

N/Réf. 6 484 960 7

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

« JEMPERLI 500 mg, solution à diluer pour perfusion (dostarlimab) »

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 15/06/2023 complétée les 21 août et 30 août 2023

Nom du demandeur : GlaxoSmithKline France

Dénomination du médicament : JEMPERLI 500 mg, solution à diluer pour perfusion

DCI/nom de code : dostarlimab

Indication thérapeutique revendiquée :

« Jemperli en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement des patientes adultes atteintes de cancer de l'endomètre avancé ou récidivant et candidates à un traitement systémique ».

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament JEMPERLI 500 mg, solution à diluer pour perfusion dans l'indication thérapeutique suivante :

« Jemperli est indiquée en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Annexes : - Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM –
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

JEMPERLI 500 mg, solution à diluer pour perfusion (dostarlimab) dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis le 21/04/2021 en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine. Dans son avis du 06/10/21¹, la Commission de la Transparence a reconnu à la spécialité JEMPERLI dans l'indication susmentionnée un niveau de Service Médical Rendu (SMR) insuffisant. JEMPERLI n'est donc pas remboursé et par conséquent, pas commercialisé en France dans cette indication.

Une demande d'extension d'indication relative à l'utilisation de JEMPERLI en première ligne associé à une chimiothérapie standard chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de statut dMMR/MSI-H a été soumise le 31/03/23 à l'Agence européenne du médicament (EMA) et est actuellement en cours d'évaluation. L'indication revendiquée pour la présente demande d'AP1 est indépendante du statut MSI/MSS et est donc plus large que celle actuellement évaluée par l'EMA, comprenant en plus de la population de patientes dMMR/MSI-H, la population de patientes pMMR/MSS (cf. indication revendiquée en première page de cet avis). La soumission à l'EMA d'une extension d'indication dans la population globale est attendue pour Q2 2024.

A noter que le 31/07/23, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé le dostarlimab dans l'extension d'indication : « En combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel puis en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant qui présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR), déterminé par un test validé par la FDA, ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H). »

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique et au plan toxicologique/préclinique :

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'AMM centralisée. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées.

- Au plan clinique :

Le dostarlimab est un anticorps monoclonal humanisé d'isotype IgG4 qui se lie aux récepteurs PD-1 et bloque la liaison à ses ligands PD-L1 et PD-L2.

Le cancer de l'endomètre est la 4^{ème} cause de cancer chez les femmes avec une prévalence estimée à 42 581 cas, dont 8 224 cas rapportés en 2018². Il est le cancer gynécologique le plus fréquent chez les femmes après le cancer du sein. Responsable de 2 415 décès rapportés en 2018, il est le 6^{ème} cancer féminin en termes de décès. Il touche généralement les femmes après la ménopause, avec un âge moyen de diagnostic à 68 ans. L'incidence du cancer de l'endomètre est en augmentation sous l'effet du vieillissement de la population mais aussi de l'augmentation de facteurs de risques environnementaux comme l'obésité.

A l'heure actuelle, la prise en charge du cancer de l'endomètre avancé ou récidivant est à base de :

- Hormonothérapie, limitée aux patientes présentant une maladie peu évolutive avec récepteurs hormonaux positifs (RH+),
- Association de carboplatine et paclitaxel,
- Mono-chimiothérapie (carboplatine, cisplatine, doxorubicine ou paclitaxel),
- lenvatinib en association au pembrolizumab uniquement pour les patientes atteintes de cancer de l'endomètre récidivant, dont la maladie progresse pendant ou suite à une chimiothérapie à base de sels de platine (quel que soit le stade)

¹ Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence, Avis dostarlimab, JEMPERLI 500mg, solution pour perfusion. 06/10/2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3296883/fr/jemperli-500-mg-dostarlimab

² Institut National du Cancer. Le cancer de l'endomètre : points clés. Mis à jour : 31/05/2022. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Points-cles>

Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du dostarlimab + chimiothérapie dans l'indication revendiquée repose notamment sur les résultats de l'étude de phase III RUBY, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, de supériorité, comparant le dostarlimab en combinaison au traitement standard carboplatine-paclitaxel suivi par un traitement par dostarlimab en monothérapie, à l'association placebo-carboplatine-paclitaxel suivie d'un traitement par placebo en monothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à un stade avancé d'emblée (stade III ou stade IV) ou en première récurrence avec un faible potentiel de guérison par radiothérapie ou chirurgie (seule ou en association). Des patientes qui avaient une première récurrence de la maladie et n'avaient jamais reçu de traitement anticancéreux systémique ou qui avaient déjà reçu un traitement anti-cancéreux systémique néo/adjuvant et avaient une récurrence ou une progression de la maladie ≥ 6 mois après la fin du traitement (première récurrence) ont été également incluses. Des critères de jugement principaux multiples ont été sélectionnés : Survie Sans Progression (SSP) évaluée par l'investigateur dans le sous-groupe de patientes atteintes de tumeurs avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR), SSP évaluée par l'investigateur dans la population totale et Survie Globale (SG) dans la population totale. Afin de garantir un contrôle strict du risque alpha, les analyses ont été conduites de manière séquentielle. Des analyses exploratoires pré-spécifiées au protocole ont été réalisées dans la population de patientes atteintes de tumeurs microsatellitaires peu instables (MSS) ou sans déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (pMMR). Les critères de stratification étaient le statut MMR/MSI (dMMR/MSI-H, pMMR/MSS), la radiothérapie externe pelvienne antérieure (oui, non) et le statut de la maladie (récidivant, stade III d'emblée, stade IV d'emblée).

Au total, 494 patientes ont été randomisées (population ITT) : 23,9% étaient dMMR/MSI-H et 76,1% étaient pMMR/MSS ; une majorité de patientes présentaient un cancer de l'endomètre récidivant (47,8%) ; 18,6 % des patientes présentaient un cancer de stade III primitif et 33,6 % un cancer de stade IV primitif. Les caractéristiques démographiques et de la maladie étaient généralement bien équilibrées entre les deux bras. Environ 20% des patientes incluses avaient précédemment reçu un traitement (néo)adjuvant (dans la majorité des cas par carboplatine et paclitaxel). 90,7% des patientes ont précédemment subi une intervention chirurgicale anticancéreuse pour le cancer de l'endomètre et 28,3% des patientes ont précédemment reçu une radiothérapie.

A la date de la première analyse intermédiaire prévue au protocole (date de gel des données : 28/09/2022) avec un suivi médian de 25,4 mois pour toutes les patientes, il est observé :

➤ *Critère de jugement principal : SSP selon l'investigateur dans la population globale (ITT)*

Une amélioration significative de la SSP dans la population générale avec un gain absolu de + 3,9 mois en SSP évaluée par l'investigateur (médiane de 11,8 mois dans le bras expérimental versus 7,9 mois dans le bras contrôle) et une réduction de 36% du risque de progression ou de décès (HR de 0,64 ; IC95% [0,507 ; 0,800] ; $p < 0,0001$, inférieur au seuil alpha prédéfini de 0,02). Les données évaluées par le Comité de Revue Indépendant (critère de jugement secondaire) étaient comparables à celles évaluées par l'investigateur.

➤ *Critère de jugement principal : SSP selon l'investigateur dans la population MSI-H/dMMR*

Une amélioration significative de la SSP dans la population MSI-H/dMMR avec une réduction de 72% du risque de progression ou de décès (HR de 0,28 ; IC95% [0,162 ; 0,495] ; $p < 0,0001$ inférieur au seuil d'arrêt pour déclarer la supériorité de 0,00630). La médiane de PFS n'était encore pas atteinte dans le bras expérimental versus 7,7 mois dans le bras contrôle.

➤ *Critère de jugement principal : SG dans la population globale*

Les données de SG sont encore immatures à ce stade (33% de maturité). Aucun effet délétère sur la survie globale n'a été observé et les données préliminaires semblent être en faveur du bras expérimental avec une réduction de 36% du risque de décès (HR 0,64 ; IC95% [0,464 ; 0,870] ; $p = 0,0021$ [le seuil d'arrêt pour déclarer la supériorité est de 0,00177 pour cette analyse intermédiaire de SG]). A noter que 34,5% et 15,5% des patientes du bras placebo et expérimental respectivement ont reçu une immunothérapie à la ligne de traitement suivante.

➤ *Critères de jugements secondaires : taux de réponse globale et durée médiane de la réponse dans la population globale*

Le taux de réponse globale était plus élevé dans le bras expérimental par rapport au bras contrôle (70,3% versus 64,8%) ainsi que le taux de réponse complète (21,6% versus 17,3%).

Un gain de + 4,4 mois de la durée médiane de réponse a été observé dans le bras expérimental (10,6 mois versus 6,2 mois).

Une analyse exploratoire pré-spécifiée au protocole suggère une réduction du risque de progression ou de décès avec dostarlimab + chimiothérapie dans le sous-groupe pMMR/MSS (HR 0,76 ; IC95% [0,592 ; 0,981] ; avec médiane de SSP de 9,9 mois dans le bras expérimental versus 7,9 mois dans le bras contrôle). Les données préliminaires de la SG (données immatures) ne montrent pas d'effet délétère sur la survie globale [HR 0,73 ; IC95% (0,515 ; 1,024)] dans ce sous-groupe.

Des données de qualité de vie ont été collectées par le biais des questionnaires spécifiques EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-EN24 et générique EQ-5D-5L. Il semble que la qualité de vie des patientes du bras expérimental était similaire à celle des patientes du bras contrôle quelle que soit l'échelle considérée au sein de la population globale. Toutefois, la qualité de vie était un critère de jugement secondaire sans procédure de gestion de l'inflation du risque alpha, aucune conclusion formelle ne peut être donnée.

Tolérance

Le profil de tolérance observé pour le dostarlimab est cohérent avec celui connu et décrit dans le RCP de JEMPERLI, caractérisé essentiellement par des effets indésirables (EI) gastro-intestinaux, hématologiques et immunologiques. La totalité des patientes traitées dans l'étude ont présenté au moins un EI et 479 patientes (98,4%) ont présentés au moins un EI lié aux traitements de l'étude (dostarlimab/placebo + carboplatine/paclitaxel). La proportion de patientes ayant présenté au moins un EI grave (EIG) lié au dostarlimab / placebo était comparable dans les deux groupes de l'étude (5% vs 3,3%). La proportion de patientes ayant présenté au moins un EIG lié au carboplatine / paclitaxel était comparable dans les deux groupes de l'étude (7,1% vs 6,1%). La proportion de patientes ayant présenté au moins un EI de grade ≥ 3 lié aux traitements de l'étude était plus élevée dans le groupe expérimental que dans le groupe contrôle (50,6% vs 46,3%). Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient plus élevées dans le groupe expérimental que dans le groupe contrôle (23,7% vs 16,7%). Au total, 5 patientes (1,0%) ont présentées un EI ayant conduit au décès, toutes dans le bras expérimental dont 2 considérés comme liés aux traitements de l'étude (myélosuppression et choc hypovolémique).

Les principaux EI identifiés sont de la fatigue et une alopécie pour plus de 50% des patientes des deux bras de l'étude. Dans le bras expérimental, plus de 50% des patientes rapportent également des nausées et pour plus de 40% des neuropathies périphériques. Dans le bras contrôle, il a été identifié chez plus de 40% des patientes des anémies et des neuropathies périphériques. Globalement, l'intégralité des incidences des EI étaient comparables entre les deux bras à l'exception des éruptions maculo-papillaires plus fréquentes dans le bras expérimental (14,1% vs 3,7%). Les EI d'origine immunologique étaient plus fréquents dans le bras expérimental que dans le bras contrôle (56,8% vs 35,8%). Dans le bras expérimental, 92 patientes (38,2%) ont présentés des EI immunologiques imputables au dostarlimab contre 38 patientes (15,4%) dans le bras contrôle imputable au placebo. Les EI immunologiques les plus fréquents sont des hypothyroïdies, des éruptions cutanées, des arthralgies et une élévation des alanines aminotransférases. Ces effets sont connus et décrits dans le RCP.

Les effets indésirables observés ne modifient pas le profil de tolérance d'ores et déjà connu du dostarlimab. Ces effets sont acceptables au vu du profil d'efficacité de dostarlimab et peuvent être atténués par une prise en charge médicale optimale.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « JEMPERLI 500 mg, solution à diluer pour perfusion » dans l'indication thérapeutique suivante :

« Jemperli est indiqué en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique ».

