

Décision n° 2024.0257/DC/SEM du 3 octobre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité JEMPERLI (dostarlimab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 3 octobre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire GLAXOSMITHKLINE pour la spécialité JEMPERLI (dostarlimab), reçue le 5 avril 2024 ;
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 15 avril 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 15 avril 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 25 avril 2024 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 3 et 30 mai 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 6 mai et 11 juillet 2024 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 25 avril 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 14 mai 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 25 septembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce (AP) susvisée concerne le médicament **JEMPERLI (dostarlimab)**, dans l'indication « en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, qui ne présente pas de déficience du système de réparation des mésappariements des bases / d'instabilité microsatellitaire (pMMR/MSS) ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu, et candidates à un traitement systémique ».

Le laboratoire GLAXOSMITHKLINE s'est engagé à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et invalidante, dès lors qu'il s'agit d'une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patientes, avec un taux de survie à 5 ans estimé entre 20 % et 26 % au stade avancé. Comme pour tous les cancers, la qualité de vie de ces patientes peut être altérée ;

- Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où une supériorité en matière de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) a été démontrée (en ITT) avec **JEMPERLI (dostarlimab)** associé à la chimiothérapie à base de carboplatine/paclitaxel par rapport à la chimiothérapie carboplatine/paclitaxel + placebo, avec une tolérance jugée acceptable ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée au regard du fait qu'il s'agisse d'une maladie grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié ;
- Ce médicament est présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car c'est une nouvelle modalité de prise en charge qui a démontré son intérêt en matière d'efficacité vis-à-vis du standard de prise en charge du cancer de l'endomètre au stade avancé nouvellement diagnostiqué ou en rechute dans une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle. Les résultats du hazard ratio (HR) sur la SSP ont été dans la population ITT : HR = 0,64 (IC95 % = [0,507 ; 0,800] ; p < 0,0001 avec une différence absolue en médiane de + 3,9 mois). Dans une analyse intermédiaire les résultats du hazard ratio sur la SG ont été dans la population globale : HR = 0,69 (IC95 % = [0,539 ; 0,890] ; p = 0,002 avec une différence absolue en médiane de + 16,4 mois. Il est à noter que compte-tenu de la stratégie d'analyse, les données de SG et de SSP dans la sous-population pMMR/MSS sont exploratoires. Une interaction quantitative significative sur les critères de SSP et de SG avec le statut dMMR/pMMR a été retrouvée (respectivement avec p = 0,0003 et p = 0,0107). Ces résultats sont en faveur d'une hétérogénéité d'effet selon le statut MMR, l'effet du dostarlimab étant significativement plus important chez les patientes avec un statut dMMR que chez celles avec un statut pMMR. De ce fait l'innovation est démontrée pour la population ITT et présumée dans la sous-population faisant l'objet de cette demande d'accès précoce. Le plan de développement est adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour les patientes dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Par ailleurs, les données de l'analyse finale sur la SG sont attendues en juin 2029. En conséquence, **JEMPERLI (dostarlimab)** est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert dans l'indication considérée.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

**JEMPERLI (dostarlimab),
Boîte de 1 flacon de 10 ml (50 mg/ml) (CIP : 34009 550 808 6 2)**

du laboratoire GLAXOSMITHKLINE

dans l'indication « en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, qui ne présente pas de déficience du système de réparation des mésappariements des bases / d'instabilité microsatellitaire (pMMR/MSS) ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu, et candidates à un traitement systémique ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription hospitalière, et réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 3 octobre 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

dostarlimab

JEMPERLI 500

Solution à diluer pour perfusion

Accès précoce pré-AMM

Projet d'avis - 25 septembre 2024

- Cancer de l'endomètre
- Adulte

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication : « **en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, qui ne présente pas de déficience du système de réparation des mésappariements des bases / d'instabilité microsatellitaire (pMMR/MSS) ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu, et candidates à un traitement systémique.** »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante car le cancer de l'endomètre représente la 4ème cause de cancer chez la femme en France. Il s'agit d'une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patientes, avec un taux de survie à 5 ans estimé entre 20 % et 26 % au stade avancé.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :

- Une supériorité en matière de survie sans progression et de survie globale a été démontrée (en ITT) avec JEMPERLI (dostarlimab) associé à la chimiothérapie à base de carboplatine/paclitaxel par rapport à la chimiothérapie carboplatine/paclitaxel + placebo, avec une tolérance jugée acceptable.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

JEMPERLI (dostarlimab) 500 mg, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge qui a démontré son intérêt en matière d'efficacité vis-à-vis du standard de prise en charge du cancer de l'endomètre au stade avancé nouvellement diagnostiqué ou en rechute dans une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle. Les résultats du hazard ratio sur la survie sans progression ont été dans la population ITT : HR = 0,64 (IC95 % = [0,507 ; 0,800] ; p < 0,0001 avec une différence absolue en médiane de + 3,9 mois). Dans une analyse intermédiaire les résultats du hazard ratio sur la survie globale ont été dans la population globale : HR = 0,69 (IC95 % = [0,539 ; 0,890] ; p = 0,002 avec une différence absolue en médiane de + 16,4 mois. Il est à noter que compte-tenu de la stratégie d'analyse, les données de SG et de SSP dans la sous-population pMMR/MSS sont exploratoires. Une interaction quantitative significative sur les critères de SSP et de SG avec le statut dMMR/pMMR a été retrouvée (respectivement avec p = 0,0003 et p = 0,0107). Ces résultats sont en faveur d'une hétérogénéité d'effet selon le statut MMR, l'effet du dostarlimab étant significativement plus important chez les patientes avec un statut dMMR que chez celles avec un statut pMMR. De ce fait l'innovation est démontrée pour toute dans la population ITT et présumée dans la sous-population faisant l'objet de cette demande d'AP ;
- le plan de développement est adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Par ailleurs, les données de l'analyse finale sur la survie globale sont attendues en juin 2029 ;
- et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	6
3.	Synthèse des données	7
3.1	Données disponibles	7
3.2	Synthèse des données d'efficacité	7
3.2.1	Etude RUBY	7
3.3	Profil de tolérance	9
3.4	Données d'utilisation	10
3.5	Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	10
3.6	Programme d'études	10
4.	Discussion	11
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence :	13
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	13
5.2	Absence de traitement approprié	13
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	13
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	13
5.5	Recommandations	14

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Précisions	La spécialité JEMPERLI (dostarlimab) était actuellement disponible en France dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM obtenu le 27 septembre 2023 dans une indication plus large : « 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 »¹. Cette indication comprenait les patientes dMMR/MSI-H, et les patientes pMMR/MSS. A la date du présent avis, JEMPERLI (dostarlimab) dispose d'une AMM européenne portant uniquement sur l'indication restreinte suivante : « en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, qui présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) et candidates à un traitement systémique »² qui n'a pas encore été évaluée par la CT. JEMPERLI (dostarlimab) sera donc disponible en accès précoce post-AMM dans cette indication. De ce fait, le laboratoire demande un accès précoce pré-AMM dans la sous-population de patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, qui ne présente pas de déficience du système de réparation des mésappariements des bases / d'instabilité microsatellitaire (pMMR/MSS) ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu et candidates à un traitement systémique. Pour cette indication, le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'AMM en 2024. La Commission a souhaité disposer de données complémentaires dans le cadre de cette demande d'AP. Les résultats des tests d'interaction sur les critères d'efficacité selon le statut MMR ont été fournis par le laboratoire.
DCI (code ATC)	dostarlimab (L01FF07)
Présentation concernée	Boîte de 1 flacon de 10 ml (50 mg/ml) (CIP : 34009 550 808 6 2)
Laboratoire	GLAXOSMITHKLINE
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, qui ne présente pas de déficience du système de réparation des mésappariements des bases / d'instabilité microsatellitaire ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu et candidates à un traitement systémique. » L'ANSM a attesté de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 14/05/2024) : « JEMPERLI est indiqué en association avec le carboplatine et le

¹HAS. Avis de la transparence et décision collège des 20/09/2023 et 27/09/2023 relatifs à l'autorisation d'accès- précoce pré-AMM de la spécialité JEMPERLI (dostarlimab).

² DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION du 7.12.2023 portant octroi de l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain «JEMPERLI - dostarlimab» disponible sur : dec_160967_fr.pdf (europa.eu)

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
	paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, qui ne présente pas de déficience du système de réparation des mésappariements des bases / d'instabilité microsatellitaire (pMMR/MSS) ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu, et candidates à un traitement systémique. »
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière – Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière au cours du traitement
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 500 mg de dostarlimab toutes les 3 semaines en association avec le carboplatine et le paclitaxel toutes les 3 semaines pendant 6 cycles suivi de 1000 mg de dostarlimab en monothérapie toutes les 6 semaines pour tous les cycles suivants. L'administration de dostarlimab doit se poursuivre selon le calendrier recommandé jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée allant jusqu'à 3 ans. Pour plus de précision concernant l'administration en association avec le carboplatine et le paclitaxel, se référer aux RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et anticorps conjugués.
Information au niveau international*	JEMPERLI (dostarlimab) ne dispose d'aucune AMM dans l'indication faisant l'objet de la présente demande.
Rappel des autres indications AMM	Pour rappel, JEMPERLI (dostarlimab) est également indiqué dans le 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. ³
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 25 septembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

³ Le SMR a été jugé insuffisant par la CT dans cette indication .

HAS. Avis Commission de la Transparence du 20 décembre 2023 relatif à l'évaluation de JEMPERLI. Disponible sur : Haute Autorité de Santé - JEMPERLI 500 mg (dostarlimab) (has-sante.fr)

2. Environnement médical

Pour rappel, les généralités sur l'affection traitée et la prise en charge actuelle ont été décrites dans l'avis du 20 septembre 2023⁴. Depuis, l'environnement médical a été modifié ainsi :

- Il est à noter qu'à la date du présent avis, JEMPERLI (dostarlimab) dispose d'une AMM européenne obtenue le 7 décembre 2023 portant uniquement sur l'indication suivante : « en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, **qui présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H)** et candidates à un traitement systémique »⁴ qui n'a pas encore été évaluée par la CT pour le droit commun mais qui est disponible de façon dérogatoire dans le cadre d'un accès précoce post-AMM. De ce fait, l'indication de l'accès précoce **pré-AMM** octroyé le 27 septembre 2023 est modifiée pour correspondre à ce nouveau périmètre d'indication plus restreint.
- Pour rappel, le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'AMM en 2024 correspondant à l'indication faisant l'objet de la présente demande.
- Le périmètre de ces deux accès précoces correspond au périmètre de l'accès précoce initial datant du 27/09/2023.

Il est à noter qu'IMFINZI (durvalumab) en association à la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) s'est vu refuser une demande d'accès précoce pré-AMM, en date du 23/05/2024, dans les indications suivantes :

- IMFINZI (durvalumab) : « IMFINZI en association au carboplatine et au paclitaxel est indiqué en première ligne de traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui sont candidates à un traitement systémique, suivi d'un traitement par IMFINZI en association à l'olaparib dans le cancer de l'endomètre qui ne présente pas de déficience du système MMR (pMMR). »
- LYNPARZA (olaparib) : « LYNPARZA est indiqué en association au durvalumab pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui présente une tumeur sans déficience du système MMR (pMMR), et dont la maladie n'a pas progressé durant la première ligne de traitement avec le durvalumab en association avec carboplatine et paclitaxel. »

Par ailleurs, IMFINZI (durvalumab) en association à la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) s'est vu octroyer une AMM le 26 juillet 2024 pour IMFINZI (durvalumab) et le 12 août 2024 pour LYNPARZA (olaparib) dans les indications précédemment citées, mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis.

Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert par les alternatives disponibles. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.

⁴ EMA.DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION du 7.12.2023 portant octroi de l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain «JEMPERLI - dostarlimab».

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'accès précoce pré-AMM de JEMPERLI (dostarlimab) repose sur les résultats d'une étude pivot de phase III (étude RUBY ; n°NCT03981796) réalisée chez 494 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé (stade III ou IV) ou récidivant dont l'objectif principal était d'évaluer l'ajout du dostarlimab à une chimiothérapie à base de carboplatine-paclitaxel en termes de survie sans progression et de survie globale dans cette population.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude RUBY

Objectif et schéma de l'étude

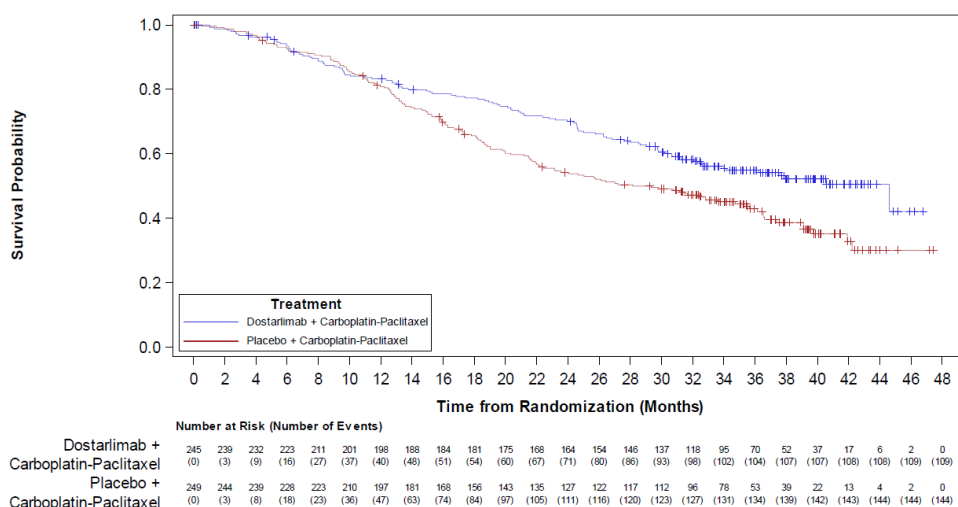
Les détails concernant l'étude RUBY ainsi que les principaux résultats d'efficacité et de tolérance ont précédemment été examinés par la Commission, et sont consultables dans l'avis du 20 septembre 2023¹. Ils ne seront pas redécrits dans cet avis.

Résultats de l'étude

Depuis cet examen, le laboratoire a fourni les résultats de survie globale dans la population ITT⁵ correspondant à une seconde analyse intermédiaire, qui a eu lieu lors de la survenue de 253 décès sur les 221 attendus (51,2 % de maturité des données). Le seuil de p ajusté retenu a été 0,01101.

A la date du 22/09/2023, après un suivi médian de 47,2 mois, **le dostarlimab en association à la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par dostarlimab a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) sur la survie globale** : 109/245 (44,5 %) patientes sont décédées dans le groupe dostarlimab versus 144/249 (57,8 %) patientes dans le groupe contrôle.

La médiane de SG a été de 44,6 mois dans le groupe dostarlimab versus 28,2 mois dans le groupe contrôle chimiothérapie avec un $HR_{SG} = 0,69$ ($IC_{95\%} = [0,539 ; 0,890]$; $p = 0,0020$).



⁵ Dans cette population ITT, 76 % des patientes ne présentaient pas de déficience du système de réparation des mésappariements des bases / d'instabilité microsatellitaire (pMMR/MSS)

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale à la date de point du 22 septembre 2023 (population ITT – N = 494)

Il est à noter que des analyses en sous-groupes sans contrôle du risque alpha ont été réalisées.

Le tableau ci-après résume les données disponibles :

Tableau 1: Résumé des principales données d'efficacité disponible 2ème analyse intermédiaire de l'étude RUBY (date de point : 22/09/2023)

	dMMR/ pMMR/MSS (n=494)	MSI-H (n=245)	+ (n=118)	dMMR/ MSI-H [pop AMM] (n=118)	pMMR/MSS (n=376)	
n	Groupe contrôle (n=249)	Groupe dostarlima b (n=245)	Groupe contrôle (n=53)	Groupe dostarlimab (n=65)	Groupe contrôle (n=184)	Groupe dostarlimab (n=192)
n,(%) d'événements	177 (71,1)	135 (55,1)	47 (72,3)	19 (35,8)	130 (70,7)	116 (60,4)
Médiane de SSP [IC95%], mois *	7,9 [7,6 ; 9,5]	11,8 [9,6 ; 17,1]	7,7 [5,6 ; 9,7]	NR [11,8 ; NR]	7,9 [7,6 ; 9,8]	9,9 [9,0 ; 13,3]
Hazard ratio [IC95%] ; p *	0,64 [0,51 ; 0,80] ; P< 0,0001		0,28 [0,16 ; 0,50] P< 0,0001		0,76 [0,60 ; 0,98]	
n,(%) d'événements	144 (57,8)	109 (44,5)	35 (53,8)	12 (22,6)	109 (59,2)	97 (50,5)
Médiane de SG [IC95%], mois	28,2	44,6	31,4	NR	27,0	34,0
2e analyse inter- médiaire *	[22,1 ; 35,6]	[32,6 ; NR]	[20,3 ; NR]	[NR ; NR]	[21,5 35,6]	; [28,6 ; NR]
Hazard ratio [IC95%] ; p *	0,69 [0,539 ; 0,890] ; p = 0,002		0,32 [0,166 ; 0,629]		0,79 [0,602 ; 1,044]	

* **Résultats obtenus à l'aide d'analyses réalisées avec gestion du risque alpha.**

dMMR, déficience du système de réparation des mésappariements des bases ; MSI-H, instabilité microsatellitaire ; pMMR, absence de déficience du système de réparation des mésappariements des bases , MSS, absence d'instabilité microsatellitaire ; SSP, Survie sans progression ; SG, Survie Globale.

Depuis le précédent examen, le laboratoire a également fourni à la demande la Commission les résultats de tests d'interaction afin d'évaluer l'homogénéité de l'effet traitement. Ces résultats sont résumés ci-après :

– **Selon le statut MMR (dMMR/MSI-H vs pMMR/MSS) :**

Une interaction quantitative statistiquement significative a été observée sur la SSP (p = 0,0003) et sur la SG (p = 0,0107). Ces résultats sont donc en faveur d'une hétérogénéité d'effet du dostarlimab en fonction du statut dMMR/MSS | pMMR/MSI-H.

– **Selon la région géographique (Amérique du Nord vs Europe) :**

Une interaction quantitative statistiquement significative a été observée en SG uniquement ($p = 0,0143$) mais non sur la SSP ($p = 0,0619$). Ces résultats sont en faveur d'une hétérogénéité d'effet en fonction la région géographique sur le critère de SG.

Qualité de vie

Aucune nouvelle analyse de la qualité de vie des patients n’a été réalisée dans l’étude RUBY.

3.3 Profil de tolérance

Pour rappel, l’objectif, le schéma de l’étude ainsi que les données cliniques d’efficacité et de tolérance issues de l’étude RUBY ont précédemment été examinés par la Commission et décrits dans l’avis du 20 septembre 2023¹.

Le laboratoire a fourni une nouvelle analyse de la tolérance (date de point : 22/09/2023) réalisée chez 487 patientes ayant reçu au moins une dose de traitement à l’étude, selon le traitement effectivement reçu.

Deuxième analyse intermédiaire de l’étude RUBY

La durée médiane (min – max) de traitement a été de 43,0 semaines (3,0 – 192,6 semaines) dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et de 36,0 semaines (2,1 – 193,1 semaines) dans le groupe placebo + chimiothérapie.

Le nombre médian de cycles d’administration de dostarlimab/placebo était de 10,0 dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et de 9,0 dans le groupe placebo + chimiothérapie.

Le laboratoire a fourni une actualisation des EI signalés dans le cadre de l’étude RUBY ; ils sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 2: Résumé des événements indésirables signalés 2ème analyse intermédiaire de l’étude RUBY (date de point : 22/09/2023)

Événements indésirables, n (%)	Groupe expérimental Dostarlimab + chimiothérapie (N=241)	Groupe contrôle Placebo + chimiothérapie (N=246)
Au moins un EI	241 (100,0)	246 (100,0)
EI de grade ≥ 3	174 (72,2)	148 (60,2)
EI grave	96 (39,8)	69 (28,0)
EI ayant conduit à l’arrêt prématuré du traitement	60 (24,9)	40 (16,3)
EI ayant conduit à un décès	5 (2,1)	0

La totalité des patientes (100 %) dans les deux groupes ont présenté au moins 1 EI.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été, respectivement dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et le groupe placebo + chimiothérapie : les nausées (54,4 % et 46,3 %), la fatigue (52,3 % et 54,9 %), l’alopécie (53,9 % et 50,0 %), la neuropathie périphérique (44,0 % et 41,9 %), une anémie (37,8 % et 42,7 %), l’arthralgie (37,3 % et 35,4 %), la constipation (34,9 % et 36,2 %) et la diarrhée (31,5 % et 29,3 %).

Au total, 40,7 % des patientes du groupe expérimental et 16,3 % des patientes du groupe contrôle ont rapporté un EI d’origine immunologique.

Événements indésirables de grade ≥ 3

53,1 % des patientes du groupe expérimental et 46,7 % des patientes du groupe contrôle ont rapporté un EI d'origine immunologique. Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes de traitement était d'ordre hématologique.

EI graves

Des EI graves ont été rapportés chez 39,8 % des patientes du groupe expérimental et 28,0 % des patientes du groupe contrôle.

Les EI graves les plus fréquemment rapportés dans le groupe expérimental incluaient la neutropénie fébrile et la pyrexie (1,7 % chacun), la septicémie, l'embolie pulmonaire et la faiblesse musculaire (1,2 % chacun).

EI ayant conduit à un arrêt de traitement

La proportion d'EI ayant conduit à l'arrêt de tout traitement de l'étude a été plus importante dans le groupe dostarlimab (24,9 %) que dans le groupe contrôle (16,3 %).

Décès

Il n'y a pas eu de nouvel EI ayant conduit à un décès depuis la précédente évaluation.

Ces nouvelles données ne semblent pas être de nature à modifier la précédente évaluation de la tolérance.

3.4 Données d'utilisation

Il est à noter qu'entre le 27/09/2023 et le 16/09/2024, 1070 patientes ont été incluses dans l'accès précoce de JEMPERLI dans l'indication : « 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 »⁶. Parmi ces 1070 patientes, 695 patientes (65 %) n'avaient pas de déficience du système de réparation des mésappariements (pMMR)/ sans instabilité microsatellitaire élevée (MSS) et le statut au regard de cette déficience n'était pas connu pour environ 128 patientes (12 %).

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Le laboratoire ne déclare pas avoir d'autre étude en cours dans cette indication. Il est cependant à noter que les résultats de l'analyse finale sur la survie globale de l'étude RUBY sont attendus en juin 2029.

➔ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le traitement du : « cancer de l'endomètre dMMR », « cancer de l'ovaire », « carcinosarcome métastatique ou récidivant de l'endomètre ou de l'ovaire après au moins une ligne de chimiothérapie ».

⁶HAS. Avis de la transparence et décision collège des 20/09/2023 et 27/09/2023 relatifs à l'autorisation d'accès - précoce pré-AMM de la spécialité JEMPERLI (dostarlimab).

4. Discussion

Au total, JEMPERLI (dostarlimab) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans le cadre de son association à la chimiothérapie lors de la première analyse intermédiaire (analyse finale de la SSP) à 36 mois d'une étude randomisée en double aveugle (RUBY), conduite chez 494 patientes atteintes de cancer de l'endomètre au stade avancé (stade III ou IV) non prétraité ou récidivant,

- en termes de survie sans progression dans la population ITT : HR = 0,64, (IC95 % = [0,507 ; 0,800], $p < 0,0001$). La médiane de survie sans progression a été de 11,8 mois, (IC95 % = [9,6 ; 17,1] dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie versus 7,9 mois, (IC95 % = [7,6 ; 9,5]) dans le groupe placebo + chimiothérapie, soit une différence absolue en médiane de 3,9 mois.

Compte-tenu de la stratégie d'analyse, les données de SG et de SSP dans la sous-population pMMR/MSS sont exploratoires.

Les résultats d'analyse en sous-groupes ont suggéré des HR différents selon le statut MMR. La Commission a souhaité disposer de données complémentaires. Des tests d'interaction ont été fournis afin de mieux documenter l'hétérogénéité potentielle de l'effet du traitement dans les différentes sous-populations. Une interaction quantitative significative sur les critères de SSP et de SG avec le statut dMMR/pMMR a été retrouvée (respectivement avec $p=0,0003$ et $0,0107$). Ces résultats sont en faveur d'une hétérogénéité d'effet selon le statut MMR, l'effet du dostarlimab étant significativement plus important chez les patientes avec un statut dMMR que chez celles avec un statut pMMR.

De plus, JEMPERLI (dostarlimab) en association une chimiothérapie a démontré sa supériorité par rapport au placebo + chimiothérapie lors de la deuxième analyse intermédiaire de la survie globale dans la population ITT : HR = 0,69, (IC95 % = [0,539 ; 0,890], $p < 0,0001$). La médiane de survie globale a été de 44,6 mois dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie versus 28,2 mois dans le groupe placebo + chimiothérapie, soit une différence absolue en médiane de 16,4 mois.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence, à ce jour, de données comparatives robustes et spécifiques à la sous population pMMR/MSS justifiant l'apport thérapeutique du dostarlimab en phase d'induction en association au carboplatine + paclitaxel poursuivi en phase d'entretien faisant l'objet de cette demande (les résultats disponibles dans la sous-population pMMR/MSH qui fait l'objet de cette demande sont exploratoires, incluant 76 % de patientes pMMR sont disponibles) ;
- la proportion d'événements indésirables (EI) de grade ≥ 3 a été supérieure dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie en comparaison au groupe placebo + chimiothérapie (70,5 % versus 59,8 %). De même la proportion de patientes ayant eu un EIG a été supérieure dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie par rapport au groupe placebo + chimiothérapie (37,8 % versus 27,6 %). Les événements indésirables d'origine immunologique sont plus fréquents dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie (56,8 %) par rapport au groupe placebo + chimiothérapie (35,8 %) ;
- un passage en ouvert de l'étude permis entre novembre 2020 et mars 2022, soit environ un an et trois mois après le début de la phase d'inclusion. La date de gel de la base de données est le 28 septembre 2022. Selon le rapport d'étude, ce passage en ouvert aurait seulement concerné quatre patientes aux Etats-Unis ;
- les données de qualité de vie de nature exploratoire dont aucune conclusion formelle ne peut être tirée.

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de survie globale lorsqu'ils seront disponibles. Ces résultats finaux devront également être soumis selon les sous-groupes d'intérêt à l'aide d'une méthodologie robuste.

Au demeurant, il n'existe pas de donnée permettant de comparer, tant en termes d'efficacité que de tolérance, JEMPERLI (dostarlimab) à IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de JEMPERLI (dostarlimab) sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de JEMPERLI (dostarlimab) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante car le cancer de l'endomètre représente la 4ème cause de cancer chez la femme en France. Il s'agit d'une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patientes, avec un taux de survie à 5 ans estimé entre 20 % et 26 % au stade avancé.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :

- Une supériorité en matière de survie sans progression et de la survie globale (dans une analyse intermédiaire prévue au protocole) a été démontrée (en ITT) avec JEMPERLI (dostarlimab) associé à la chimiothérapie à base de carboplatine/paclitaxel par rapport à la chimiothérapie carboplatine/paclitaxel + placebo, avec une tolérance jugée acceptable.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

JEMPERLI (dostarlimab) 500 mg, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

c'est une nouvelle modalité de prise en charge qui a démontré son intérêt en matière d'efficacité vis-à-vis du standard de prise en charge du cancer de l'endomètre au stade avancé nouvellement diagnostiqué ou en rechute dans une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle. Les résultats du hazard ratio sur la survie sans progression ont été dans la population globale ITT : HR = 0,64 (IC95 % = [0,507 ; 0,800] ; p < 0,0001 avec une différence absolue en médiane de + 3,9 mois). Dans une analyse intermédiaire prévue au protocole, les résultats concernant la survie globale ont été les suivants dans la population globale ITT : HR = 0,69 (IC95 % = [0,539 ; 0,890] ; p = 0,002 avec une différence absolue en médiane de + 16,4 mois) . Il est à noter que compte-tenu de la stratégie d'analyse, les données de SG et de SSP dans la sous-population pMMR/MSS sont exploratoires. Une interaction quantitative significative sur les critères de SSP et de SG avec le statut dMMR/pMMR a été retrouvée (respectivement avec p = 0,0003 et p = 0,0107). Ces résultats sont en faveur d'une hétérogénéité d'effet selon le statut MMR, l'effet du dostarlimab étant significativement plus important chez les patientes avec un statut dMMR que chez celles avec un statut pMMR. De ce fait l'innovation est démontrée retenue pour toute dans la population ITT et présumée englobant donc dans la sous-population faisant l'objet de cette demande d'AP.

- le plan de développement est adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Par ailleurs, les données de l'analyse finale sur la survie globale sont attendues en juin 2029 ;
- et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de JEMPERLI (dostarlimab) dans l'indication « en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, qui ne présente pas de déficience du système de réparation des mésappariements des bases / d'instabilité microsatellitaire (pMMR/MSS) ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu, et candidates à un traitement systémique. »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

➔ La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.