

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

dostarlimab

JEMPERLI 500 mg,

solution à diluer pour perfusion

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 20 décembre 2023

- Cancer de l'endomètre
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement dans l'indication : « en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présentent 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 ».

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

Prenant en compte :

- le caractère préliminaire des données d'efficacité disponibles reposant principalement sur les résultats d'une étude de phase I non comparative (GARNET) ne répondant pas aux exigences minimales de la Commission pour apporter la preuve formelle de l'intérêt clinique de JEMPERLI (dostarlimab),
- l'absence de données comparatives directes ou indirectes robustes permettant d'évaluer l'apport de JEMPERLI (dostarlimab) dans le cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, dMMR/MSI-H, en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine vis-à-vis des alternatives disponibles notamment l'association lenvatinib/ pembrolizumab (AMM postérieure au début des inclusions de l'étude GARNET),
- la toxicité marquée par une incidence des événements indésirables (EI) graves rapportée chez 37,9% et celle des EI de grades ≥ 3 rapportée chez 56,9% des patientes, après un recul supplémentaire (+11,3 mois de suivi médian).

la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, JEMPERLI (dostarlimab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Service médi-
cal rendu
(SMR)

Le service médical rendu de JEMPERLI (dostarlimab) est INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

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)	Sans objet.
Population cible	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 06/10/2021)	10
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	11
Etude GARNET (cohorte A1)	11
3.3 Profil de tolérance	15
3.4 Données d'utilisation	16
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	17
3.6 Programme d'études	17
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	19
5.6 Demande de données	20
5.7 Autres recommandations de la Commission	20

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 – Décembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande du laboratoire
Précisions sur le contexte	Il s'agit de la réévaluation à la demande du laboratoire de la spécialité JEMPERLI 500 mg (dostarlimab), solution à diluer pour perfusion (la Commission avait attribué un service médical rendu insuffisant en date du 6 octobre 2021¹). Le laboratoire demande l'inscription de JEMPERLI (dostarlimab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présentent 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 ». L'EMA a attribué une AMM conditionnelle à JEMPERLI (dostarlimab) le 21 avril 2021, dans l'indication « traitement du cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, dMMR)/MSI-H, en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine », dans l'attente : – des résultats actualisés de la cohorte A1 de l'étude de phase I GARNET incluant au moins 131 patientes ayant une maladie mesurable suivie pendant au moins 12 mois à compter du début de la réponse au traitement (résultats soumis en juin 2022 et opinion du CHMP datant du 15 décembre 2022) ; – des résultats de l'étude RUBY de phase III, randomisée et en double aveugle chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé récurrent ou primaire évaluant l'efficacité et la tolérance de dostarlimab en association aux carboplatine/ paclitaxel à un placebo en association aux carboplatine/ paclitaxel à un placebo en première ligne (résultats à soumettre en août 2023). En date du 7 décembre 2023, la commission européenne a converti cette AMM en une approbation complète² et une nouvelle indication dans le cancer de l'endomètre en 1^{ère} ligne a été approuvée (cf. infra « Autres indication »). Il est à noter qu'entre le 6 mai et le 3 novembre 2020, 8 ATU nominatives ont été octroyées pour JEMPERLI (dostarlimab). De plus, JEMPERLI (dostarlimab) a bénéficié d'une ATU de cohorte entre le 22 octobre 2020 et le 30 juin 2021, qui a été transformée en post-ATU à partir du 1^{er} juillet 2021 et jusqu'au 10 décembre 2021 dans le libellé suivant : « Dostarlimab est indiqué en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présentent 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, sans aucune autre option thérapeutique ». Pour rappel, dans son avis précédent du 6 octobre 2021¹, la Commission avait octroyé à JEMPERLI (dostarlimab) un service médical rendu insuffisant dans cette indication. La Commission avait considéré « qu'en l'état actuel des données, JEMPERLI (dostarlimab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique. Elle estime que, dans le contexte où aucune donnée comparative robuste n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur

¹ HAS. Avis Commission de la Transparence du 6 octobre 2021 relatif à l'évaluation de JEMPERLI. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - JEMPERLI 500 mg \(dostarlimab\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis-commission-de-la-transparence/avis-commission-de-la-transparence-du-6-octobre-2021-relatif-a-l-evaluation-de-jemperli)

² Décision CE : Centralised - Authorisation - Switch to non-conditional_EMEA/H/C/005204/II/0023_(2023)8760 of 07 Dec 2023

	l'effet du traitement par JEMPERLI (dostarlimab), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagnerait d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral). »
DCI (code ATC) Présentation concernée*	dostarlimab (L01FF07) JEMPERLI 500 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 550 808 6 2)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	GLAXOSMITHKLINE
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « JEMPERLI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présentent 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 ».
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 21/04/2021 Dans cette indication JEMPERLI a initialement bénéficié d'une AMM conditionnelle . Dans le cadre de l'AMM conditionnelle le laboratoire s'est engagé à : – soumettre de nouveaux résultats de l'étude GARNET, cohorte A1, incluant au moins 131 patientes avec une maladie mesurable suivies pendant au moins 12 mois à compter du début de la réponse au traitement (opinion du CHMP en date du 15/12/2022). – soumettre en août 2023 les résultats de l'étude RUBY de phase III, randomisée et en double aveugle comparant l'efficacité et la tolérance de dostarlimab en combinaison avec une chimiothérapie par rapport à une chimiothérapie + placebo chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé. En date du 7 décembre 2023, la commission européenne a converti cette AMM en une approbation complète et une nouvelle indication dans le cancer de l'endomètre en 1 ^{ère} ligne a été approuvée (cf. infra « Autre indication de l'AMM »). Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament en réserve hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Statuts particuliers Statut de <i>Breakthrough Therapy</i> de la FDA ATU nominative (date de début : 06/05/2020). ATU de cohorte (octroyée le 22/10/2020 par l'ANSM et démarrée le 03/11/2020) dans l'indication : « Dostarlimab est indiqué en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présentent 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, sans aucune autre option thérapeutique ». Un accès via le système post-ATU a été mis en place entre le 01/07/2021 et le 10/12/2021. Après cette date, seules les continuités de traitement étaient autorisées. Il est à noter que JEMPERLI (dostarlimab) est actuellement disponible en accès- précoce (20/09/2023) dans une autre indication à savoir : « JEMPERLI est indiqué 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. »³
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée en monothérapie est de 500 mg de dostarlimab toutes les 3 semaines pour les 4 premiers cycles, puis de 1 000 mg toutes les 6 semaines pour tous les cycles suivants. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anti-PD1.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, JEMPERLI (dostarlimab) est pris en charge dans l'indication de l'AMM en Italie, et est pris en charge par le <i>Cancer Drug Fund</i> au Royaume-Uni. Il n'est pas pris en charge en Belgique. Les demandes de prise en charge sont en cours en Allemagne, aux Pays-Bas et en Espagne. Aux Etats-Unis : JEMPERLI (dostarlimab) est pris en charge dans un libellé superposable.
Autre indication de l'AMM	« JEMPERLI est indiqué 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. »
Rappel des évaluations précédentes	La Commission a déjà évalué JEMPERLI (dostarlimab) dans l'indication de l'AMM à savoir « en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présentent 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 » et lui a octroyé un SMR insuffisant (avis du 06/10/21 ¹).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 6 décembre 2023. • Date d'adoption : 20 décembre 2023. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite de l'association IMAGYN) – Expertise externe : Oui

³ Décision n° 2023.0357/DC/SEM du 27 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité JEMPERLI disponible sur : [jemperli_ap_preamm_decision_et_avisct_ap250.pdf \(has-sante.fr\)](#)

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer de l'endomètre est la 4^{ème} cause de cancer chez la femme en France. Après le cancer du sein, c'est le plus fréquent des cancers gynécologiques. Il touche généralement les femmes après la ménopause ; l'âge moyen au moment du diagnostic est de 68 ans⁴. Parmi les signes d'appels, on note les douleurs pelviennes et les saignements vaginaux. Le cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, est défini respectivement comme une maladie ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine ou avancée au-delà de l'endomètre, avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale.

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

Les taux de survie à 5 ans varient de 74 % – 91 % aux stades FIGO⁵ I/II à 20 % – 26 % au stade FIGO IV. On estime qu'environ 25 % des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stades FIGO III/IV)⁶. Les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre ont de multiples symptômes cliniques, y compris la douleur, la fatigue, des hémorragies utérines post-ménopausiques et des métrorragies qui peuvent avoir un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle. Comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre peut être impactée durablement⁷. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Épidémiologie

Selon GLOBOCAN, en 2020 le cancer de l'endomètre (ou cancer du corps de l'utérus) se situe au 4^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France chez la femme avec une estimation de 10 982 nouveaux cas et 2 698 décès.⁸ Les facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont notamment la prise d'œstrogènes, un âge > 45 ans, l'obésité, l'utilisation de tamoxifène pendant > 2 ans, un syndrome de Lynch et des antécédents de radiothérapie pelvienne.^{4,9}

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge du cancer de l'endomètre dépend notamment du stade de la maladie et du niveau de risque de récurrence.

Selon les recommandations pour la pratique clinique Saint-Paul de Vence 2023^{10,11} :

- Aux stades précoces (FIGO I/II), le traitement repose sur la chirurgie ± un traitement adjuvant après évaluation du risque de rechute selon la classification moléculaire du référentiel ESTRO/ESGO/ESP (European Society of Gynaecological Oncology/ European Society for

⁴ InCa – Site : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Points-cles>

⁵ Federation of Gynecology and Obstetrics

⁶ Bendifallah S, Ouldamer L, Lavoue V, Canlorbe G, et al. Patterns of recurrence and outcomes in surgically treated women with endometrial cancer according to ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference risk groups: Results from the FRANCOGYN study Group. Gynecol Oncol. 2017 Jan;144(1):107-112.

⁷ InCa – La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Synthese>.

⁸ Site : <https://gco.iarc.fr/>. Consulté le 22/08/2023.

⁹ Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. Semin Oncol Nurs. 2019 Apr;35(2):157-165.

¹⁰ Recommandation Saint Paul de Vence 2023. Cancer de l'endomètre localisé. Site : <https://www.arcagy.org/gineco/2659>.

¹¹ Recommandation Saint Paul de Vence 2023. Prise en charge du cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute. Site : <https://www.arcagy.org/gineco/2659>.

Radiotherapy and Oncology / European Society of Pathology)¹². Selon le risque de rechute les traitements possibles sont la surveillance, la curithérapie, la radiothérapie externe associée ou non à la chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel.

- Aux stades avancés (stades FIGO III/IVA) : le traitement repose sur la chirurgie de cytoréduction en premier lieu si une résection complète est possible, ou après une chimiothérapie si la réponse est satisfaisante, associée à une chimiothérapie adjuvante par carboplatine/paclitaxel et à la radiothérapie externe. Le traitement par une curiethérapie complémentaire est possible dans certains cas.
- Au stade métastatique (stade FIGO IVB) ou en rechute : la chimiothérapie et l'hormonothérapie sont recommandées en 1^{ère} ligne. **En cas de rechute dans l'année suivant une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante à base de platine, un traitement de 2^{ème} ligne par lenvatinib/pembrolizumab peut être envisagé.**

En 2^{ème} ligne, le choix de traitement basé sur le statut MMR, les toxicités résiduelles, l'état général, les comorbidités et les traitements déjà reçus :

- En cas de traitement antérieur par hormonothérapie, une chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel est recommandée ou un traitement par hormonothérapie de 2^{ème} ligne est possible chez les patientes ayant eu un bénéfice clinique en 1^{ère} ligne.
- **En cas de traitement antérieur par carboplatine/paclitaxel, un traitement par lenvatinib/pembrolizumab est recommandé quel que soit le statut MMR. Il est à noter qu'en cas d'intervalle libre long > 6 mois pour une tumeur pMMR (MMR-proficient), la réintroduction d'un sel de platine est une option à discuter.**

Selon les recommandations européennes de l'ESMO 2022¹³, **au-delà de la 1^{ère} ligne de traitement, les options de traitement par chimiothérapie sont limitées et il n'y a pas de standard de traitement identifié :**

- **Un traitement par lenvatinib/pembrolizumab chez les patientes éligibles.**
- **La chimiothérapie par taxanes (paclitaxel) ou par doxorubicine.**
- **Un retraitement par chimiothérapie à base de sels de platine peut être considéré chez des patientes dont la rechute a eu lieu plus de 6 mois après la dernière chimiothérapie à base de sels de platine.**
- **Dans ces recommandations est cité comme option un traitement par dostarlimab en monothérapie après progression à la suite d'un traitement contenant une chimiothérapie à base de sels de platine chez les patientes MSI-H/dMMR.**

Dans les recommandations américaines du NCCN 2023¹⁴ il y a plus d'options de traitements dans la prise en charge du cancer de l'endomètre par rapport aux traitements préconisés dans les recommandations françaises et européennes.

➔ Traitements médicamenteux

Le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé en échec d'une chimiothérapie à base de platine repose sur l'association lenvatinib/pembrolizumab qui est recommandée quel que soit le statut MMR.

¹² Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. International Journal of Gynecologic Cancer Published Online First: 18 December 2020. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230

¹³ Oaknin, A et al. "Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up." Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology vol. 33,9 (2022): 860-877. doi:10.1016/j.annonc.2022.05.009

¹⁴ Abu-Rustum, Nadeem et al. "Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN vol. 21,2 (2023): 181-209. doi:10.6004/jnccn.2023.0006

Il est à noter que le 4 janvier 2023, la Commission de la Transparence a octroyé un SMR insuffisant à KEYTRUDA (pembrolizumab) dans une indication similaire : «en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints des tumeurs MSI-H ou dMMR suivantes : cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie ».¹⁵

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
Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de PD-1/PDL-1				
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.	30/03/2022	Important (pas d'ISP)	ASMR III par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel
Agents antinéoplasiques, inhibiteurs des protéines kinases				
LENVIMA (lenvatinib) EISAI	LENVIMA, en association au pembrolizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou suite à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine reçue quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.	30/03/2022	Important (pas d'ISP)	ASMR III par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel

A noter que l'association LENVIMA/ KEYTRUDA (lenvatinib/ pembrolizumab) qui a obtenu une AMM le 15/11/2021 n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de GARNET (date de début d'inclusion : 10/04/2017) compte tenu d'un développement concomitant.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

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 efficaces et bien tolérés permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de JEMPERLI (dostarlimab), dans cette indication, avait principalement reposé sur les données de la cohorte A1 issue d'une étude de phase I non comparative (GARNET). L'étude GARNET comportait deux étapes : une phase d'escalade de dose et une phase d'évaluation de l'effet du traitement. La deuxième étape de cette étude a été subdivisée en deux parties :

- partie 2A (cohortes d'évaluation de la sécurité à dose fixe)

¹⁵ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3406115/fr/keytruda-pembrolizumab-msi-h-ou-dmmr

- partie 2B (cohortes d'expansion) comprenant 5 cohortes selon le type de tumeurs.

Les patientes atteintes de cancer de l'endomètre MSI-H/dMMR étaient incluses dans la cohorte A1. L'objectif principal était d'évaluer la sécurité à dose fixe de dostarlimab puis l'efficacité de dostarlimab en termes de réponse globale confirmée et de durée de réponse chez 129 patientes qui avaient une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR) et qui étaient atteintes d'un cancer de l'endomètre récidivant ou avancé.

Lors de cet examen, le laboratoire avait fourni les résultats de la deuxième analyse intermédiaire. Le laboratoire avait également fourni des données de comparaisons indirectes qui n'ont pas pu être retenues du fait de faiblesses méthodologiques importantes.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de la réévaluation de JEMPERLI (dostarlimab) reposent sur :

- les résultats de la 3^{ème} analyse intermédiaire des données d'efficacité et de tolérance des cohortes A1 et A2 issue de l'étude GARNET (les données de la cohorte A2 qui a inclus des patientes pMMR ne seront pas décrites parce qu'elles ne sont pas l'objet de la réévaluation) ;
- les données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte sur la période du 4 mai 2021 au 30 juin 2021 ainsi que sur la période cumulée du 3 novembre 2020 au 30 juin 2021. Les données soumises, lors de l'examen initial, portaient sur la période du 3 novembre 2020 au 3 mai 2021 (cf. Données d'utilisation).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 06/10/2021)

« L'AMM conditionnelle de JEMPERLI (dostarlimab) est fondée sur les données d'une étude de phase I (GARNET) combinant un objectif de recherche de dose et d'évaluation de l'effet du traitement.

Pour rappel, une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

La demande d'inscription repose sur cette étude ainsi que sur des comparaisons indirectes ajustées versus des chimiothérapies.

Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude monobras GARNET a inclus 129 patientes ayant reçu au moins une dose de dostarlimab dont 108 constituant la population d'analyse principale de l'efficacité. L'âge médian des patientes était de 64,5 ans et elles étaient de stade ECOG 1 (61,1%) ou 0 (38,9%). La quasi-totalité des patientes avait une maladie au stade localement avancé ou métastatique (83%) et 71 patientes (66%) avaient un carcinome endométrioïdes de type I, 100% avaient reçu ou recevaient une chimiothérapie à base de platine.

JEMPERLI (dostarlimab) était administré en perfusion intraveineuse à la dose de 500 mg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles puis 1000 mg toutes les 6 semaines jusqu'à progression de la maladie, décès, retrait du consentement ou survenue d'une toxicité inacceptable. Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective confirmée évalué par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST v1.1.

Après un suivi médian de 16,3 mois (2ème analyse intermédiaire), le taux de réponse objective a été de 43,3% [IC95% :34,0 ;53,4], avec une majorité de réponse partielle (36 patientes sur 47). La durée

médiane de réponse n'a pas été atteinte. Pour 78,7% (37/47) des patientes, une durée de réponse de ≥ 6 mois a été rapportée. La médiane de survie globale n'a pas été atteinte. A noter qu'un nombre important de censures a été observé entre le 2ème et 4ème mois.

Compte tenu du caractère préliminaire des données (étude de phase I), aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur la qualité de vie.

Des comparaisons indirectes ont été effectuées versus la doxorubicine. Toutefois, compte tenu de l'utilisation exclusive de données issues de phase précoce (phase I pour l'étude de dostarlimab) portant sur de faibles effectifs, la validité de ces comparaisons indirectes ne peut être assurée.

Tolérance

L'analyse de tolérance a été effectuée sur les 129 patientes de l'étude GARNET ayant reçu au moins une dose de dostarlimab.

La fréquence des événements indésirables (EI) graves a concerné un patient sur 3 dans l'étude, et celle des EI de grades ≥ 3 a concerné près de la moitié des patientes.

La proportion d'EI ayant entraîné un arrêt définitif du traitement a été de 11,6%.

Au total, 5 patientes (3,9%) ont eu un EI évoluant vers le décès. Il s'agissait d'un épanchement pleural, d'une pneumonie, d'un sepsis et d'un choc. Aucun de ces décès n'a été estimé lié au dostarlimab par l'investigateur (étude en ouvert).

Par ailleurs, de nombreuses atteintes d'origines immunologiques (notamment la pneumopathie inflammatoire, la colite inflammatoire et l'hépatite) ont été retenus comme des risques importants dans le PGR.

Les données de tolérance sont limitées par le nombre de patientes et le recul limité de l'étude. »

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Etude GARNET (cohorte A1)

Dans cet avis, seront présentés les résultats de la troisième analyse intermédiaire de la partie 2B de l'étude GARNET.

Seuls les résultats de la cohorte A1 qui a inclus les patientes avec un cancer de l'endomètre au stade avancé ou récidivant avec une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) et qui est l'objet de la réévaluation seront présentés dans le présent avis.

Pour rappel, les résultats des deux premières analyses intermédiaires des données de la cohorte A1 issue de l'étude GARNET ont été présentés dans l'avis du 6 octobre 2021.

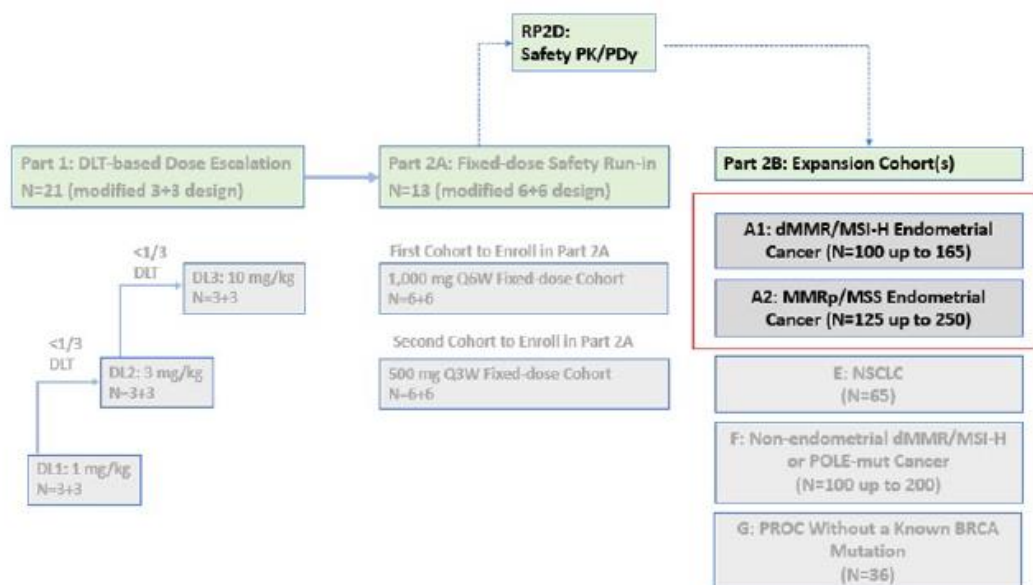
Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 1, non comparative, monobras, multicentrique, dont l'objectif est d'évaluer :

- la sécurité et la tolérance du dostarlimab chez les patientes avec une tumeur solide au stade avancé ou récidivant.
- l'efficacité du dostarlimab en termes de pourcentage de réponse globale confirmée (ORR) et durée de réponse (DOR) chez 143 patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé ou récidivant avec une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H)

Une analyse intermédiaire avait été initialement prévue au protocole. Les analyses intermédiaires 2 et 3 ont été ajoutées par l'amendement 6 du protocole. La troisième analyse intermédiaire avait été prévue quand environ 300 patients avec des tumeurs dMMR mesurables à l'inclusion et avec au moins 24 semaines de suivi, ont été inclus dans les cohortes A1 et F de la partie 2B de l'étude GARNET.

L'étude a débuté le 10 avril 2017 et la date de gel de la base de données pour cette analyse intermédiaire a été le 1^{er} novembre 2021.



Abbreviations: BRCA=breast cancer susceptibility gene; DLT=dose-limiting toxicity; POLE=polymerase epsilon; PROC=platinum-resistant ovarian cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose (also referred to as the RTD)

Figure 1 : Schéma de l'étude GARNET

Traitements reçus

Les patientes ont reçu dostarlimab 500 mg/kg voie IV, toutes les 3 semaines pendant 4 cycles puis 1000 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à une durée maximale de 2 ans.

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux ont été le taux de réponse objective confirmée (TRO)¹⁶ et la durée de la réponse (DoR)¹⁷, évalués par un comité de revue indépendant (CRI).

Les principaux critères de jugement secondaires ont été la survie sans progression (SSP)¹⁸, la survie globale (SG)¹⁹ et la qualité de vie²⁰.

¹⁶ Défini par la proportion de patientes avec la meilleure réponse globale (réponse complète (CR) ou réponse partielle (PR)) selon les critères RECIST v1.1.

¹⁷ Définie par le délai entre la première preuve documentée de réponse complète ou de réponse partielle et la première preuve documentée de progression de la maladie (PD) ou de décès selon les critères RECIST v1.1.

¹⁸ Définie par le délai entre la date de la 1^{ère} dose du médicament de l'étude et la date d'évaluation de la progression de la maladie (PD) ou le décès, quelle qu'en soit la cause selon les critères RECIST v1.1 évalué par un CRI.

¹⁹ Définie par le délai entre la date de la 1^{ère} dose du médicament de l'étude et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients vivant aux dernières nouvelles ont été censurés à la date du dernier contact.

²⁰ La mesure de la qualité de vie a été ajoutée par l'amendement 3 du protocole.

Les analyses du TRO et de la DoR ont été effectuées de manière descriptive avec la moyenne, l'écart-type, la médiane, le minimum et le maximum. Les analyses de la SSP selon les critères RECIST V1.1 et de la SG ont été effectuées avec une courbe de Kaplan-Meier.

Il n'y a pas eu de méthode de contrôle du risque alpha utilisée ; ces critères de jugement sont considérés comme exploratoires.

Analyse statistique

Le protocole prévoyait l'inclusion d'un total de 65 patientes dans la cohorte A1. En effet, sous l'hypothèse d'un taux réel de réponse objective de 40%, 65 patientes étaient nécessaires pour rejeter l'hypothèse nulle que le taux de réponse objective de dostarlimab soit inférieur ou égal à 20% avec une puissance d'au moins 92% et au seuil unilatéral alpha de 2,5%. La taille de l'échantillon de la cohorte A1 a été augmentée à 100 patientes et jusqu'à une limite de 165 patientes, pour permettre d'atteindre la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% d'exclure un taux de réponse de 25% ou moins, en supposant que le taux de réponse objective (ORR) serait de 35%.

Population de l'étude

Parmi les 512 patientes pré-sélectionnées pour participer à l'étude, un total de 314 patientes adultes a été inclus dans les cohortes A1 et A2 et a reçu au moins une dose de traitement par dostarlimab. Il y a eu 153 (48,7 %) patientes qui ont été incluses dans la cohorte A1. Parmi elles, 150 patientes avaient un cancer de l'endomètre avec un statut dMMR connu.

Les principales caractéristiques des patientes à l'inclusion ont été les suivantes : l'âge médian était de 65,0 ans (min – max : 39 ; 85). Toutes les patientes avaient un score compris entre 0 et 1.

Les stades FIGO au diagnostic étaient : FIGO III chez 56 (36,6 %) patientes puis FIGO I chez 52 (34,0 %) patientes, FIGO IV chez 32 (20,9 %) patientes et FIGO II chez 13 (8,5 %) patientes.

Le carcinome endométoïdes de type I était retrouvé chez 100 (65,4 %) patientes. Il s'agit de carcinomes endométoïdes de grades 1 et 2. Cinquante-et-une (33,3 %) patientes avaient un carcinome de l'endomètre de type II.

Aucune patiente n'était naïve de traitement systémique. La majorité des patientes avaient reçu une ou deux lignes de chimiothérapie antérieure. Cette proportion était respectivement de 62,1 % et 25,5 %. Il y avait 66 (43,1 %) patientes qui n'avaient jamais reçu de ligne de traitement pour la maladie métastatique et 73 (47,7 %) patientes qui avaient reçu une ligne de traitement au stade métastatique.

Résultats sur les critères de jugement principaux

La population d'analyse comprend 143 patientes avec des lésions considérées comme mesurables à l'inclusion par le CRI en aveugle et qui ont été inclus dans l'analyse des critères de jugement principaux. La durée médiane de suivi de la première dose de traitement à la progression de la maladie ou au décès était de 27,6 mois.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement principaux de l'étude GARNET, évalués par un comité de relecture indépendant

Critères de jugement	3ème analyse intermédiaire (N=143) Analyse du 01/11/2021 Données actualisées	2ème analyse intermédiaire (N=108) Analyse du 01/03/2020 Avis du 06/10/2021
Taux de réponse objective		
RC* + RP**, n, (%) [IC _{95%}]	65 (45,5) [37,1 ; 54,0]	47 (43,5) [34,0 ; 53,4]
RC, n (%)	23 (16,1)	11 (10,2)
RP, n (%)	42 (29,4)	36 (33,3)
Réponses en cours, n (%)	54/65 (83,1)	42/47 (89,4)
Durée de la réponse		
Durée de suivi médian (mois)	27,6	16,3
Médiane de survie, mois (min – max)	NA (1,18 – 47,21)	NA (2,6 – 28,1)
Durée de réponse ≥ 6 mois	59 (90,8)	37 (78,7)
Durée de réponse ≥ 12 mois	52 (80,0)	-

*RC : réponse complète ; **RP : réponse partielle

Résultats sur les critères de jugement secondaires

La durée médiane de suivi de la première dose de traitement au décès était de 29,4 mois. A titre informatif les résultats de la SSP et de la SG sont présentés dans ce tableau.

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires de SSP et SG de l'étude GARNET

Critères de jugement	3ème analyse intermédiaire (N=143) Données actualisées	2ème analyse intermédiaire (N=108) Avis du 06/10/2021
Survie sans progression		
Evénements observés, n (%)	83 (58,0)	57 (52,8)
Censures, n (%)	60 (42,0)	51 (47,2)
Médiane de survie, mois [IC _{95%}]	6,0 [4,1 ; 18,0]	-
Survie globale		
Evénements observés, n (%)	55 (38,5)	35 (32,4)
Censures, n (%)	88 (61,5)	73 (67,6)
Médiane de survie, mois [IC _{95%}]	NA* [25,7 ; NA*]	NA*

*NA = Non atteinte

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude GARNET de manière exploratoire à l'aide de deux questionnaires : EORTC QLQ-C30 (*EORTC Quality of Life Cancer Questionnaire 30*)²¹ et EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale*)²². Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

²¹ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est une échelle de mesure de la qualité de vie européenne spécifique aux cancers.

²² Le questionnaire EQ-5D-5L est une échelle de qualité de vie européenne comportant 5 dimensions (mobilité, soins de soi, activités habituelles, douleurs et inconfort, anxiété et dépression).

3.3 Profil de tolérance

Essai clinique

Le gel de la base de données de la cohorte A1 issue de la partie 2 de l'étude GARNET a eu lieu le 01 novembre 2021. La tolérance a été évaluée chez 153 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, avec 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. La médiane d'exposition au traitement a été de 34 semaines (Min – max : 3 – 220).

La majorité des patientes (99,3 %) ont rapporté des événements indésirables (EI) de tous grades. Les EI les plus fréquents étaient : anémie (33,3 %), nausée (32,7 %), diarrhée (29,4 %), fatigue (26,8 %), asthénie (23,5 %) et arthralgie (21,6 %). Des EI d'origine immunologique ont été observés chez 38,6 % des patientes.

Des EI de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 56,9 % des patientes. JEMPERLI (dostarlimab) a été arrêté définitivement chez 24 patientes (15,7 %) en raison d'un EI.

Des EI conduisant au décès ont été rapportés chez 6 patientes (3,9 %) : une inhalation, un cas d'épanchement pleural, un cas de pneumonie, un cas de sepsis, un choc et une infection urinaire.

Des EI graves ont été rapportés chez 37,9 % des patientes. Les effets indésirables graves étaient des événements indésirables d'ordre gastro-intestinal, hématologique ou immunologique.

RCP

Selon le RCP les effets indésirables associés le plus fréquemment à dostarlimab étaient d'origine immunologique. La plupart de ces effets indésirables, incluant des effets indésirables sévères, se sont résolus après l'initiation d'un traitement médical approprié ou l'arrêt de dostarlimab. Chez les patients qui présentaient des tumeurs solides avancées ou récidivantes (N = 605), les effets indésirables les plus fréquents (> 10%) étaient : anémie (28,6 %), diarrhées (26,0 %), nausées (25,8 %), vomissements (19,0 %), arthralgie (17,0 %), prurit (14,2 %), éruption cutanée (13,2%), fièvre (12,4%), augmentation de l'aspartate aminotransférase (11,2 %) et hypothyroïdie (11,2 %). JEMPERLI a été arrêté définitivement chez 38 patientes (6,3 %) en raison d'effets indésirables, la plupart d'origine immunologique. Les effets indésirables étaient graves chez 11,2 % des patientes ; les effets indésirables les plus graves étaient les effets indésirables d'origine immunologiques. Le profil de sécurité des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H dans l'étude GARNET (N=153) n'était pas différent de celui de l'ensemble de la population sous monothérapie.

PGR

Le résumé des risques du PGR de JEMPERLI (dostarlimab) (version 1.1, 12/04/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Effets indésirables d'origine immunologique (comme la pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique, la colite, les endocrinopathies, effets indésirables cutanés d'origine immunologique, la néphrite, le syndrome de réponse inflammatoire systémique, la myosite et d'autres effets indésirables d'origine immunologique) Réactions liées à la perfusion
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Tolérance au long cours

PBRER

Le laboratoire a fourni les trois derniers PBRER : PBRER couvrant la période du 21 avril 2021 au 20 octobre 2021 et le PBRER couvrant la période du 21 octobre 2021 au 20 avril 2022.

Deux signaux de tolérance ont été identifiés et en cours d'évaluation au cours de la période couverte par le PBRER du 21 avril 2021 au 20 octobre 2021 : « encéphalite » et « entérite ».

Au cours de la période couverte par le PBRER du 21 octobre 2021 au 20 avril 2022, un nouveau signal de tolérance « pneumopathie fatale » a été identifié, réfuté et clos. Les signaux « encéphalite » et « entérite » ont été clos car inclus dans les effets indésirables d'origine immunologique qui sont déjà des risques importants identifiés.

Durant ces périodes il n'y a pas eu de mise à jour du RCP et le PRAC de l'EMA qui a évalué ces rapports a conclu pour chacune des évaluations au rapport bénéfice/risque inchangé de JEMPERLI.

3.4 Données d'utilisation

Avis de la CT du 6 octobre 2021¹

« L'ANSM a octroyé le 03/11/2020, une ATU de cohorte dans le traitement du cancer de l'endomètre ayant une déficience du système de mésappariements des bases (dMMR/ une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-h) en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine. Le libellé de l'ATU de cohorte est superposable à celui de l'AMM. Auparavant, JEMPERLI (dostarlimab) était mis à disposition des patientes dans le cadre d'une ATU nominative (ATUn) entre le 06/05/2020 et le 03/11/2020 (début de l'ATUc). 14 ATU nominatives ont été octroyées par l'ANSM. A la date du 03/05/2021 (rapport intermédiaire de l'ATU de cohorte), 68 patientes ont été incluses dans l'ATU de cohorte dont 65 chez qui le traitement par dostarlimab a été instauré. La durée médiane de suivi dans l'ATU de cohorte des patients issus de l'ATU nominative était de 27,3 semaines (6,8 mois) et la durée médiane de suivi des patients inclus seulement dans l'ATUc était de 11,6 semaines (2,9 mois). Le protocole temporaire d'utilisation (PUT) prévoyait l'évaluation de la réponse tumorale (évaluation tumorale) et les fiches de suivi devaient être complétées à chaque cycle soit toutes les 3 semaines pour les 4 premiers cycles puis toutes les 6 semaines. Compte tenu du délai de suivi trop court, aucune conclusion ne peut être tirée sur l'efficacité de JEMPERLI (dostarlimab) dans ce contexte. »

Données d'ATU actualisées

Un total de 80 patientes a reçu JEMPERLI (dostarlimab) dans le cadre de l'ATU de cohorte sur la période cumulée du 3 novembre 2020 au 30 juin 2021 (soit deux mois supplémentaires par rapport à l'avis du 06/10/2021¹). La durée médiane d'exposition au traitement est de :

- 16,1 semaines pour les patientes ayant initié leur traitement directement dans le cadre de l'ATU de cohorte (Min – max : 0 – 32) ;
- 35,6 semaines pour les patientes ayant précédemment initié leur traitement sous ATU nominative (Min – max : 32 – 41).

Au cours du suivi 32 patientes ont eu au moins une évaluation de la réponse au traitement. Il n'y a eu de réponse complète chez aucune des patientes et une réponse partielle a été observée chez 12 (37,5%) patientes.

Un total de 69 événements indésirables sont survenus chez 31 (38,7%) patientes. Parmi les 31 cas, 20 cas étaient graves dont 5 cas étaient d'évolution fatale.

Les EI les plus fréquents étaient les troubles généraux et anomalies au site d'administration ainsi que les tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) qui représentaient

18,5% des EI chacun puis, les troubles de la peau et du tissu sous-cutané qui représentait 14,8% des EI. Des EI d'origine immunologique sont survenus chez 14 (17,5%) patientes.

Cinq patientes sont décédées. Les causes du décès étaient : une détresse respiratoire, un arrêt cardiaque, deux décès de cause inconnue et une dégradation de l'état général.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

JEMPERLI (dostarlimab) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et/ou le parcours de soin.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Selon le laboratoire, l'étude GARNET est la seule étude interventionnelle en cours concernant JEMPERLI chez les patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présentent une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité micro-satellitaire élevée (MSI-H), en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine.

→ Dans d'autres indications

Des études sont en cours dans le cancer de l'endomètre avancé ou récurrent en association avec une chimiothérapie (étude RUBY) et dans le cancer de l'endomètre avancé ou métastatique en monothérapie en 1^{ère} ligne chez les patientes dMMR (étude académique DOMENICA²³).

4. Discussion

La Commission avait rendu le 6 octobre 2021¹ un avis défavorable à l'inscription de JEMPERLI (dostarlimab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « En monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présentent 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 ») sur la base d'une étude non comparative de phase I alors qu'une comparaison était possible à différentes options thérapeutiques à cette ligne de traitement.

Les nouvelles données soumises par le laboratoire pour cette réévaluation sont :

- les résultats de la troisième analyse intermédiaire de la cohorte A1 issue de la partie 2 de l'étude GARNET. Le pourcentage de réponse globale confirmée évalué par un CRI en aveugle a été de 45,5% IC_{95%} [37,1 % ; 54,0 %] chez les patientes de la cohorte dMMR/MSI-H. Après un suivi médian de 27,6 mois, la durée médiane de réponse objective, évaluée par un CRI, n'a pas été atteinte.
- l'actualisation des données de tolérance ainsi que les données récoltées dans le cadre d'une ATU de cohorte qui sont détaillés au paragraphe correspondant.

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

²³ <https://arcagy.org/etudes-gineco/2609>

- l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance issue de comparaison directe ou indirecte de bonne méthodologie entre la chimiothérapie ou l'association lenvatinib/pembrolizumab et JEMPERLI (dostarlimab) rendant impossible la levée des incertitudes précédemment soulevées par la Commission ;
- les données issues de l'ATU de cohorte qui ne permettent pas de lever les incertitudes ;
- le profil de tolérance de JEMPERLI (dostarlimab) marqué par des EI graves notés chez 37,9 % des patientes et des EI de grades ≥ 3 chez 56,9 % des patientes. Ce profil de tolérance reste principalement marqué par des événements indésirables d'origine immunologique ;
- le caractère exploratoire des données de qualité de vie ;
- l'absence de donnée sur la tolérance du traitement à long terme ;
- les résultats de l'étude RUBY de phase III dans le cancer de l'endomètre en 1^{ère} ligne, qui ne permettront pas non plus de lever les incertitudes dans cette indication de 2^{ème} ligne.

Les données fournies à l'appui de cette demande ne permettent pas de lever les incertitudes relevées par la Commission lors du premier examen (avis du 06 octobre 2021¹). Ces données ne correspondent pas aux exigences minimales de la Commission pour apporter la preuve formelle de l'intérêt clinique de JEMPERLI (dostarlimab) dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre.

Compte tenu des données d'efficacité, de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie de JEMPERLI (dostarlimab) 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

JEMPERLI (dostarlimab) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique du traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présentent 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.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Sans objet.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer de l'endomètre est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est non établi faute de donnée comparative robuste disponible pour garantir la solidité des conclusions sur l'effet du traitement par JEMPERLI (dostarlimab) au regard des alternatives disponibles.

En effet, les données actualisées fournies à l'appui de cette demande issues d'une étude de phase I non comparative, ne permettent pas de lever les incertitudes soulevées par la Commission lors du premier examen (avis du 06 octobre 2021¹).

Compte tenu de ces incertitudes liées notamment :

- au caractère préliminaire des données d'efficacité disponibles,
- à l'absence de donnée comparative, alors qu'il existait des comparateurs cliniquement pertinents disponibles,
- à la toxicité significative qui reste marquée par des événements indésirables (EI) graves rapportée chez 37,9% des patientes et des EI de grades ≥ 3 rapportés chez plus d'un patient sur deux 56,9% après un recul supplémentaire (+11,3 mois de suivi médian).

Ces données ne correspondent pas aux exigences minimales de la Commission pour apporter la preuve formelle de l'intérêt clinique de JEMPERLI (dostarlimab) dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre récidivant ou avancé, dMMR/MSI-H, en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine.

➔ JEMPERLI (dostarlimab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie, du fait de l'absence de données de comparaison directe ou indirecte de bonne méthodologie vis-à-vis des comparateurs cliniquement pertinents alors que celle-ci était possible,
- l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,
- l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et/ou de vie.

JEMPERLI (dostarlimab) 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 JEMPERLI 500 mg (dostarlimab), solution à diluer pour perfusion, est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de JEMPERLI 500 mg (dostarlimab), solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Population cible

Sans objet.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.