complète évaluée par l'investigateur... En

²³ Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-3068. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800.

²⁴ Règles de censures :

- Patients dont les données de la maladie sont manquantes à l'inclusion : ses données sont censurées à la date de randomisation.
- Début d'un nouveau traitement anti-LDGCB : si un patient commence un nouveau traitement pour le LDGCB après le traitement initial de l'étude, ses données seront censurées à la date de la dernière évaluation de la maladie avant le début du nouveau traitement.
- Patient en vie et sans progression documentée de la maladie : date de la dernière évaluation de la maladie
- Patient qui manque 2 ou plus d'évaluations de réponse consécutives : si un patient manque deux évaluations consécutives ou plus pour évaluer sa réponse au traitement, ses données seront censurées à la date de la dernière évaluation.

l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ces critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Au total 274 patients ont été inclus, dont 183 patients randomisés dans le groupe Glofit-GemOx et 91 patients dans le groupe R-GemOx (population ITT).

Parmi les 274 patients de la population ITT, 268 ont reçu le traitement (population de tolérance) : 88 dans le groupe R-GemOx et 180 dans le groupe Glofit-GemOx.

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement.

L'âge médian des patients était de 68 ans avec 62,8 % des patients âgés de ≥ 65 ans. Les patients étaient majoritairement des hommes (57,7 %).

La majorité des patients inclus étaient en bon état général : 43,3 % avaient un score ECOG de 0, 46,6 % un score ECOG de 1 et 10,1% un score ECOG de 2.

Les patients avaient reçu auparavant 1 traitement (62,8%) ou 2 traitements ou plus (37,2%).

La majorité des patients (66,8 %) présentait une maladie réfractaire à une thérapie antérieure, dont 55,8 % étaient réfractaires à la première ligne de traitement et, 60,6 % des patients étaient réfractaires à leur dernière ligne de traitement reçue.

Tous les patients avaient précédemment reçu une chimiothérapie (100%), essentiellement à base d'anthracycline et d'immunothérapie (R-CHOP en 1ère ligne). En outre, 24,4% des patients avaient reçu une chimiothérapie à base de sels de platine, 10,9% une thérapie ciblée, 8,0% des patients avaient déjà reçu un traitement à base de cellules CAR-T et 4,0% une autogreffe de cellules souches.

Au total 22 patients (8,0%) avaient été traités par un traitement à base de cellules CAR-T, 8 (8,8%) dans le groupe glofitamab et 14 (7,7%) dans le groupe comparateur et 11 patients (4,0%) avaient reçu une autogreffe de cellules souches (3 (3,3%) dans le groupe glofitamab et 8 (4,4%) dans le groupe comparateur).

Analyses statistiques

Une analyse intermédiaire était prévue lorsque 70% des décès prévus avaient été observés. Les trois critères de jugement secondaires clés étaient hiérarchisés afin de contrôler l'erreur de type I. Le risque alpha était recyclé intégralement de critère en critère. Le seuil de significativité statistique était défini à l'aide d'une fonction de dépense du risque alpha de Pocock afin de maintenir le risque global à 0,05. Cette analyse correspond au gel de données du 29/03/2023.

Une seconde analyse avec gestion du risque alpha était prévue si des résultats positifs n'étaient pas observés lors de la première analyse. Cette analyse était prévue une fois que 138 décès avaient été observés, environ 26 après la randomisation du dernier patient.

Si lors de la première analyse intermédiaire, des résultats positifs étaient observés, cette analyse devenait l'analyse principale.

Une analyse exploratoire supplémentaire était aussi prévue 11 mois environ après l'inclusion du dernier patient (analyse du 16/02/2024). Cette analyse supplémentaire ne ferait pas l'objet d'un ajustement du risque alpha si le bénéfice sur le critère principal de jugement avait été démontré lors de l'analyse intermédiaire.

Résultats sur le critère de jugement principal

A la date de l'analyse intermédiaire du 29/03/2023 (devenue l'analyse principale), 77 patients (55 dans le groupe traitement (30,1 %) et 22 dans le groupe comparateur (24,2 %)) avaient terminé le traitement et 40 patients (33 dans le groupe traitement (18,0%), 7 dans le groupe comparateur (7,7%)) étaient toujours en cours de traitement et 157 patients avaient arrêté le traitement (95 dans le groupe glofitamab (51,9 %) et 62 dans le groupe comparateur (68,1 %)).

Après un suivi médian de 12 mois dans le groupe traitement et de 9,6 mois dans le groupe comparateur, il y avait eu 61 décès (33,3 %) dans le groupe traitement et 40 (44,0 %) dans le groupe comparateur.

L'association glofitamab, gemcitabine et oxaliplatine a démontré sa supériorité sur la survie globale par rapport à l'association rituximab, gemcitabine et oxaliplatine avec un **HR = 0,59 IC95% [0,40 ; 0,89] ; p = 0,010706**.

La médiane de survie globale n'était pas atteinte dans le groupe traitement (IC95% [13,8 ; NA]) et a été de 9 mois (IC95% [7,3 ; 14,4]) dans le groupe comparateur.

A 12 et 18 mois, les pourcentages de survie étaient estimés respectivement à 62,51 % et 54,64 % dans le groupe traitement et de 44,60 % et 35,04 % dans le groupe comparateur.

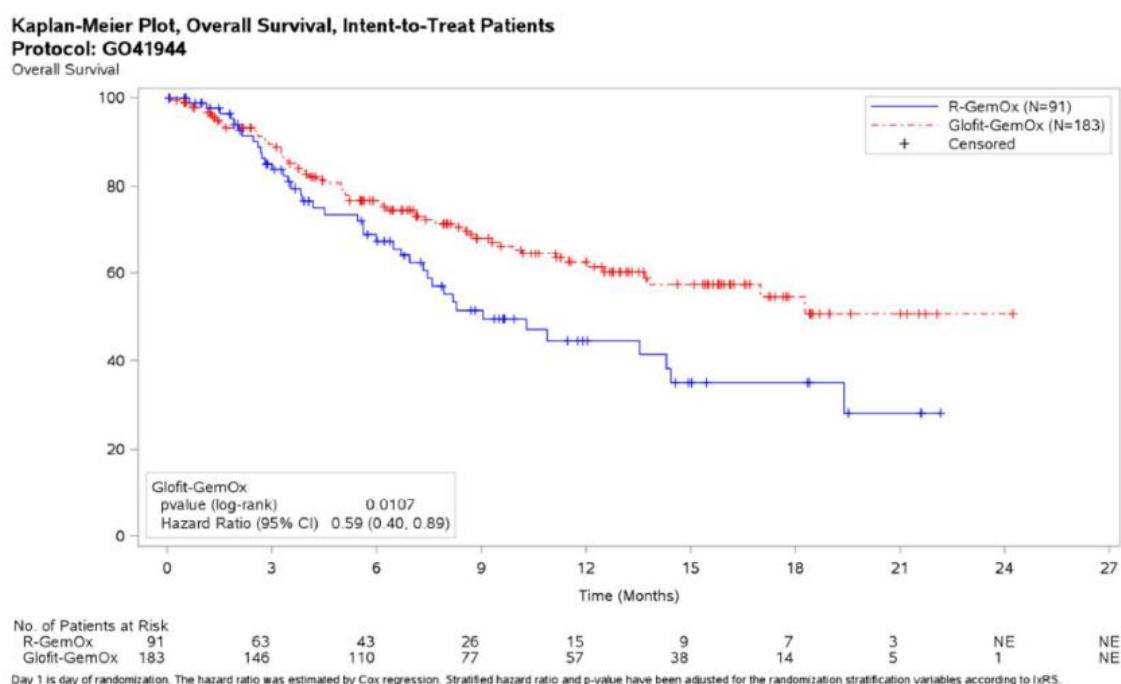


Figure 1 : Courbe de Kaplan Meier rapportant la durée de survie globale dans l'étude STARGLO (population ITT – analyse du 29/03/2023)

L'analyse du 16/02/2024 réalisée avec un recul supplémentaire d'environ 1 an étant exploratoire, elle a suggéré une médiane de survie globale de 25,5 mois (IC95% [18,3 ; NA]) dans le groupe traitement et de 12,9 mois (IC95% [7,9 ; 18,5]) dans le groupe comparateur.

A 12 et 18 mois, les pourcentages de survie globale étaient estimés respectivement à 62,88% et 57,63% dans le groupe traitement et 52,48% et 39,68% dans le groupe comparateur.

Kaplan-Meier Plot, Overall Survival, Intent-to-Treat Patients

Protocol: GO41944

Overall Survival

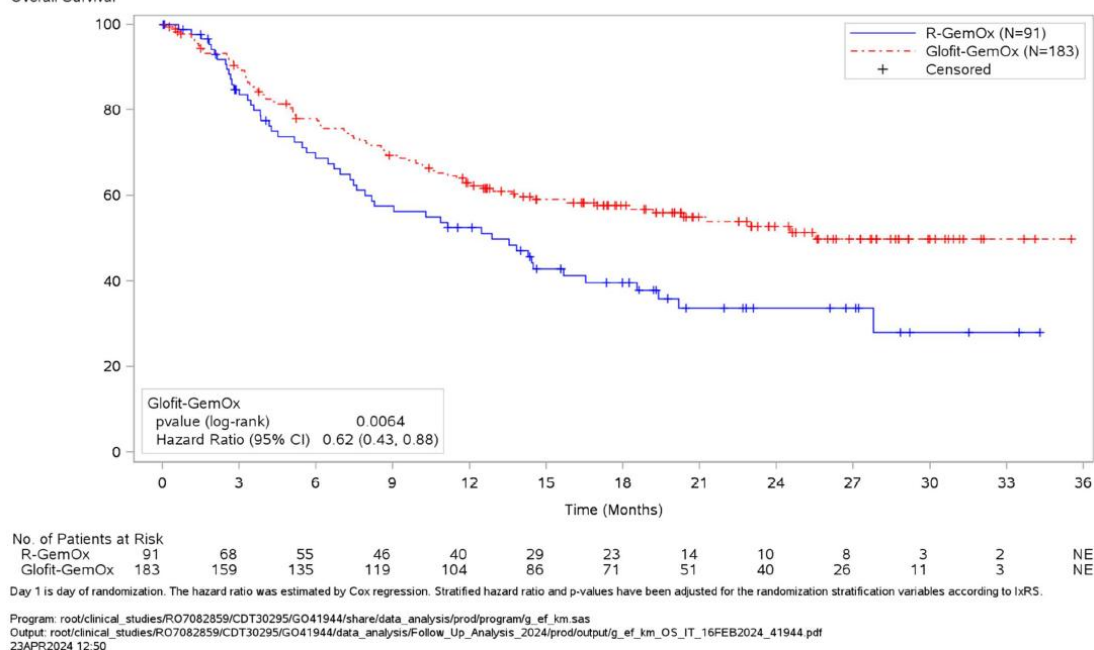


Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier rapportant la durée de survie globale dans l'étude STARGLO (population ITT – analyse du 16/02/2024)

Résultats sur les critères de jugement secondaire

Survie sans progression évaluée par un CRI (population ITT)

A la date de l'analyse intermédiaire du 29/03/2023 (après un suivi médian respectivement de 9,0 mois et de 6,1 mois dans les groupes traitements et comparateur), un total de 112 évènements de progression avait été observé : 68 (37,2%) dans le groupe glofitamab et 44 (48,4%) dans le groupe comparateur.

La médiane de survie sans progression a été de 12,1 mois (IC95% [6,8 ; 18,3]) dans le groupe glofitamab versus 3,3 mois (IC95% [2,5 ; 5,6]) dans le groupe comparateur (HR = 0,37 ; IC95% [0,25 ; 0,55] ; $p < 0,000001$).

Les pourcentages de SSP à 6, 12 et 18 mois étaient respectivement de 63,63%, 50,99% et de 37,04% dans le groupe traitement et de 35,17%, 19,75% et non atteint dans le groupe comparateur.

Kaplan-Meier Plot, IRC Assessed PFS Censored Before NALT, Intent-to-Treat Patients Protocol: GO41944

Earliest Contributing Event to Progression Free Survival by IRC - Censored Before NALT

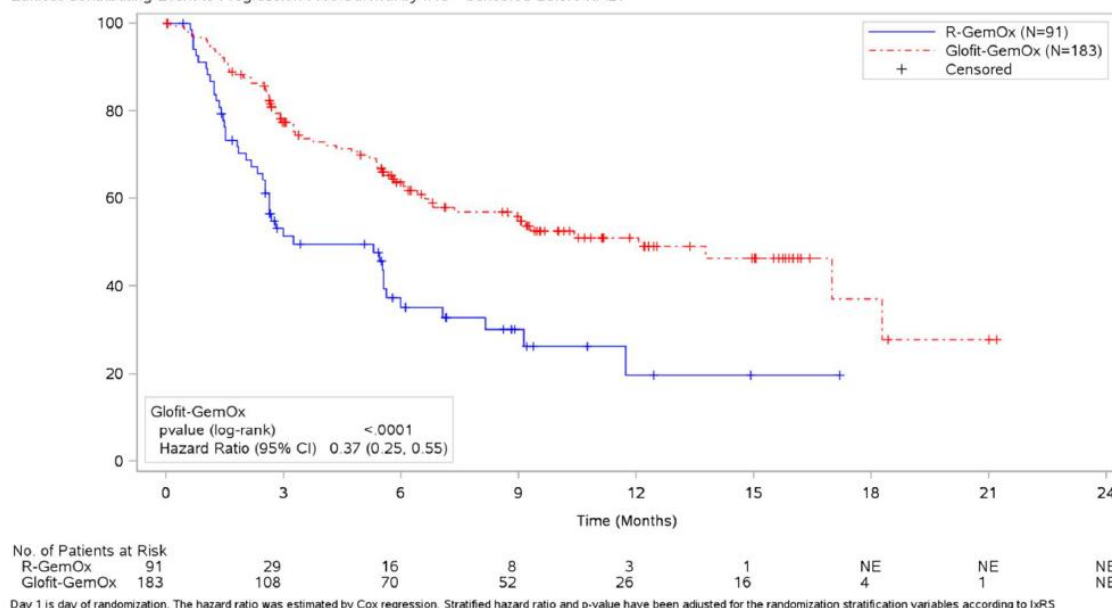


Figure 3 : Courbe de Kaplan Meier rapportant la durée de survie sans progression évaluée par le CRI dans l'étude STARGLO (population ITT - 29/03/2023)

L'analyse du 16/02/2024 réalisée avec un recul supplémentaire d'environ 1 an étant exploratoire, elle a suggéré une médiane de survie sans progression dans le groupe traitement a été de 13,8 mois (IC95% [8,7 ; 20,5]) et de 3,6 mois (IC95% [2,5 ; 7,1]) dans le groupe comparateur.

A 12 et 18 mois, les pourcentages de survie sans progression étaient estimés, respectivement, à 51,71% et 45,39% dans le groupe traitement et à 25,24% et 22,09% dans le groupe comparateur.

Taux de réponse complète évalué par un CRI (population ITT)

A la date d'extraction du 29/03/2023, le taux de réponse complète évalué par le CRI a été de 50,3% (n = 92/183) dans le groupe traitement versus 22% (n = 20/91) dans le groupe comparateur, soit une différence de 28,30% (IC95% [16,30 ; 40,29] ; p < 0,0001).

A la date d'extraction du 16/02/2024 (analyse exploratoire), les résultats de cette analyse de suivi suggèrent des résultats semblables à l'analyse précédente : 58,5% (n = 107/183) dans le groupe traitement et de 25,3% (n = 23/91) dans le groupe comparateur

Durée de la réponse complète évaluée par le CRI (population ITT)

A la date d'extraction du 29/03/2023, chez les 92 patients du groupe traitement qui avaient obtenu une réponse complète (50,3%), la médiane de durée de réponse a été de 14,4 mois (IC95% [14,4 ; NA]). Dans le groupe comparateur, chez les 20 patients qui avaient obtenu une réponse complète (22,0%), la médiane de durée de réponse était non atteinte (IC95% [6,4 ; NA]).

Aucune différence statistiquement significative n'était observée entre les groupes (HR = 0,59 ; IC95% [0,19 ; 1,83] ; p = 0,35).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude STARGLO dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires : EORTC QLQ-C30 et FACT-Lym LymS. Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Données issues des comparaisons indirectes

Le laboratoire a également fourni une étude de comparaison indirecte ajustée (MAIC) non ancrée et une étude de comparaison indirecte utilisant les scores de propension (Propensity Score Analysis) ayant comparé le glofitamab en association à la gemcitabine et l'oxaliplatine (étude STARGLO) par rapport à l'acicabtagene ciloleucel (étude ALYCANTE), au lisocabtagene maraleucel (étude PILOT), au tafasitamab en association au lénalidomide (étude L-MIND), au polatuzumab vedotin en association à la bendamustine et rituximab (étude GO29365) et au glofitamab en monothérapie (étude NP30179).

Dans ces comparaisons indirectes les données sont issues :

- de données individuelles pour les patients traités par :
 - glofitamab (COLUMVI) en association à la gemcitabine et à l'oxaliplatine dans l'étude STARGLO et en monothérapie dans l'étude NP30179,
 - polatuzumab vedotin (POLIVY) en association à la bendamustine et au rituximab dans l'étude GO29365.
- de données agrégées publiées pour les patients traités par :
 - axicabtagene ciloleucel (YESCARTA) dans l'étude ALYCANTE,
 - lisocabtagene maraleucel (BREYANZI) dans l'étude PILOT,
 - tafasitamab (MINJUVI) en association au lénalidomide dans l'étude L-MIND,

Ces comparaisons comportent plusieurs limites identifiées, limitant les démonstrations notamment :

- un potentiel biais de sélection : les essais des comparateurs étaient des essais mono-bras, analysés parfois non en ITT,
- la gestion des données manquantes (via des imputations simples pour les MAICs ou multiples pour les IPTW (inverse probability of treatment weighting)) est peu détaillée : sans élément permettant de connaître les variables concernées ni leur volume, et l'impact des hypothèses de mécanisme ayant généré ces données manquantes supposées complètement au hasard (pour l'imputation simple) ou simplement au hasard (pour l'imputation multiple).
- un potentiel biais de confusion résiduel : les comparaisons aux CAR-T cells (acicabtagene ciloleucel et lisocabtagene maraleucel) n'ont de plus pas pris en compte des facteurs considérés comme importants (LDH, statut ECOG pour le premier et le stade Ann Arbor pour le second),
- les distributions des poids mettent en évidence des poids extrêmes suggérant la possibilité (non évaluée) d'une violation du support commun (versus les 3 comparateurs agrégés),
- les analyses de sensibilité sur données individuelles avec appariement ne permettent pas d'obtenir des groupes échangeables, les différences moyennes standardisées restant supérieures à 0,10, voire 0,20, sur plusieurs facteurs pronostiques.

Par conséquent, les résultats de ces comparaisons indirectes ne seront pas détaillés dans cet avis.

A noter qu'aucun bénéfice clinique du glofitamab sur la survie globale et la survie sans progression n'a été mis en évidence par rapport aux autres médicaments retenus.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude STARGLO

Au total, 268 patients ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude et ont été inclus dans l'analyse de tolérance : 180 dans la cohorte glofitamab en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine et 88 dans la cohorte rituximab en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine.

A noter que 8 patients du groupe traitement avaient arrêté l'étude avant d'avoir reçu le glofitamab, mais avaient reçu le pré-traitement par l'obinutuzumab.

Tous les résultats de tolérance sont détaillés à la date d'extraction de l'analyse de suivi (16/02/2024).

Les patients du groupe traitement ont reçu une médiane de 11 cycles de glofitamab, de 8 cycles de gemcitabine et de 8 cycles de d'oxaliplatine et 44,2% ont reçu l'ensemble des 12 cycles de traitement prévus.

Au total, 100 % des patients du groupe traitement et 95,5 % des patients du groupe comparateur au moins un événement indésirable (EI) au cours de l'étude.

→ Événements indésirables toutes causes

L'EI toutes causes le plus fréquent était le syndrome de relargage de cytokines (SRC), retrouvé chez 42,2% des patients du groupe traitement (aucun dans le groupe comparateur), selon la classification de l'ASTCT 2019²⁵.

Les autres EI fréquents (> 20% des patients) rapportés dans les deux groupes de traitement étaient d'ordre :

- gastro-intestinal dont des nausées (39,4% dans le groupe traitement et 39,8% des patients dans le groupe comparateur), des diarrhées (34,4% et 27,3%) et des vomissements (22,8% et 21,6%),
- hématologique avec des anémies (40,6% et 21,6%), des diminutions du nombre de plaquettes (36,7% et 30,7%), des diminutions de la numération des neutrophiles (28,3% et 20,5%), de lymphocytes (20,6% et 13,6%) et des leucocytes (20,6% et 13,6%).

Enfin, des élévations des ASAT (32,8% et 19,3%), ou des ALAT (31,7% et 21,6%), une diminution de l'appétit (27,8% et 27,3% vs) ainsi que de la fièvre (21,7% et 21,6%) et de la fatigue (21,7% et 21,6%) étaient aussi fréquemment retrouvés dans les deux groupes de traitement.

→ Événements indésirables toutes causes de grade ≥ 3

Au total, 77,8% des patients du groupe traitement et 40,9% du groupe comparateur avaient rapporté un EI de grade ≥ 3. Il s'agissait principalement d'affections hématologiques et du système lymphatique, dont des anémies (16,1% et 9,1%), des neutropénies (13,9% et 6,8%), des thrombopénies (10,6% et 6,8%), et des diminutions de la numération des neutrophiles (21,1% et 11,4%), des plaquettes (17,2% et 10,2%) et des lymphocytes (10,0% et 2,3%).

A noter que 4 patients (2,2%) dans le groupe traitement ont présenté un syndrome de relargage des cytokines de grade 3-4.

²⁵ Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-638. doi:10.1016/j.bbmt.2018.12.758.

→ Événements indésirables graves

Des événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 54,4% des patients du groupe traitement et 17,0% du groupe contrôle.

Les EIG les plus fréquents étaient les suivants : syndrome de relargage de cytokines, survenu chez 19,4% des patients du groupe traitement et aucun patient du groupe comparateur, puis pneumonies (6,7% et 4,5%) et infections dues au COVID-19 (5,0% et 2,3%). Aucun autre type d'EIG n'était survenu chez > 5% des patients.

Concernant les EIG jugés spécifiquement liés au glofitamab ou au rituximab, les seuls rapportés chez ≥ 3 patients étaient des SRC (35 patients [19,4%] du groupe traitement et aucun patient du groupe comparateur), pneumonies (respectivement 4,4% et 2,3%), thrombopénies (2,8% des patients du groupe traitement), neutropénies fébriles (1,7% et 1,1%) et fièvre (2,2% des patients du groupe traitement).

→ Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Au total, 48 patients (26,7%) du groupe traitement et 11 patients (12,5%) du groupe comparateur ont dû arrêter leur traitement suite à un EI.

Il s'agissait en partie d'événements liés au COVID-19 chez respectivement 20 (11,1%) et 5 (5,7%) patients des groupes traitement et comparateur pouvant s'expliquer notamment par la modification du protocole exigeant l'arrêt prématuré du traitement pour les patients qui avaient développé une infection au COVID-19 pendant l'étude.

Des neuropathies périphériques sensitives et des neutropénies chez 4 (2,2%) et 3 (1,7%) patients du groupe traitement et aucun dans le groupe comparateur.

Un patient du groupe traitement a dû arrêter le traitement suite à un SRC.

→ Événements indésirables ayant entraîné le décès

Au total 79 patients (43,9%) du groupe traitement et 51 (58,0%) patients du groupe comparateur étaient décédés dans la population de tolérance. Parmi ces décès, la cause la plus fréquente était la progression de la maladie (55,7% des cas dans le groupe traitement et 72,5% dans le groupe comparateur). Dans le groupe traitement, le décès était survenu dans les 30 jours suivant la dernière dose de glofitamab pour 14 patients (17,9%) et à plus de 30 jours après la dernière dose de glofitamab pour 64 patients (82,1%).

Un EI a conduit au décès chez respectivement 15 (8,3%) et 4 (4,5%) patients du groupe traitement et comparateur. Parmi eux, 1 patient (1,1%) est décédé suite à un EI jugé lié au rituximab et 5 (2,8%) jugés liés au glofitamab. Les causes de ces 5 décès jugés liés au glofitamab étaient : des pneumopathies (2 décès), un syndrome de défaillance multiviscérale (1 décès), une hémorragie cérébrale (1 décès), et un syndrome de détresse respiratoire aiguë (1 décès).

L'étude STARGLO a été réalisée dans un contexte de la pandémie de COVID-19. Au total 7 décès (8,9%) liés au COVID-19 sont survenus dans le groupe traitement et 3 (5,9%) dans le groupe comparateur, et 3 EI (1,7%) associés au COVID-19 ont conduit au décès (tous dans le groupe traitement).

3.3.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) ont été la thrombopénie, le syndrome de relargage des cytokines, la neutropénie, l'anémie, les nausées, la neuropathie périphérique, la diarrhée, l'aspartate aminotransférase augmentée, l'alanine aminotransférase augmentée, le rash, la lymphopénie, la fièvre et les vomissements.

Les effets indésirables graves les plus fréquents rapportés chez $\geq 2\%$ des patients ont été le syndrome de relargage des cytokines (20,3 %), la fièvre (6,4 %), la pneumonie (5,8 %), la COVID-19 (5,8 %), la thrombopénie (4,7 %), l'infection des voies respiratoires (3,5 %), le sepsis (2,3 %), la neutropénie fébrile (2,3 %) et la diarrhée (2,3 %).

Columvi a été arrêté définitivement en raison d'un effet indésirable chez 20,9 % des patients.

Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt définitif de Columvi ont été la COVID-19 (11,6 %), le sepsis (1,2 %) et la pneumopathie inflammatoire (1,2 %).

Des EI d'intérêt particulier sont décrits dans le RCP, notamment :

Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires

Des cas d'ICANS, y compris de grade 3 et au-delà, ont été signalés lors d'essais cliniques et depuis la commercialisation. Les manifestations cliniques les plus fréquentes de l'ICANS étaient les suivantes : confusion, diminution du niveau de conscience, désorientation, crises convulsives, aphasie et dysgraphie. Sur la base des données disponibles, l'apparition d'une toxicité neurologique était concomitante à la survenue d'un SRC dans la plupart des cas.

Le délai d'apparition observé de la majorité des ICANS était de 1 à 7 jours, avec une médiane de 2 jours après la dose la plus récente. Seuls quelques événements ont été signalés plus d'un mois après le début du traitement par Columvi.

Infections graves

Des infections graves ont été rapportées chez 15,9 % des patients ayant reçu Columvi en monothérapie. Les infections graves les plus fréquentes rapportées chez $\geq 2\%$ des patients étaient les suivantes : sepsis (4,1 %), COVID-19 (3,4 %) et pneumonie COVID-19 (2,8 %). Des décès liés à une infection ont été rapportés chez 4,8 % des patients (dus à : sepsis, pneumonie COVID-19 et COVID-19). Quatre patients (2,8 %) ont présenté des infections graves de manière simultanée avec une neutropénie de Grade 3 ou 4.

Des infections graves ont été rapportées chez 22,7 % des patients ayant reçu Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine. Les infections graves les plus fréquentes rapportées chez $\geq 2\%$ des patients étaient les suivantes : pneumonie (5,8 %), COVID-19 (4,7 %) et infections des voies respiratoires inférieures (2,9 %). Des décès liés à une infection ont été rapportés chez 3,5 % des patients (dus à : COVID-19, pneumonie, infection des voies respiratoires et choc septique). Un patient (0,6 %) a présenté une infection grave (pneumonie) de manière simultanée avec une neutropénie de Grade 3.

Infections opportunistes

Des événements à cytomégalovirus (CMV) ont été rapportés chez 10 patients (5,8 %) ayant reçu Columvi en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine, 1 patient (0,6 %) ayant présenté une virémie à CMV de Grade 3. Une candidose buccale a été rapportée chez 3 patients (1,7 %), tous ayant présenté des événements de Grade 1 à 2. Une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (Grade 3) a été rapportée chez 1 patient (0,6 %), le même patient présentant une virémie à CMV de Grade 3. Une méningite à *Borrelia* (Grade 2) a été rapportée chez 1 patient (0,6 %).

Neutropénie

Des cas de neutropénie (incluant une diminution du nombre de neutrophiles) ont été rapportés chez 40% des patients et des cas de neutropénie sévère (Grade 3 ou 4) chez 29% des patients ayant reçu Columvi en monothérapie. Le délai médian d'apparition de la première neutropénie était de 29 jours (intervalle : 1 à 203 jours). Une neutropénie prolongée (durant plus de 30 jours) est survenue chez 11,7 % des patients. La majorité des patients présentant une neutropénie (79,3 %) étaient traités par G-CSF. Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 3,4 % des patients.

3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de COLUMVI (glofitamab) (version 3.1, 16/09/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Syndrome de relargage des cytokines (SRC) Poussée tumorale Infections graves Syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS)
Risques importants potentiels	NA
Informations manquantes	Tolérance au long cours Tolérance chez les patients précédemment traités par CAR-T

Depuis la dernière évaluation par la Commission de la transparence¹⁹, les ICANS ont été ajoutés au tableau des risques surveillés via le PGR.

3.3.4 Données issues des PSUR (Périodic Safety Update Reports)

Depuis la dernière évaluation par la Commission de la transparence¹⁹, trois rapports périodiques de tolérance (PSUR) ont été publiés (24 mars 2023 au 23 septembre 2024).

Pendant cette période :

- Les signaux ouverts et clos sans actions ont été :
 - Encéphalite,
 - Leucoencéphalopathie multifocale progressive,
 - Lymphohistiocytose hémotophagocytaire,
 - Réactions liées à la perfusion,
- Les signaux ouverts et clos avec actions sont :
 - ICANS : ajout dans le RCP, ajout dans le PGR comme risque important identifié et inclusion de ce risque dans la carte destinée aux patients,
 - Infections à CMV : proposition d'ajout dans le Core Data Sheet.

3.4 Modification du parcours de soins

COLUMVI (glofitamab) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi ou le parcours de soin.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
BiCAR (NCT04703686)	Étude académique de phase II non comparative évaluant l'activité antitumorale du glofitamab et sa tolérance chez les patients ayant un LDGCB en rechute ou réfractaire après un traitement à base de cellules CAR-T Comparaison indirecte à un bras contrôle synthétique issu du registre DESCAR-T et de l'étude ALYCANTE afin de comparer la survie globale des patients en rechute ou réfractaires traités par glofitamab après un traitement à base de cellules CAR-T versus patients non traités par un anticorps bispécifique-monoclonal et ayant progressé après un traitement à base de cellules CAR-T	Analyse finale : Q2 2026
GO45434 (NCT06806033)	Étude de phase II, évaluant l'optimisation du syndrome de relargage des cytokines (SRC) lors de l'administration du glofitamab en association avec la gemcitabine plus l'oxaliplatine (GemOx) chez les patients atteints d'un LDGCB R/R	Analyse finale : Q2 2029
MO45509 (NCT06682130)	Étude de phase II, en ouvert et multicentrique, évaluant l'efficacité (TRO et TRC) d'un conditionnement par glofitamab en vue de recevoir une ACSH chez les patients atteints de LDGCB R/R Objectifs secondaires : tolérance, SG, SSP, TRG, TRC	Analyse finale : Q4 2029

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
1L LDGCB chez patients jeunes et à risque élevé		
MO43090 (NCT04914741)	Étude de phase II, randomisée, bras parallèles, en ouvert et multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance de glofitamab en association avec R-CHOP ou Pola-RCHP	Analyse finale Q3 2025

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
LGCB R/R		
MO43872 (PORTAL) (NCT06071871)	Étude de phase II, en ouvert, unicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance du glofitamab en association avec polatuzumab vedotin et obituzumab avant et après traitement par CAR-T chez les patients atteints de LGCB R/R	Analyse finale : Q3 2028
ML44666 (NCT06213311)	Étude de phase II, en ouvert, évaluant l'efficacité (TRC) et la tolérance du glofitamab en association avec Axicabagene Ciloleucel chez les patients atteints de LDGCB R/R Objectifs secondaires : SG, SSP, TRG	Analyse finale Q1 2027
LGCB R/R 3L+		
NP30179 (NCT03075696)	Étude de phase I/II, multicentrique, non randomisée, en ouvert, en bras unique, multi-cohortes, en ouvert, multicentrique évaluant la tolérance, la pharmacocinétique, la dose maximale tolérée, et l'efficacité du glofitamab chez des patients atteints d'un LDGCB R/R après au moins 2 lignes de traitement systémique	Analyse finale : Q2 2027
LDGCB 1L (patients avec de l'ADN circulant et un haut risque)		
GO43075 (NCT04980222)	Étude de phase II, évaluant le TRC et la tolérance du glofitamab en association avec R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et	Analyse finale : Q2 2025

	prednisolone) dans l'ADN tumoral circulant (ct) de patients à haut risque atteints de LDGCB non traité précédemment Objectifs secondaires : TRG, SSP, SG, tolérance et efficacité	
LDGCB 1L		
GO44145 (SKYGLO) (NCT06047080)	Étude de phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique, évaluant la survie sans progression et la tolérance du glofitamab en association avec Pola-R-CHP (polatuzumab vedotin + rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisolone) en comparaison à Pola-R-CHP chez des patients atteints de LDGCB non précédemment traités Objectifs secondaires : SSP par INV, SSP chez IPI 3-5 par CRI, SSEff, TRC, TRG, SG, DRG, DRC, SSM, tolérance	Analyse finale : Q2 2029
MO43095 (GRAIL) (NCT06050694)	Étude de phase II, non randomisée, mono-bras, en ouvert et multicentrique, évaluant l'efficacité du glofitamab dans une approche adaptée à la réponse intermédiaire basée sur le FDG PET et ctDNA chez les patients atteints de LDGCB, non traités précédemment	Analyse finale : Q4 2027
ML43348 (NCT05800366)	Étude de phase II, multicentrique, mono-bras, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance du glofitamab en association avec polatuzumab et R-CHP chez les patients atteints de LDGCB, non traités précédemment	Analyse finale Q3 2029
1L LDCB agressif, inéligibles à R-CHOP		
ML44400 (NCT05798156)	Etude de phase II, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une dose réduite de rituximab en association avec glofitamab et polatuzumab vedotin chez les patients de plus 60 ans inéligibles à une dose pleine de rituximab	Analyse finale Q3 2028
LNH à cellules B matures agressif exprimant le CD20 (lymphome de Burkitt (LB), leucémie aiguë biphénotypique (BAL), leucémie à cellules B matures FAB L3, lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et le lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB) - R/R [patients pédiatriques et jeunes adultes]		
CO43810 (iMATRIX GLO) (NCT05533775)	Étude de phase I/II, évaluant l'efficacité (TRC), la tolérance et la pharmacocinétique du glofitamab en association avec des molécules de chimiothérapies comme le protocole R-ICE	Analyse finale : Q1 2028

➔ Études en vie réelle

Etude ML45961 (GloREL) "Glofitamab in 3L+ large B-cell lymphoma: a French real-world study" : Etude observationnelle rétrospective évaluant l'efficacité et la tolérance de Glofitamab en monothérapie en 3ème ligne et plus chez les patients inclus dans l'accès précoce post AMM. Les résultats de l'analyse principale sont attendus 1^{er} trimestre 2026.

4. Discussion

La demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de COLUMVI (glofitamab) dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B non spécifié (LDGCB NOS) réfractaire ou en rechute, non éligibles à une autogreffe de cellules souches (ACST) repose principalement sur les résultats de l'étude de phase III STARGLO.

Le laboratoire a également fourni une étude de comparaison indirecte ajustée (MAIC) non ancrée et une étude de comparaison indirecte utilisant les scores de propension (Propensity Score Analysis), pour lesquelles aucune conclusion ne peut être tirée des résultats, compte-tenu de limites méthodologiques majeures identifiées.

Au total, COLUMVI (glofitamab) en association à la gemcitabine et à l'oxaliplatine a démontré sa supériorité par rapport au rituximab en association avec la gemcitabine et à l'oxaliplatine dans une étude de phase III (STARGLO) randomisée (2 : 1), en ouvert, multicentrique réalisée chez 274 patients

atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute, non éligibles à une autogreffe de cellules souches (ACST), en termes de :

- survie globale (critère de jugement principale) : lors de l'analyse du 29/03/2023, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe traitement (IC95% [13,8 ; NA]) et a été de 9 mois (IC95% [7,3 ; 14,4]) dans le groupe comparateur ; HR = 0,59 IC95% [0,40 ; 0,89] ; $p = 0,010706 < \text{au seuil prédéfinie}$). A 12 et 18 mois, les pourcentages de survie étaient estimés respectivement à 62,51 % et 54,64 % dans le groupe traitement et de 44,60 % et 35,04 % dans le groupe comparateur.
- survie sans progression (SSP) : : lors de l'analyse du 29/03/2023, la médiane de survie sans progression a été de 12,1 mois (IC95% [6,8 ; 18,3]) dans le groupe traitement et a été de 3,3 mois (IC95% [2,5 ; 5,6]) dans le groupe comparateur ; (HR = 0,37 ; IC95% [0,25 ; 0,55] ; $p < 0,000001$). Les pourcentages de SSP à 6, 12 et 18 mois étaient respectivement de 63,63%, 50,99% et de 37,04% dans le groupe traitement et de 35,17%, 19,75% et non atteint dans le groupe comparateur.
- taux de réponse complète évalué par un CRI : lors de l'analyse du 29/03/2023, le taux de réponse complète a été de 50,3% ($n = 92/183$) dans le groupe traitement versus 22% ($n = 20/91$) dans le groupe comparateur, soit une différence de 28,30% (IC95% [16,30 ; 40,29] ; $p < 0,0001$).

Et malgré :

- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie compte tenu du statut exploratoire de ce critère,
- l'absence de comparaison directe de l'association de COLUMVI (glofitamab) avec la gemcitabine et l'oxaliplatine aux médicaments à base de CAR-T. Les comparaisons indirectes réalisées présentent de nombreuses limites et ne permettent pas de tirer de conclusion quant à la place du glofitamab dans la stratégie thérapeutique.
- le fait qu'aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la durée de réponse complète,
- le choix des règles de censure²⁴ pour la survie sans progression est questionnable du fait que ces dernières intègrent des censures informatives : les patients recevant un autre traitement anti-LDGCB sont considérés comme censurés, or ces modifications de traitement se font généralement à la suite d'une progression de la maladie qui est l'un des événements du critère étudié ; ne pouvant exclure un biais dans l'estimation de l'effet du traitement sur ce critère de jugement ;
- le surcroît de toxicité par rapport à l'association rituximab, gemcitabine et oxaliplatine, notamment les cas de syndrome de relargage de cytokines (SRC) retrouvés chez 42,2% des patients du groupe traitement (aucun dans le groupe comparateur), dont 4 patients (2,2%) ayant présentés un SRC de grade 3-4.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de COLUMVI (glofitamab sur la morbi-mortalité) en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine chez les patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B non spécifié (LDGCB NOS) réfractaire ou en rechute, non éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCSH) par rapport à l'association rituximab, gemcitabine et oxaliplatine. Toutefois l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La Commission considère que COLUMVI (glofitamab) en association à la gemcitabine et à l'oxaliplatine est un traitement de 2^{ème} ligne et plus pour les patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B non spécifié (LDGCB NOS) réfractaire ou en rechute, non éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCSH).

Compte tenu de l'absence de données comparatives robustes versus les CAR-T cells, la place de COLUMVI (glofitamab) en association à la gemcitabine et à l'oxaliplatine par rapport à ces thérapeutiques ne peut être précisée dans ce contexte.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont : les médicaments à partir de la 2^{ème} ligne dans le traitement des patients atteints de LDGCB, non éligibles à une ACSH (cf. les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.).

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est une maladie grave qui engage le pronostic vital,
- ➔ COLUMVI (glofitamab) est un traitement à visée curative,
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en 2^{ème} ligne et plus de traitement non éligible à une ACSH,
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} ligne et plus au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la faible prévalence du LDGCB en rechute ou réfractaire, et non éligible à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse supplémentaire apportée par COLUMVI (glofitamab), en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine, au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité, au regard de l'association rituximab, gemcitabine et oxaliplatine,
 - de l'absence de données permettant de tirer des conclusions formelles sur la qualité de vie,
 - de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

COLUMVI (glofitamab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COLUMVI (glofitamab) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de COLUMVI (glofitamab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III comparative, randomisée, en ouvert de la supériorité de COLUMVI (glofitamab) en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine par rapport à l'association rituximab, gemcitabine et oxaliplatine en termes de :
 - survie globale (SG) avec HR = 0,59 IC95% [0,40 ; 0,89] ; p = 0,010706 et des estimations de survie à 12 et 18 mois respectivement à 62,51 % et 54,64 % dans le groupe traitement et de 44,60 % et 35,04 % dans le groupe comparateur,
 - survie sans progression (SSP) avec une médiane de survie sans progression de 12,1 mois (IC95% [6,8 ; 18,3]) dans le groupe traitement et de 3,3 mois (IC95% [2,5 ; 5,6]) dans le groupe comparateur ; (HR = 0,37 ; IC95% [0,25 ; 0,55] ; p < 0,000001),
 - taux de réponse complète avec une différence de 28,30% (IC95% [16,30 ; 40,29] ; p < 0,0001) entre les deux groupes (50,3% (n = 92/183) dans le groupe traitement versus 22% (n = 20/91) dans le groupe comparateur),

et malgré :

- le caractère exploratoire des données de qualité de vie,
- des limites des comparaisons indirectes réalisées ne permettant pas de tirer de conclusion quant à la place du glofitamab chez les patients éligibles aux médicaments à base de CAR-T,
- un profil de tolérance marqué notamment par le syndrome de relargage des cytokines,

la Commission considère que COLUMVI (glofitamab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'association rituximab, gemcitabine et oxaliplatine.

5.5 Population cible

La population cible de COLUMVI (glofitamab) en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine correspond aux patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B non spécifié (LDGCB NOS) réfractaire ou en rechute, non éligibles à une autogreffe de cellules souches (ASCT).

Selon les dernières données du réseau Francim, l'incidence du LDGCB est estimée à 5 581 nouveaux cas en 2023²⁶. D'après les données issues de la cohorte REALYSA²⁷, le LDGCB non spécifié (sous-type NOS) représenterait environ 75% des diagnostics de LDGCB, soit un total de 4 186 patients.

Après diagnostic du LDGCB, certains patients ne pourront recevoir le traitement de première ligne en raison de facteurs de mauvais pronostic, de la rapidité d'évolution du lymphome, aboutissant à la survenue de décès précoces. D'après une étude réalisée par l'INCa, sur l'extrapolation des données du registre des hémopathies de la Gironde entre 2006 et 2008, la proportion de patients n'ayant pas reçu le traitement de première ligne de traitement à base de R-CHOP serait de 14 %²⁸. Le nombre de cas susceptibles d'être traités serait donc de 3 600.

Compte tenu de la difficulté à déterminer une stratégie thérapeutique standardisée en raison de la variabilité des situations cliniques rencontrées et de la complexité de la détermination de l'éligibilité des patients au traitement de 2^{ème} ligne et plus (au cas par cas), une estimation précise des patients en rechute et réfractaire, après au moins une ligne de traitement systémique est impossible. Néanmoins, elle peut être approchée par le raisonnement suivant :

Les lymphomes non hodgkiniens agressifs à cellules B sont potentiellement curables avec les traitements disponibles. D'après les essais cliniques randomisés ayant évalué l'efficacité de l'ajout du rituximab en première ligne, le taux de guérison des LNH agressifs serait d'environ 50 à 60 % avec un traitement standard de première ligne (R-CHOP)^{29, 30, 31}. L'étude réalisée par l'INCa retrouve notamment une proportion de rémission complète de 69 % après une première ligne de traitement, et ajoute que 14 % de ces patients ont rechuté. Après application de ces taux aux données françaises, on estime qu'environ 1 464 patients n'obtiendraient pas de rémission complète après cette première ligne de traitement.

Parmi les patients relevant d'une 2^{ème} ligne de traitement, il est estimé que 10% des patients ne peuvent pas l'initier en raison d'un trop mauvais pronostic³². Les données issues de la cohorte REALYSA³³, confirment ces chiffres avec environ 11% des patients réfractaires ou en rechute après une 1^{ère} ligne ne recevant pas de traitement en 2^{ème} ligne.

Ainsi environ 1 303 patients pourront initier un traitement de seconde ligne.

Après échec d'une première ligne, 1 303 patients relèvent d'une 2^{ème} ligne. Six sous-populations ont été définies par la Commission de la Transparence pour le calcul de la population cible de COLUMVI (glofitamab) :

En 2^{ème} ligne :

- les patients inéligibles à une autogreffe (A) ;
- les patients éligibles à l'autogreffe mais qui n'ont pu en bénéficier (B) ;

²⁶ Lapôtre-Ledoux et al, Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. BEH 12-13, 4 juillet 2023.

²⁷ Rapport d'étude POLARYSA. Characteristics and outcomes of 2nd line Large B Cell Lymphoma patients in France. Mai 2025.

²⁸ Selon le rapport de l'InCa transmis à la HAS en date du 2/10/2018.

²⁹ Coiffier B et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 2010; 23 (116):2040-2045.

³⁰ Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016;1:366-378.

³¹ Pfreundschuh M. et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MINT) Group. Lancet Oncol 2011;12:1013-22.

³² Olszewski AJ, Mantripragada KC et al. Risk Factors for Early Death After Rituximab-Based Immunochemotherapy in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14:1121-9.

³³ Description of Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in REALYSA. Characteristics and outcomes of 2nd line large B cell lymphoma patients in France.

A partir de la 3^{ème} ligne :

- les patients réfractaires ou en rechute précoce dans les 12 mois après la fin de la 1^{ère} ligne de traitement, qui sont inéligibles d'emblée aux traitements par CAR-T cells, et qui rechutent après une chimiothérapie de 2^{ème} ligne (population C) ;
- les patients réfractaires ou en rechute précoce dans les 12 mois après la fin de la 1^{ère} ligne de traitement, et qui sont en échec du traitement par CAR-T celles reçu en 2^{ème} ligne (population D) ;
- les patients en rechute au-delà des 12 mois après la fin de la 1^{ère} ligne de traitement, qui sont inéligibles d'emblée à une ASCT et qui rechutent après une chimiothérapie de 2^{ème} ligne (population E) ;
- les patients en rechute au-delà des 12 mois après la fin de la 1^{ère} ligne de traitement et qui sont en échec post-ASCT (population F).

En 2^{ème} ligne :

Population A : après échec du traitement de première ligne, seulement 1 303 patients devraient recevoir une chimiothérapie de rattrapage suivie, si faisable (selon la chimiosensibilité, l'âge, les comorbidités), d'une consolidation par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, précédée d'une chimiothérapie haute dose. D'après une publication de 2011, environ 50 % des patients seraient inéligibles à l'autogreffe³⁴ soit 652 patients.

Population B : des études cliniques ont montré qu'environ 40 à 50 % des patients éligibles à l'autogreffe n'ont pu en bénéficier quels que soient les traitements de rattrapage reçus^{34, 35} soit 326 patients.

A partir de la 3^{ème} ligne :

Les données de Westin et al. (2022)³⁶ et les données de la cohorte REALYSA³³ permettent d'estimer que, parmi les 1 303 patients éligibles à un traitement de seconde ligne :

- 75% des patients auraient rechutés dans les 12 mois, parmi lesquels :
 - Population C : 30%³⁶, soit 293 patients ne seraient pas éligibles à un traitement par CAR-T cells, et recevraient une chimiothérapie. La plupart d'entre eux, rechuteront et seraient susceptibles de recevoir à un traitement de troisième ligne ;
 - Population D : 70%³⁶ seraient éligibles à un traitement par CAR-T cells dont 30 % à 40 % seraient guéris, soit 410 à 479 patients en échec d'un traitement par CAR-T cells ;
- 25% des patients auraient rechutés après 12 mois, parmi lesquels :
 - Population E : 68%³³, soit 221 patients ne seraient pas éligibles à une ASCT et recevraient une chimiothérapie, dont l'efficacité est limitée. La plupart d'entre eux rechuteront et seraient susceptibles de recevoir un traitement de troisième ligne ;
 - Population F : 32%³³ seraient éligibles à une ASCT dont 40 à 50 % seraient en rémission, soit 52 à 62 patients en échec post-ASCT.

Ainsi, d'après les estimations précédentes, un maximum de 2 033 patients relèverait d'un traitement de 2^{ème} ligne ou de 3^{ème} ligne et plus (populations A+B+C+D+E+F).

³⁴ Crump, M. et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J. Clin. Oncol. 2014;32:3490–3496.

³⁵ Gisselbrecht, C. et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. J. Clin. Oncol. 2010;28:4184–4190.

³⁶ Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? Blood. 2022 May 5;139(18):2737-2746. doi: 10.1182/blood.2022015789. Erratum in: Blood. 2023 Feb 9;141(6):683. PMID: 35240677.

La population cible est estimée au maximum à 2 030 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.