



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

06 OCTOBRE 2021

dostarlimab
JEMPERLI 500 mg, solution pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans 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.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge du cancer de l'endomètre récidivant ou avancé repose sur les recommandations européennes (ESMO) et françaises.

Selon l'étendue, la localisation, l'histologie, l'état général des patientes, la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie ou l'hormonothérapie peuvent être envisagées comme options thérapeutiques.

Aux stades précoces de la maladie (stades FIGO I et II), la prise en charge est basée sur la chirurgie et est adaptée en fonction de la sévérité de la maladie et de l'atteinte ganglionnaire avec :

- Pour les cancers à bas risque : chirurgie seule.
- Pour les cancers à risque intermédiaire : chirurgie associée à une curiethérapie, à une radiothérapie,

- Pour les cancers à haut risque : chirurgie associée à une curiethérapie, une chimiothérapie et une radiothérapie externe.

Au stade avancé de la maladie (stade FIGO III), l'association d'une chimiothérapie à base de platine et d'une radiothérapie est recommandée.

Au stade métastatique de la maladie (stades FIGO IV), le traitement standard de 1ère ligne est une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel tous les 21 jours pendant 6 cycles. Un doublet cisplatine et doxorubicine ou un triplet cisplatine, doxorubicine et paclitaxel sont des options mais qui présentent une toxicité hématologique.

Les données sur lesquelles s'appuient l'utilisation d'une chimiothérapie en 2ème ligne chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre récidivant après échec d'un traitement à base de platine sont limitées. Ces nombreuses options thérapeutiques sont citées dans les recommandations sans priorisation.

Place de JEMPERLI (dostarlimab) dans la stratégie thérapeutique :

Considérant :

- **le caractère très 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 robustes permettant d'évaluer l'apport de JEMPERLI (dostarlimab) dans le 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 vis-à-vis des alternatives disponibles notamment la chimiothérapie alors qu'une étude comparative était possible,**
- **la toxicité marquée par une incidence des événements indésirables (EI) graves rapportée chez un tiers des patients (34%) et celle des EI de grades ≥ 3 chez près d'un patient sur deux (48,1%).**

La Commission de la Transparence considère 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 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).

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	JEMPERLI est indiqué 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.
SMR	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.
ASMR	Sans objet.
ISP	JEMPERLI (dostarlimab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le caractère très 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 robustes permettant d'évaluer l'apport de JEMPERLI (dostarlimab) dans le 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 vis-à-vis des alternatives disponibles notamment la chimiothérapie alors qu'une étude comparative était possible, - la toxicité marquée par une incidence des événements indésirables (EI) graves rapportée chez un tiers des patients (34%) et celle des EI de grades ≥ 3 chez près d'un patient sur deux (48,1%). <p>La Commission de la Transparence considère 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 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).</p>
Population cible	Sans objet.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de JEMPERLI (dostarlimab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « JEMPERLI est indiqué 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 ».

Le dostarlimab est un anticorps monoclonal entièrement humain de type G4 (IgG4) qui se lie au récepteur de mort programmée-1 (PD-1) et bloque son interaction avec ses ligands PD-L1 et PD-L2.

JEMPERLI (dostarlimab) a obtenu une AMM conditionnelle¹ le 21/04/2021 assortie de la demande de données complémentaires suivantes :

- les résultats mis à jour de la cohorte A1 de l'étude 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 (date d'échéance : 31 décembre 2022)
- les 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. Les résultats sont attendus pour le 21/12/2022.

De plus, ce médicament a bénéficié d'une ATU de cohorte dans un libellé superposable à celui de l'AMM

02 INDICATION

« JEMPERLI (dostarlimab) est indiqué 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. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être débuté et supervisé par des médecins spécialistes qualifiés et expérimentés dans le traitement du cancer. »

La détermination du statut dMMR/MSI-H de la tumeur doit être faite en utilisant une méthode validée telle que IHC, PCR ou NGS² (voir rubrique 5.1 du RCP pour les informations sur les tests utilisés dans les essais cliniques).

Posologie

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.

Le schéma posologique est présenté dans le Tableau 1.

¹ 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).

² IHC=immunohistochimie ; PCR= réaction en chaîne par polymérase ; NGS= séquençage de nouvelle génération

Tableau 1. Schéma posologique chez les patientes traitées par Dostarlimab

	500 mg une fois toutes les 3 semaines (1 cycle = 3 semaines)				1 000 mg une fois toutes les 6 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (1 cycle = 6 semaines)			
Cycle	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Continuer à administrer toutes les 6 semaines
Semaine	1	4	7	10	13	19	25	

3 semaines entre le cycle 4 et le cycle 5

L'administration de dostarlimab doit se poursuivre selon le calendrier recommandé jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Modifications de la dose

Réduire la dose n'est pas recommandé. Il peut être nécessaire de retarder l'administration ou d'arrêter le traitement si le profil de sécurité et de tolérance observé individuellement le requiert. Les modifications recommandées pour la gestion des effets indésirables sont précisées dans le Tableau 2.

Les recommandations détaillées pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique et des réactions liées à la perfusion sont décrites à la rubrique 4.4 du RCP.

Tableau 2. Recommandations pour la suspension ou l'arrêt de JEMPERLI		
Effets indésirables d'origine immunologique	Grade de sévérité ^a	Modification de traitement
Colite	2 à 3	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes de toxicité sont revenus aux grades 0-1.
	4	Arrêter définitivement le traitement.
Hépatite	Grade 2 avec ASAT ^b ou ALAT ^c > 3 et jusqu'à 5 x LSN ^d ou bilirubine totale > 1,5 et jusqu'à 3 x LSN	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes de toxicité sont revenus aux grades 0 à 1.
	Grade ≥ 3 avec ASAT ou ALAT > 5x LSN ou bilirubine totale > 3 x LSN	Arrêter définitivement le traitement (voir exception ci-dessous) ^e
Diabète sucré de type 1 (DT1)	3 à 4 (hyperglycémie)	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque la patiente est stabilisée sur le plan clinique et métabolique après une prise en charge adéquate.

Tableau 2. Recommandations pour la suspension ou l'arrêt de JEMPERLI		
Effets indésirables d'origine immunologique	Grade de sévérité ^a	Modification de traitement
Hypophysite ou insuffisance surrénalienne	2 à 4	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes sont revenus au grade 0 à 1. Arrêter définitivement le traitement en cas de récurrence ou d'aggravation malgré une hormonothérapie adéquate.
Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie	3 à 4	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes sont revenus au grade 0 à 1.
Pneumopathie inflammatoire	2	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes sont revenus aux grades 0-1. Arrêter définitivement le traitement si la patiente revient à une sévérité de grade 2.
	3 à 4	Arrêter définitivement le traitement.
Néphrite	2	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes sont revenus au grade 0 à 1.
	3 à 4	Arrêter définitivement le traitement.
Eruption cutanée d'origine immunologique	3	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes sont revenus au grade 0 à 1.
	4	Arrêter définitivement le traitement.
Autres effets indésirables d'origine immunologique (y compris mais sans s'y limiter : myosites, myocardites, encéphalites, neuropathies démyélinisantes dont le syndrome de Guillain Barré, sarcoïdoses, anémies hémolytiques auto-immunes, pancréatites, iridocyclites, uvéites, cétoacidoses diabétiques, arthralgie, rejets de greffes d'organes solides, réaction du greffon contre l'hôte	3	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes sont revenus au grade 0 à 1.
	4	Arrêter définitivement le traitement.

Tableau 2. Recommandations pour la suspension ou l'arrêt de JEMPERLI		
Effets indésirables d'origine immunologique	Grade de sévérité ^a	Modification de traitement
Récidive d'effets indésirables d'origine immunologique après leur retour à un grade de sévérité ≤ 1 (excepté pour la pneumopathie inflammatoire, voir ci-dessus)	3 à 4	Arrêter définitivement le traitement.
Autres effets indésirables	Grade de sévérité ^a	Modification de traitement
Réactions liées à la perfusion	2	Suspendre le traitement. Si la réaction disparaît dans l'heure qui suit l'arrêt de la perfusion, celle-ci pourra être reprise à 50 % du débit de perfusion initial ; sinon, recommencer la perfusion si les symptômes disparaissent avec une prémédication. Si les symptômes reviennent à un grade 2 avec une prémédication adéquate, arrêter définitivement le traitement.
	3 à 4	Arrêter définitivement le traitement.

^a Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute : Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0.

^b ASAT = aspartate aminotransférase

^c ALAT = alanine aminotransférase

^d LSN = limite supérieure à la normale

^e Chez les patientes présentant des métastases hépatiques et une augmentation du taux d'ASAT ou d'ALAT de grade 2 à l'initiation du traitement, si une augmentation des taux d'ASAT ou l'ALAT de

≥ 50 % par rapport à l'inclusion est observée pendant au moins 1 semaine, le traitement doit être arrêté.

Mode d'administration

JEMPERLI (dostarlimab) doit être utilisé exclusivement en perfusion intraveineuse. JEMPERLI doit être administré en perfusion intraveineuse à l'aide d'une pompe à perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

JEMPERLI (dostarlimab) ne doit pas être administré par injection rapide ou en bolus intraveineux.

Pour les instructions sur la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. »

04 BESOIN MEDICAL

Avec en 2018, 8224 nouveaux cas estimés et 2415 décès, le cancer de l'endomètre se situe au 4^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France chez la femme^{3,4}. Les principaux facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont la surcharge pondérale, la sédentarité, le diabète de type 2, l'hypertension, l'hyperoestrogénie et certaines prédispositions génétiques telles que le syndrome de Lynch dans 2 à 5% des cas⁵. Les taux de survie à 5 ans varient de 80% au stade I à 5% au stade

³ Institut National du Cancer. Les cancers en France. 2017.

⁴ Santé Publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Juillet 2019

⁵ Institut National du Cancer. Cancers de l'endomètre – Facteurs de risques : disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Facteurs-de-risque>

IV (métastatique)^{6,7}. Environ 20% des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stade III/IV)⁸.

Concernant sa prise en charge, les protocoles de chimiothérapies recommandés au niveau européen (ESMO)⁹ et national¹⁰ sont :

- Stades précoces ou localisés (stades I/ II) : chirurgie ± un traitement adjuvant par radiothérapie complété par une curiethérapie et/ou une chimiothérapie à base de platine.
- Stades avancés (FIGO III) : chimio-radiothérapie à base de platine.
- Stades métastatiques (FIGO IV) ou récurrents : chimiothérapie à base de carboplatine – paclitaxel.

Les options de traitement actuellement disponibles dans la prise en charge des cancers de l'endomètre récurrents ou avancés en deuxième intention comprennent la doxorubicine liposomale, l'oxaliplatine, le docétaxel, le topotécan et le bevacizumab.¹¹

Une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) peut être présente pour certaines tumeurs. Ces tumeurs MSI-H/dMMR représenteraient de 13% à 33% des cancers de l'endomètre¹². Au sein du microenvironnement tumoral de ces tumeurs, l'expression de certains « checkpoints » immunitaires (dont PD-1 et PD-L1) serait particulièrement augmentée. Leur prise en charge est actuellement identique à celle des patientes n'ayant pas de tumeur MSI-H/dMMR.

Après progression pendant ou après une chimiothérapie à base de platine, il n'existe pas à l'heure actuelle de standard thérapeutique validé dans la prise en charge en 2^{ème} ligne de traitement¹⁰. Les alternatives disponibles offrent une activité clinique limitée.

Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR), le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les chimiothérapies citées précédemment. Le pronostic du cancer de l'endomètre au stade avancé ou métastatique est sombre, avec une survie à 5 ans comprise entre 5% et 30%^{13,14}. Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

⁶ Ballester M et al. Nouvelles recommandations ESMO, ESGO, ESTRO sur la prise en charge des cancers de l'endomètre. Bull Cancer 2017;104:1032–1038

⁷ Concin N et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2020;0:12–39.

⁸ Miller DS, Blessing JA, Krasner CN, Mannel RS, Hanjani P, Pearl ML, Waggoner SE, Boardman CH. Phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: a study of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol. 2009 Jun 1;27(16):2686-91.

⁹ Ballester M et al. Nouvelles recommandations ESMO, ESGO, ESTRO sur la prise en charge des cancers de l'endomètre. Bull Cancer 2017;104:1032–1038.

¹⁰ Alexandre J et al. Prise en charge du cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute. Recommandations 2019 pour la pratique clinique (Colloque de Nice-Saint Paul de Vence). Bulletin du Cancer. 2020 ;107(10) :1006-1018.

¹¹ Recommandations de l'ESMO : Colombo, N et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer : Diagnosis, Treatment and Follow-up. Int J Gynecol Cancer. 2016;26(1), 2-30

¹² Green AK et al. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. American Society of Clinical Oncology Educational Book 2020;40:238-244.

¹³ Ballester M et al. Nouvelles recommandations ESMO, ESGO, ESTRO sur la prise en charge des cancers de l'endomètre. Bull Cancer 2017;104:1032–1038

¹⁴ Concin N et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2020;0:12–39.

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de JEMPERLI (dostarlimab) a été faite dans le champ de l'AMM à savoir le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant avec un défaut de réparation (dMMR)/une instabilité microsatellitaire (MSI-H) qui a progressé à la suite d'une chimiothérapie à base de platine (soit en 2^{ème} ligne de traitement). L'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou la déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN étant de connaissance récente, les traitements utilisés dans le cadre du cancer de l'endomètre indépendamment de la présence ou non de ces anomalies sont retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

05.1 Médicaments

En 2^{ème} ligne chez les patientes ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine, les options de traitement actuellement disponibles comprennent la doxorubicine liposomale, l'oxaliplatine, le docétaxel, le topotécan et le bévacicumab¹⁵, ils sont donc tous retenus comme des CCP de JEMPERLI (dostarlimab).

Il est à noter qu'une association KEYTRUDA (*pembrolizumab*) + LENVIMA (*lenvatinib*) est en cours d'évaluation auprès de l'EMA dans le cancer de l'endomètre avancé ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de sels de platine (AMM octroyée par la FDA le 22 juillet 2021). A ce jour, cette association n'est pas considérée comme un CCP.

¹⁵ Colombo, N et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer : Diagnosis, Treatment and Follow-up. Int J Gynecol Cancer. 2016;26(1), 2-30

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

A ce jour, les patientes en progression après un traitement à base de sels de platine sont traitées avec des cytotoxiques cités ci-dessus indifféremment de leur statut du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), ces médicaments sont donc tous retenus comme des CCP de JEMPERLI (dostarlimab).

Compte tenu le développement concomitant, il n'était pas attendu de comparaison directe avec l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) et LENVIMA (lenvatinib) à la date de la présente évaluation.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

L'AMM aux Etats-Unis a été octroyé le 22 avril 2021 par la Food and Drug Administration (FDA) dans l'indication similaire à celle de l'Europe :

« JEMPERLI (dostarlimab) est un anticorps anti-PD-1 indiqué dans 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), déterminé par test approuvé par la FDA, en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine ».

► Prise en charge dans l'Union européenne

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	En cours
Allemagne	En cours	En cours
Italie	En cours	En cours
Pays-Bas	Non (Absence de demande de prise en charge)	
Belgique	Non (Absence de demande de prise en charge)	
Espagne	Non (Absence de demande de prise en charge)	

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de JEMPERLI (dostarlimab) repose sur :

- **Etude GARNET** de phase I non comparative comportant deux étapes, la première étant une phase d'escalade de dose et la seconde évaluant l'effet du traitement via l'évaluation du taux de réponse chez les patients atteints de différentes tumeurs solides récurrentes ou avancées en progression de la maladie pendant ou après un traitement par chimiothérapie. L'étude a été menée en deux parties :

L'étape 2 a été subdivisée en 2 parties 2A et 2B :

- **Partie 2A** (cohortes d'évaluation de la sécurité à dose fixe)
- **Partie 2B** (cohortes d'expansion) ayant évalué l'efficacité et la sécurité du dostarlimab à la dose thérapeutique recommandée dans 5 cohortes selon le type des tumeurs – la cohorte A1 : patientes atteintes de cancer de l'endomètre MSI-h/ dMMR.
- Données de comparaisons indirectes, qui seront détaillées au paragraphe correspondant. (7.4.2 Données d'utilisation).

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude GARNET

Référence	A Phase 1 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of TSR-042, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Patients With Advanced Solid Tumors
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02715284
Objectif principal de l'étude	<p>Objectif principal de la partie 1 et 2A : Evaluer la sécurité et la tolérance du dostarlimab chez les patients atteints d'une tumeur solide avancée et déterminer la dose recommandée pour la phase II (DRPII).</p> <p>Objectif principal de la partie 2B - cohorte A1 : Evaluer l'activité antitumorale du dostarlimab chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre récurrent ou avancé dMMR/MSI-H en termes de taux de réponse objective (ORR) et de durée de la réponse (DOR) par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST v1.1.</p>
Type de l'étude	Etude clinique de phase I divisée en : <ul style="list-style-type: none">- une phase d'escalade de dose- une phase d'expansion
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 10/04/2017 Date de l'extraction des données de la 1 ^{ère} analyse intermédiaire : 08/07/2019 Date de l'extraction des données de la 2 ^{nde} analyse intermédiaire : 01/03/2020 Etude conduite dans 123 centres dans 9 pays (dont 7 centres en France ayant inclus 81 patients dont 18 patientes dans la cohorte A1)
Principaux critères d'inclusion	Les principaux critères d'inclusion étaient : <ul style="list-style-type: none">- Patiente âgée d'au moins 18 ans.- Patiente ayant un cancer de l'endomètre au stade avancé ou récurrent et dont la maladie a progressé avec les traitements anticancéreux disponibles ou qui était intolérante aux traitements et ayant les critères suivants pour l'inclusion dans la cohorte A1 :<ul style="list-style-type: none">○ Cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H○ Ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine.○ N'ayant pas reçu plus de 2 lignes de traitement antérieures au stade avancé ou récurrent (stades ≥IIIB). Les traitements par hormonothérapie

	<p>étaient acceptables mais n'étaient pas comptés dans les lignes de traitement antérieures.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Quelle que soit l'histologie à l'exception du sarcome endométrial (dont le carcinosarcome). ○ Dont 2 radiologies montrant une augmentation de la taille de la tumeur qui correspond aux critères de progression de la maladie pendant ou après le dernier traitement anticancéreux sur la base des critères RECIST v1.1 ont été soumises au centre de radiologie central avant la 1^{ère} dose de dostarlimab. ○ Avec au moins une lésion mesurable à l'inclusion confirmée par un Comité de revue indépendant. <ul style="list-style-type: none"> ○ Pour la détermination du statut dMMR/MSI-H : les patientes pouvaient être sélectionnées sur la base des résultats des analyses du statut MMR/MSI utilisant les méthodes IHC, PCR ou NGS effectuées par un laboratoire local certifié, mais l'éligibilité des patientes devait être déterminée par les résultats du statut MMR par IHC. Pour les patientes qui avaient un résultat du statut MMR par IHC disponible au niveau local, les échantillons tumoraux étaient soumis au laboratoire central d'IHC et la qualité était contrôlée et approuvée avant le Jour 1. Pour les patientes qui n'avaient pas de résultat du statut MMR par IHC disponible au niveau local (patientes avec des résultats par PCR ou NGS au niveau local), les résultats à l'analyse IHC effectuée par le laboratoire central d'IHC permettaient de confirmer l'éligibilité avant de procéder aux autres examens de sélection. Après les analyses du laboratoire central d'IHC, les tissus tumoraux restants pouvaient être envoyés au laboratoire central de NGS pour des analyses supplémentaires. <ul style="list-style-type: none"> - Score de performance ECOG ≤ 1. - Patiente avec une fonction des organes adéquate : <ul style="list-style-type: none"> ○ Numération absolue des neutrophiles $\geq 1,500/\mu\text{L}$. ○ Numération plaquettaire $\geq 100,000/\mu\text{L}$. ○ Taux d'hémoglobine $\geq 9 \text{ g/dL}$ ou $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$. ○ Créatinine sérique $\leq 1,5 \times$ limite supérieure de la normale (LSN) ou clairance calculée de la créatinine $\geq 50 \text{ mL/min}$ en utilisant l'équation de Cockcroft-Gault pour les patientes ayant un taux de créatinine $> 1,5 \times$ LSN. ○ Bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LSN ET bilirubine directe $\leq 1 \times$ LSN. ○ Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) $\leq 2,5 \times$ LSN, à moins que des métastases hépatiques ne soient présentes, auquel cas elles doivent être $\leq 5 \times$ LSN.
Principaux critères de non-inclusion	<p>Les principaux critères de non-inclusion étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patiente ayant déjà reçu un traitement avec un agent anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2. - Patiente ayant des métastases non contrôlées du système nerveux central et/ou une méningite carcinomateuse. Note : les patientes ayant des métastases cérébrales traitées antérieurement pouvaient participer à l'étude à condition qu'elles soient stables (sans preuve de progression par imagerie depuis au moins 4 semaines avant la 1^{ère} dose du médicament de l'étude et que tous les symptômes neurologiques soient revenus au niveau de base), qu'il n'y ait pas de preuve de nouvelles métastases cérébrales ou de métastases en expansion, et qu'elles soient cliniquement stables sans corticothérapie depuis au moins 7 jours avant l'administration du médicament de l'étude. Les patientes présentant des méningites carcinomateuses étaient exclues, quelle que soit la stabilité clinique. - Patiente ayant une autre affection maligne connue ayant progressé ou nécessité un traitement actif au cours des 2 dernières années sauf pour le carcinome basocellulaire de la peau, le carcinome épidermoïde de la peau

ayant subi un traitement potentiellement curatif ou le cancer in situ du col de l'utérus.

- Patiente considérée comme ayant un risque médical en raison d'un trouble médical grave et non contrôlé, d'une maladie systémique non maligne ou d'une infection active nécessitant une thérapie systémique. Les exemples spécifiques comprenaient, entre autres, une pneumonie active non infectieuse, une arythmie ventriculaire non contrôlée, un infarctus du myocarde récent (dans les 90 jours), des convulsions majeures non contrôlées, une compression instable de la moelle épinière, le syndrome de la veine cave supérieure ou tout trouble psychiatrique ou de toxicomanie qui aurait interféré avec les exigences de l'étude (y compris l'obtention du consentement éclairé).
- Patiente avec un diagnostic d'immunodéficience ou un traitement stéroïdien systémique ou toute autre forme de traitement immunosuppresseur dans les 7 jours précédant la 1^{ère} dose du médicament de l'étude.
- Patiente ayant une maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique au cours des 2 dernières années (c'est-à-dire avec l'utilisation d'agents modificateurs de la maladie, de corticostéroïdes ou de médicaments immunosuppresseurs). Le traitement de substitution (par exemple, thyroxine, insuline ou corticothérapie physiologique de substitution pour une insuffisance surrénale ou hypophysaire, etc.) n'était pas considéré comme une forme de traitement systémique. L'utilisation de stéroïdes inhalés, l'injection locale de stéroïdes et les gouttes ophtalmiques stéroïdiennes étaient autorisées.
- Patiente avec des antécédents de maladie pulmonaire interstitielle.
- Patiente n'ayant pas eu de résolution (c'est-à-dire absence de retour à la normale ou à un grade ≤ 1) d'un EI provoqué par la radiothérapie ou la chimiothérapie, ou administration de transfusions de produits sanguins (y compris de plaquettes ou de globules rouges), ou administration de facteurs de stimulation des colonies (y compris le facteur stimulant des colonies de granulocytes, le facteur stimulant des colonies de granulocytes et de macrophages ou l'érythropoïétine recombinante) dans les 3 semaines précédant la 1^{ère} dose du médicament de l'étude.
- Patiente ayant reçu un traitement anticancéreux antérieur (chimiothérapie, thérapies ciblées, radiothérapie ou immunothérapie) dans les 21 jours ou moins de 5 fois la demi-vie du traitement le plus récent avant le 1^{er} jour de l'étude, la période la plus courte étant retenue. Note : Une radiothérapie palliative dans un petit champ >1 semaine avant le 1^{er} jour du médicament de l'étude était autorisée.
- Patiente n'ayant pas eu de résolution (grade ≤ 1) des EI et/ou des complications d'une intervention chirurgicale majeure avant de commencer le traitement

Schéma de l'étude

Traitements étudiés	<p>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.</p> <p><u>Traitements concomitants non autorisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anticancéreux systémiques ou traitements biologiques - Immunothérapie/ Chimiothérapie non spécifiée dans le protocole - Radiothérapie dans les 3 semaines précédant le Jour 1 et pendant la durée de l'étude. Les radiothérapies palliatives sur un faible champ étaient autorisées si elles avaient lieu plus d'une semaine avant le 1^{er} jour de traitement de l'étude. - Chirurgie qui impliquait les lésions tumorales.
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Le taux de réponse objective (ORR)</u> défini par la proportion de patientes avec une réponse complète (CR) ou une réponse partielle (PR) (population d'efficacité principale) et évalué par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST v1.1. • <u>La durée de la réponse (DOR)</u> évaluée définie par le délai entre la première preuve documentée de réponse complète ou de réponse partielle et la 1^{ère} preuve documentée de progression de la maladie (PD) ou de décès (population d'efficacité principale) par un CRI selon les critères RECIST v1.1.
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Le taux de contrôle de la maladie selon les critères RECIST v1.1 (DCR)</u> évalué par un CRI et défini par la proportion de patientes ayant obtenu une réponse complète (RC), une réponse partielle (RP) ou une maladie stable (MS) (population d'efficacité principale). • <u>La survie sans progression selon les critères RECIST v1.1 (SSP)</u> évaluée par un CRI et 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 (population d'efficacité principale). • <u>La survie globale (OS : overall survival)</u> évaluée par le CRI et 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 (population d'efficacité principale). • <u>Le taux de contrôle de la maladie selon les critères irRECIST¹⁶ (irDCR : disease control rate)</u> évalué par l'investigateur et défini par la proportion de patientes ayant achevé une réponse complète (irRC), une réponse partielle (irRP) ou une maladie stable (irMS) (population d'efficacité secondaire). • <u>La durée de la réponse selon les critères irRECIST (irDOR)</u> évaluée par l'investigateur et définie par le délai entre la première preuve documentée de réponse complète (irRC) ou de réponse partielle (irRP) et la 1^{ère} preuve

¹⁶ irRECIST : immune-related RECIST

	<p>documentée de progression de la maladie (irPD) ou de décès (population d'efficacité secondaire).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>La survie sans progression selon les critères irRECIST (irSSP : <i>progression free survival</i>) évaluée par l'investigateur</u> et 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 (irPD) ou le décès, quelle qu'en soit la cause (population d'efficacité secondaire). • <u>Le taux de réponse objective selon les critères irRECIST (irORR) évalué par l'investigateur</u> et défini par la proportion de patientes ayant eu une réponse complète (irRC) ou une réponse partielle (irRP) (population d'efficacité secondaire). • <u>Qualité de vie</u> : évaluée par les questionnaires QLQ-C30 et EQ-5D-5L. 		
Taille de l'échantillon	<p>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%.</p> <p>La taille de l'échantillon de la cohorte A1 a été augmentée à 100 patientes, pour permettre d'atteindre la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% en excluant un taux de réponse de 25% ou moins et en supposant que le taux de réponse objective (ORR) serait de 35%.</p>		
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>Les analyses de l'ORR, la DOR et la DCR selon les critères RECIST V1.1 et irRECIST¹⁶ ont été effectuées de manière descriptive avec la moyenne, l'écart-type, la médiane, le minimum et le maximum.</p> <p>Les analyses de la SSP selon les critères RECIST V1.1 et irRECIST et de l'OS ont été effectuées avec une courbe de Kaplan-Meier.</p> <p><u>Les principales populations d'analyses de l'étude étaient :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population de tolérance correspondant à toutes les patientes ayant reçu le médicament de l'étude, quelle que soit la posologie. - Population d'efficacité principale évaluée selon les critères RECIST 1.1 par le comité de revue indépendant (CRI) et correspondant aux patientes de la population de tolérance ayant une maladie mesurable à l'inclusion (définie par l'existence d'au moins une lésion cible lors de l'évaluation de la tumeur à l'inclusion par le CRI) et pour lesquelles il est possible d'évaluer la tumeur pendant au moins 24 semaines au moment de l'analyse. - Population d'efficacité secondaire évaluée selon les critères « immune-related » RECIST (irRECIST) par l'investigateur et correspondant aux patientes de la population de tolérance ayant une maladie mesurable à l'inclusion (définie par l'existence d'au moins une lésion cible lors de l'évaluation de la tumeur à l'inclusion selon l'investigateur) et pour lesquelles il est possible d'évaluer la tumeur pendant au moins 24 semaines au moment de l'analyse. <p><u>Principaux amendements au protocole</u></p> <table border="1"> <tr> <td>Amendement 2 (31/10/2016)</td><td> <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte « cancer de l'endomètre » divisée en 2 cohortes en fonction du statut MSI. Une justification de la taille de l'échantillon a été ajoutée. - Modification des critères d'inclusion afin de : <ul style="list-style-type: none"> ○ fournir des informations sur les cohortes « cancer de l'endomètre », ○ clarifier les thérapies antérieures autorisées, ○ exclure les sarcomes de l'endomètre, ○ exiger la connaissance du statut MSI avant la 1^{ère} dose du médicament de l'étude. </td></tr> </table>	Amendement 2 (31/10/2016)	<ul style="list-style-type: none"> - Cohorte « cancer de l'endomètre » divisée en 2 cohortes en fonction du statut MSI. Une justification de la taille de l'échantillon a été ajoutée. - Modification des critères d'inclusion afin de : <ul style="list-style-type: none"> ○ fournir des informations sur les cohortes « cancer de l'endomètre », ○ clarifier les thérapies antérieures autorisées, ○ exclure les sarcomes de l'endomètre, ○ exiger la connaissance du statut MSI avant la 1^{ère} dose du médicament de l'étude.
Amendement 2 (31/10/2016)	<ul style="list-style-type: none"> - Cohorte « cancer de l'endomètre » divisée en 2 cohortes en fonction du statut MSI. Une justification de la taille de l'échantillon a été ajoutée. - Modification des critères d'inclusion afin de : <ul style="list-style-type: none"> ○ fournir des informations sur les cohortes « cancer de l'endomètre », ○ clarifier les thérapies antérieures autorisées, ○ exclure les sarcomes de l'endomètre, ○ exiger la connaissance du statut MSI avant la 1^{ère} dose du médicament de l'étude. 		

	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation des imageries tumorales des cohorte A1 et A2 par des évaluateurs centraux selon les critères RECIST v1.1 en complément de l'évaluation par l'investigateur selon les critères irRECIST.
Amendement 3 (09/10/2017)	<ul style="list-style-type: none"> - Ajout de l'évaluation rapportée par les patientes (PRO : <i>patient-reported outcomes</i>) pour soutenir les résultats de qualité de vie des cohortes A1 et F. - Planification d'une analyse intermédiaire des patientes avec un cancer MSI-H des cohortes A1 et F.
Amendement 5 (10/05/2019)	<ul style="list-style-type: none"> - Mise à jour de la définition des cohortes A1 et A2 suite à une analyse d'efficacité préliminaire, une réunion avec la FDA et un avis scientifique avec les autorités nationales européennes. La détermination du statut de la tumeur pour l'inclusion dans les cohortes « cancers de l'endomètre » pouvait donc être réalisée seulement par le statut MMR basé sur les résultats d'une analyse immunohistochimique. Les patientes avec un statut dMMR, ou un statut MSI-H en l'absence de statut MMR étaient incluses dans la cohorte A1. Les patientes avec statut MMR compétent ou un statut MSS en l'absence de statut MMR étaient incluses dans la cohorte A2. - Augmentation de la taille de l'échantillon de la cohorte A1 de 100 patientes minimum avec un objectif de 165 patientes.
Amendement 6 (07/01/2020)	<ul style="list-style-type: none"> - Ajout d'une nouvelle cohorte, cohorte G, pour évaluer l'efficacité et la tolérance du dostarlimab chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sans mutation BRCA connue qui ont été précédemment traitées par le bévaccizumab. - Mise à jour de l'objectif principal de la partie 2B pour inclure l'évaluation de la sécurité et de la tolérance du dostarlimab. - Ajout de 2 analyses intermédiaires lorsque 200 et 300 patientes ont été recrutées dans la cohorte A1 et F, respectivement. Chaque patiente devait avoir une maladie mesurable à l'inclusion et à au moins 24 semaines de suivi.

Résultats :

► Analyse et gels des données

- Données du 08/07/2019 : correspondant la première analyse intermédiaire.
- Données du 01/03/2020 : correspondant à la deuxième analyse intermédiaire.

► Effectifs

Au 01/03/2020 (2^{ème} analyse intermédiaire), 129 patientes avaient été incluses dans la cohorte A1 de l'étude GARNET dont 40 (37%) étaient toujours traitées. Au total, 126 avaient un statut dMMR connu et 3 un statut dMMR inconnu mais avec un statut MSI-h confirmé.

De plus, 108 patientes avaient une maladie mesurable à l'inclusion selon les critères RECIST v1.1 évalués par le CRI dont 105 avaient un suivi minimum de 24 semaines correspondant à la population d'efficacité principale.

► Principales caractéristiques des patientes à l'inclusion (cf tableau 1)

Les patientes de la population d'efficacité principale avaient un bon état général (ECOG 0-1) avec un âge médian de 64,5 ans dont 50% sont âgés de moins de 65 ans. La quasi-totalité des patientes avaient une maladie au stade avancé ou métastatique (83%) et 71 patientes (66%) avaient un carcinome endométrioïde de type I. La totalité des patientes (100%) avaient reçu un traitement antérieur à base de platine, quel que soit le stade de la maladie au diagnostic. Environ 2/3 des patientes étaient au stade métastatique et près de 20% étaient à un stade localement avancé de la maladie.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude GARNET

n (%)	dMMR connu (N=106)	MMR- inconnu/MSI-H (N=2)	Total (N=108)
Age, années			
Moyenne ± ET	63,4 ± 8,97	54,0 ± 0,00	63,2 ± 8,98
Médiane	65,0	54,0	64,5
Min-max	39-80	54-54	39-80
Groupe d'âge, n (%)			
<65 ans	52 (49,1)	2 (100,0)	54 (50,0)
≥65 ans et <75 ans	43 (40,6)	0	43 (39,8)
≥75 ans	11 (10,4)	0	11 (10,2)
Min-max	34,0-141,4	51,0-83,2	34,0-141,4
Score de performance ECOG PS, n (%)			
0	40 (37,7)	2 (100,0)	42 (38,9)
1	66 (62,3)	0	66 (61,1)
Stade de la maladie au diagnostic selon la classification FIGO, n (%)			
Stade I	41 (38,7)	0	41 (38,0)
Stade II	8 (7,5)	1 (50,0)	9 (8,3)
Stade III	37 (34,9)	1 (50,0)	38 (35,2)
Stade IV	20 (18,9)	0	20 (18,5)
Stade le plus récent de la maladie selon la classification FIGO, n (%)			
Stade I	12 (11,3)	0	12 (11,1)
Stade II	3 (2,8)	1 (50,0)	4 (3,7)
Stade III	19 (17,9)	0	19 (17,6)
Stade IV	70 (66,0)	1 (50,0)	71 (65,7)
Inconnu	2 (1,9)	0	2 (1,9)
Type histologique au diagnostic, n (%)			
Carcinome endométriode de type I	70 (66,0)	1 (50,0)	71 (65,7)
Carcinome endométriode de type II	35 (33,0)	1 (50,0)	36 (33,3)
Carcinome séreux	5 (4,7)	0	5 (4,6)
Carcinome à cellules claires	1 (0,9)	0	1 (0,9)
Carcinome squameux	1 (0,9)	0	1 (0,9)
Carcinome indifférencié	4 (3,8)	0	4 (3,7)
Carcinome mixte	6 (5,7)	0	6 (5,6)
Non spécifié	14 (13,2)	0	14 (13,0)
Autres	4 (3,8)	1 (50,0)	5 (4,6)
Inconnu	1 (0,9)	0	1 (0,9)
Grade de la maladie au diagnostic, n (%)			
Grade 1	31 (29,2)	0	31 (28,7)
Grade 2	41 (38,7)	1 (50,0)	42 (38,9)
Grade 3	29 (27,4)	1 (50,0)	30 (27,8)
Non évaluable	5 (4,7)	0	5 (4,6)
Traitement antérieur, n (%)			
Traitement anticancéreux antérieur	106 (100)	2 (100)	108 (100)
Chirurgie antérieure pour le cancer de l'endomètre	96 (90,6)	2 (100)	98 (90,7)
Radiothérapie anticancéreuse antérieure	76 (71,1)	1 (50,0)	77 (71,3)
Utilisation antérieure de bévacicumab	5 (4,7)	0	5 (4,6)
Traitement anticancéreux adjuvant ou néoadjuvant antérieur	57 (53,8)	2 (100)	59 (54,6)
Nombre de lignes de traitement antérieures, n (%)			
1	68 (64,2)	1 (50,0)	69 (63,9)
2	27 (25,5)	0	27 (25,0)
3	8 (7,5)	1 (50,0)	9 (8,3)
≥4	3 (2,8)	0	3 (2,8)
Nombre de lignes de traitement antérieures au stade métastatique^a, n (%)			
0	48 (45,3)	1 (50,0)	49 (45,4)
1	48 (45,3)	0	48 (44,4)
2	9 (8,5)	1 (50,0)	10 (9,3)

n (%)	dMMR connu (N=106)	MMR- inconnu/MSI-H (N=2)	Total (N=108)
3	1 (0,9)	0	1 (0,9)
Meilleure réponse à la dernière chimiothérapie à base de platine, n (%)			
Réponse complète	18 (17,0)	1 (50,0)	19 (17,6)
Réponse partielle	26 (24,5)	0	26 (24,1)
Intervalle sans progression depuis la dernière chimiothérapie à base de platine (mois)			
Moyenne ± ET	11,64 ± 15,868	18,87 ± 22,232	11,78 ± 15,896
Médiane	6,6	18,9	6,6
Min-max	0,2-123,0	3,2-34,6	0,2-123,0

► **Co-critère de jugement principal : taux de réponse objective, évalué par un comité de relecture indépendant**

► **2^{ème} analyse intermédiaire : données du 01/03/2020**

Parmi les 126 patientes avec un statut dMMR/MSI-h connu, 108 patientes remplissaient les critères pour être incluses dans l'analyse d'efficacité (maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 évalués par le CRI avec un suivi minimum de 24 semaines). Le suivi médian était de 16,3 mois (min-max : 11,3 ; 16,3).

L'évaluation de la réponse par le comité de relecture indépendant a mis en évidence une réponse confirmée complète ou partielle chez 47 patientes sur les 108 évaluées soit un taux de réponse objective de 43,5% [IC95% : 34,0 ; 53,4]. Il s'agissait en majorité de réponse partielle (36 patientes sur 47).

Tableau 2 : Etude GARNET : taux de réponse objective

	dMMR connu (N=106)	MMR- inconnu/MSI-H (N=2)	Total (N=108)
Taux de réponse objective selon les critères RECIST v1.1			
n (%)	46 (43,4)	1 (50,0)	47 (43,5)
IC95%	[33,8 ; 53,4]	[1,3 ; 98,7]	[34,0 ; 53,4]
Réponse en cours*, n (%)	41/46 (89,1)	1/1 (100)	42/47 (89,4)
Meilleure réponse observée, n (%)			
Réponse complète	11 (10,4)	0	11 (10,2)
Réponse partielle	35 (33,0)	1 (50,0)	36 (33,3)
Maladie stable	13 (12,3)	0	13 (12,0)
Progression de la maladie	39 (36,8)	0	39 (36,1)
Non évaluable	6 (5,7)	0	6 (5,6)
Non réalisé	2 (1,9)	1 (50,0)	3 (2,8)

Le pourcentage de réponse globale ORR a été estimé sur les seules 103 malades inclus avec un cancer de l'endomètre dMMR à 44,7% (IC95% 34.9-54.8%).

► **Co-critère de jugement principal : durée de la réponse selon les critères RECIST v1.1, évalué par un comité de relecture indépendant**

Parmi les 47 patientes ayant répondu au traitement, la médiane de durée de réponse n'a pas été atteinte à la date de la deuxième analyse intermédiaire (min-max : 2,6-28,1) avec une durée de réponse ≥ 6 mois pour 78,7% des patientes (37/47).

► **Critères de jugement secondaires**

Les résultats sur ces critères sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Critères de jugement secondaires

	dMMR connu (N=106)	MMR- inconnu/MSI-H (N=2)	Total (N=108)
Survie sans progression selon les critères RECIST v1.1			
Evénements observés	57 (53,8)	0	57 (52,8)
Censurés	49 (46,2)	2 (100)	51 (47,2)
Survie globale			
Evénements observés	35 (33,0)	0	35 (32,4)
Censurés	71 (67,0)	2 (100)	73 (67,6)
Fonction de distribution de la survie globale, % [IC95%]			
6 ^{ème} mois	81,1 [71,9 ; 87,5]	100 [100 ; 100]	81,3 [72,2 ; 87,6]
9 ^{ème} mois	75,2 [65,2 ; 82,7]	100 [100 ; 100]	75,5 [65,6 ; 82,9]
12 ^{ème} mois	68,8 [58,1 ; 77,3]	100 [100 ; 100]	69,2 [58,6 ; 77,6]

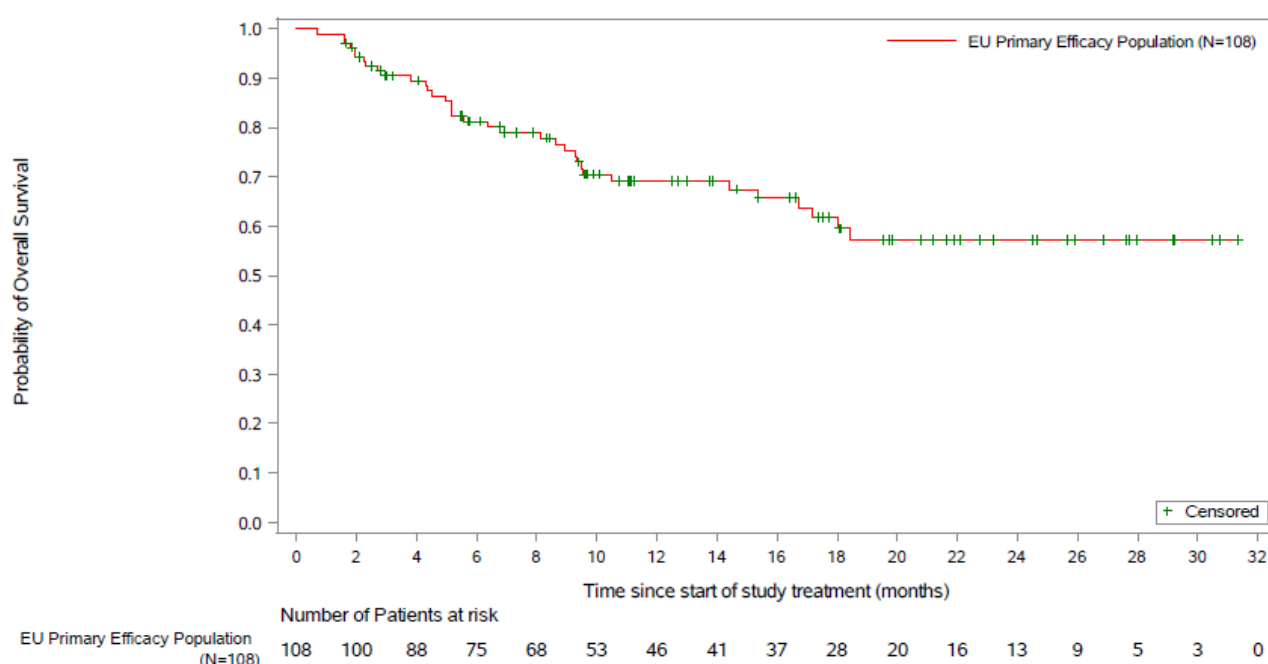


Figure 1 : Survie globale, analyse intermédiaire 2 (01/03/2020)

On note qu'un nombre de censure important est observé dès les premiers mois sur la courbe (cf. figure 1). A la date du 01/03/2020, la médiane de survie globale n'était pas encore atteinte.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été citée dans des critères exploratoires dans une étude de phase I dans l'étude GARNET à l'aide du questionnaire générique QLQ-C30 et du questionnaire EQ-5D-5L. De ce fait, on ne dispose d'aucune donnée d'un niveau de preuve suffisant pour évaluer ce critère.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude GARNET

Après un suivi de 16,3 mois, la majorité des patientes (95,2%) de l'étude de phase I, GARNET traitées à la dose de 500 mg/kg voie IV, toutes les 3 semaines pendant 4 cycles puis 1000 mg/kg toutes les 6 semaines, a eu un événement indésirable (EI), dont la plupart était lié au traitement (63,6%). La médiane de durée de traitement était de 26 mois (min-max : 3-139).

Les EI les plus fréquents ($\geq 10\%$) sont présentés ci-dessous (Tableau 3).

Tableau 1 : Evénements indésirables les plus fréquents dans l'étude GARNET, au 01/03/202

n (%)	dMMR connu (N=126)	MMR-inconnu/MSI- H (N=3)	Total (N=129)
Nombre (%) de patientes ayant présenté au moins un EIAT	120 (95,2)	3 (100)	123 (95,3)
Nausée	40 (31,7)	2 (66,7)	42 (32,6)
Diarrhée	35 (27,8)	1 (33,3)	36 (27,9)
Anémie	35 (27,8)	0	35 (27,1)
Fatigue	31 (24,6)	1 (33,3)	32 (24,8)
Asthénie	28 (22,2)	0	28 (21,7)
Constipation	25 (19,8)	0	25 (19,4)
Vomissement	24 (19,0)	0	24 (18,6)
Douleur abdominale	21 (16,7)	0	21 (16,3)
Toux	19 (15,1)	2 (66,7)	21 (16,3)
Arthralgie	18 (14,3)	2 (66,7)	20 (15,5)
Infection du système urinaire	19 (15,1)	1 (33,3)	20 (15,5)
Douleur dorsale	19 (15,1)	0	19 (14,7)
Prurit	18 (14,3)	0	18 (14,0)
Diminution de l'appétit	16 (12,7)	0	16 (12,4)
Myalgie	13 (10,3)	1 (33,3)	14 (10,9)
Pyrexie	13 (10,3)	1 (33,3)	14 (10,9)
Œdème périphérique	11 (8,7)	2 (66,7)	13 (10,1)
Rash	13 (10,3)	0	13 (10,1)

La fréquence des EI graves (EIG) a été de 34,1% et celle des EI de grades ≥ 3 de 48,1% (62/129).

La proportion d'EI ayant entraîné un arrêt définitif du traitement a été de 11,6% dont 3,6% lié au traitement.

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

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

Le résumé des risques du PGR de JEMPERLI (dostarlimab) (version 1.0 du 23/02/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Effets indésirables d'origine immunologique (pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique, colite, endocrinopathies, réaction de la peau d'origine immunologique, néphrite, syndrome de réponse inflammatoire systémique, myosite et autres) - Réaction liée à la perfusion
Risques importants potentiels	- Aucun
Informations manquantes	- Sécurité à long terme

7.3.3 Données issues du RCP

« Effets indésirables d'origine immunologique (voir rubrique 4.4 du RCP) »

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Une pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique est survenue chez 7 des 515 (1,4 %) patients recevant dostarlimab, dont des cas de grade 2 ou 3 chez 1,2 % et 0,2 % de patients respectivement. Une pneumopathie inflammatoire a entraîné l'arrêt du dostarlimab chez 3 patients (0,6 %).

Des corticoïdes systémiques (prednisone \geq 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez les 7 patients qui ont présenté une pneumopathie inflammatoire. La pneumopathie inflammatoire s'est résolue chez 6 patients (85,7 %).

Colite d'origine immunologique

Une colite est survenue chez 8 patients (1,6 %), dont des cas de grade 2 ou 3 chez 1,0 % et 0,6 % de patients respectivement. Une colite n'a pas entraîné l'arrêt de dostarlimab chez les patients.

Des corticoïdes systémiques (prednisone \geq 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez 2 patients (28,6 %). La colite s'est résolue chez 6 patients (75 %) ayant eu une colite.

Hépatite d'origine immunologique

Une hépatite d'une sévérité de grade 3 est survenue chez 1 patient (0,2 %). Des corticoïdes systémiques (prednisone \geq 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires. Une hépatite n'a pas entraîné l'arrêt du dostarlimab et s'est résolue.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Une hypothyroïdie est survenue chez 37 patients (7,2 %), toutes de grade 2. L'hypothyroïdie n'a pas entraîné l'arrêt du dostarlimab et s'est résolue chez 13 patients (35,1 %).

Une hyperthyroïdie est survenue chez 10 patients (1,9 %), dont des cas de grade 2 ou 3 chez 1,7 % et 0,2 % de patients respectivement. L'hyperthyroïdie n'a pas entraîné l'arrêt du dostarlimab et s'est résolue chez 8 patients (80 %).

Une thyroïdite est survenue chez 2 patients (0,4 %), toutes deux étaient des cas de grade 2. La thyroïdite ne s'est résolue chez aucun des deux patients mais n'a pas nécessité l'arrêt du dostarlimab.

Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 7 patients (1,4 %), dont des cas de grade 2 ou 3 chez 0,8 % et 0,6 % de patients respectivement. L'insuffisance surrénalienne a entraîné l'arrêt du dostarlimab chez 1 patient (0,2 %) et s'est résolue chez 2 patients (28,6 %).

Néphrite à médiation immunitaire

Une néphrite, incluant aussi une néphrite tubulo-intersticielle, est survenue chez 3 patients (0,6 %); toutes de grade 2. Des corticoïdes systémiques (prednisone \geq 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez 2 patients (66,7 %) ayant présentés une néphrite. La néphrite a entraîné l'arrêt du dostarlimab chez 1 patient (0,2%) et s'est résolue chez deux patients sur trois (66,7%).

Eruption cutanée d'origine immunologique

Une éruption cutanée d'origine immunologique (éruption cutanée, éruption cutanée maculo papuleuse, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée prurigineuse, pemphigoïde) est survenue chez 17 patients (3,3%), dont des cas de grade 3 chez 6 patients (1,2%) recevant dostarlimab. Le temps médian de survenue de l'éruption cutanée était de 41 jours (extrêmes de 2 jours à 407 jours).

Des corticoïdes systémiques (prednisone \geq 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez 5 patients (29 %) ayant présentés une éruption cutanée. L'éruption cutanée n'a pas nécessité l'arrêt du dostarlimab et s'est résolue chez 13 patients (76,5%).

Arthralgie d'origine immunologique

Une arthralgie d'origine immunologique est survenue chez 21 patients (4,1 %). Une arthralgie d'origine immunologique de grade 3 a été rapportée chez 3 patients (0,6 %) recevant du dostarlimab. Le temps médian de survenue de l'arthralgie était de 87 jours (extrêmes de 1 jour à 783 jours). Des corticoïdes systémiques (prednisone \geq 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez 2 patients (9,5 %) ayant présenté une arthralgie. L'arthralgie n'a pas nécessité l'arrêt du dostarlimab et s'est résolue chez 8 patients (38 %) ayant présenté une arthralgie.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion, parmi lesquelles des réactions d'hypersensibilité, ont été observées chez 7 patients (1,4 %), dont 1,2 % de grade 2 et 0,2 % de grade 3. Tous ces patients ont guéri de leur réaction à la perfusion. »

07.4 Données d'utilisation

7.4.1 Données d'ATU

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.

7.4.2 Données de comparaisons indirectes.

Le laboratoire a fourni les données d'une revue systématique de la littérature qui avait pour objectif d'identifier les données d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance du dostarlimab et de 6 chimiothérapies (paclitaxel, carboplatine + paclitaxel, doxorubicine, doxorubicine liposomale pégylée, carboplatine, cisplatine) dans le traitement du cancer de l'endomètre après une chimiothérapie à base de platine. Au total, 23 publications portant sur 13 études distinctes ont été sélectionnées. Lorsqu'elles étaient estimées réalisables, les comparaisons ont été effectuées selon la méthode de MAIC (matching-adjusted indirect comparison). Au total, 3 comparaisons indirectes avec 2 protocoles distincts ont été réalisées et seront décrites ci-dessous.

7.4.2.1 Comparaison externe formalisée avec les données individuelles des patientes de l'étude ZoptEC

Une comparaison avec un groupe composé de doxorubicine de l'étude ZoptEC (comparaison doxorubicine zoptariline versus doxorubicine simple) a été proposée. L'objectif principal de la comparaison externe avec l'étude ZoptEC était de comparer la survie globale des patientes traitées avec le dostarlimab par rapport à la doxorubicine.

Les covariables considérées dans le modèle de Cox incluaient l'âge au diagnostic, l'origine ethnique, le statut de performance ECOG, le stade FIGO au diagnostic, le type histologique, le grade de la tumeur au diagnostic et le recours à une chirurgie antérieure.

Il convient de souligner que :

- l'analyse est insuffisamment rapportée pour s'assurer de la comparabilité des groupes thérapeutiques obtenue après pondération
- l'interprétation causale en termes de bénéfice de dostarlimab sur la doxorubicine simple suppose qu'il n'existe pas d'autres facteurs de confusion que les 7 facteurs retenus, ce qui est incertain,
- le suivi de l'étude GARNET est faible et qu'on ne dispose pas de données sur le suivi de l'étude ZoptEC.

7.4.2.2 Comparaisons externes formalisées de type MAIC avec les autres données de la littérature

Des comparaisons indirectes ajustées par appariement (Matching-adjusted indirect comparisons, MAIC) non ancrées, sur données agrégées ont enfin été réalisées, permettant la comparaison de dostarlimab au paclitaxel, à la doxorubicine, à l'association carboplatine + paclitaxel, sur la survie globale et la survie sans progression.

Les variables considérées dans l'analyse sur la base d'une revue ciblée de la littérature et d'avis d'experts incluaient l'âge au diagnostic, l'origine ethnique, le statut de performance ECOG, le stade FIGO le plus récent avant l'initiation du traitement, le type histologique, le recours à une chirurgie antérieure, le profil moléculaire (dMMR/MSI-H) et le nombre de traitements anticancéreux antérieurs reçus.

Les moyennes de ces variables après ajustement de l'étude GARNET devaient être égales à celles des autres études. Si moins de 60% de la taille réelle de l'échantillon ou moins de 30 patients étaient obtenus, une liste réduite de variables pré-spécifiées comme les plus importantes par les experts de la maladie (type histologique, statut ECOG le plus récent avant l'instauration du traitement et nombre de traitements anticancéreux antérieurs reçus) devait être et a été utilisée dans la MAIC pour réduire les déséquilibres de poids des patients de l'étude GARNET et augmenter la taille effective de l'échantillon. Les différences standardisées de toutes les covariables après ajustement ont été réduites par rapport aux différences standardisées avant l'ajustement basé sur un seuil de 0,2517.

Cela revient donc à penser que les autres variables (l'âge au diagnostic, l'origine ethnique, le stade FIGO le plus récent avant l'instauration du traitement, le recours à une chirurgie antérieure, et le profil moléculaire (dMMR/MSI-H) peuvent être ignorées en tant que facteurs de confusion. Une analyse quantitative de biais liés aux acteurs de confusion non mesurés a cependant été effectuée afin d'évaluer la robustesse des résultats.

Les résultats des comparaisons externes de type MAIC ont suggéré des résultats en faveur du dostarlimab en termes de réduction du risque de décès, du risque de progression de la maladie et d'amélioration des taux de réponse.

Au total,

- Il s'agit de MAIC non ancrées, sujettes à de nombreuses sources de biais liées à la non prise en compte de facteurs de confusion ou d'interaction, ou avec déséquilibres résiduels, notamment quand les effectifs sont faibles, ou que les variables d'appariement ont une valeur pronostique modérée. On peut regretter l'absence de détails sur les équilibres obtenus entre groupes sur les variables d'intérêt et les tailles des échantillons obtenus.
- Les comparaisons indirectes ajustées par appariement supposent de plus la validité interne des études incluses alors que la qualité méthodologique des études sélectionnées est reconnue comme faible, à l'exception de l'étude McMeekin (seule étude clinique randomisée comparant ixabépilone et paclitaxel ou doxorubicine)

7.4.2.3 Etude de comparaison externe formalisée avec les données en vie réelle issues du registre anglais NCRAS

Une étude de cohorte observationnelle, rétrospective et descriptive conduite à partir des données issues de la plateforme *National Cancer Registry Analysis System* (NCRAS), un registre anglais de données en oncologie géré par le Public Health England a été réalisée afin de comparer les résultats d'efficacité de l'étude GARNET avec les résultats observés pour les traitements administrés à la cohorte en vie réelle.

La méthodologie de l'appariement a consisté en la réalisation d'une comparaison externe de type MAIC qui permet la comparaison des données individuelles de l'étude GARNET avec les données

agrégées issues du registre anglais NCRAS, en ajustant ces 2 groupes de patientes aux éventuels modificateurs de l'effet de traitement et/ou facteurs pronostiques.

Trois analyses de scénarios ont été conduites afin de considérer l'ajustement les facteurs

Enfin, une comparaison de type MAIC sur la survie globale a été réalisée entre l'échantillon des 129 incluses et un échantillon de 999 patientes issues d'une étude de cohorte, observationnelle, rétrospective, conduite à partir des données d'un registre anglais de données en oncologie géré par le Public Health England.

Trois « scénarios » ont été retenus, qui diffèrent en termes de facteurs de confusion pris en compte dans cette MAIC : (i) l'histologie, le grade de la maladie et le nombre de thérapies à base de platine antérieures ; (ii) l'histologie et le nombre de thérapies à base de platine antérieures ; (iii) l'origine ethnique, le statut de performance ECOG, le stade FIGO, l'histologie et le recours à une chirurgie antérieure.

Les résultats de la comparaison indirecte sur la survie globale ont suggéré, pour les trois scénarios testés, un HR compris entre 0,31 (IC95% : [0,20 ; 0,49]) et 0,52 (IC95% : [0,29 ; 0,92]) en faveur du dostarlimab.

Au total, les mêmes critiques que précédemment sur les MAIC non ancrées peuvent être reprises, d'autant qu'il s'agit ici de la comparaison à une étude de cohorte rétrospective, dont les traitements étaient très hétérogènes, et les inclusions plus anciennes (entre 2013 et 2018).

07.5 Résumé & discussion

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 endométrioïde 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 (2^{ème} 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 2^{ème} et 4^{ème} 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'une effusion pleurale, pneumonie, sepsis et 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.

► Discussion

L'évaluation de l'apport thérapeutique de JEMPERLI (dostarlimab) dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre présentant 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 est fondée sur les données d'une cohorte A1 (n=129) issue d'une étude phase I non comparative (GARNET).

Les données disponibles correspondent à l'analyse réalisée chez 108 patientes remplissant les critères d'éligibilité préétablis pour être inclus dans l'analyse d'efficacité (maladie mesurable à l'inclusion selon les critères RECIST v1.1). Après un suivi médian de 16,3 mois, les données ont suggéré un taux de réponse objective de 43% avec une médiane de durée de réponse non atteinte et une médiane de survie globale non atteinte.

Les données fournies à l'appui de cette demande 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. L'interprétation des résultats de l'étude GARNET est entachée de faiblesses méthodologiques, compte tenu notamment de l'absence de comparaison directe aux traitements disponibles (monochimiothérapies notamment par doxorubicine, topotécan, ...) afin de déterminer l'intérêt clinique de JEMPERLI (dostarlimab) par rapport à la prise en charge habituelle.

Par ailleurs, la Commission souligne les faiblesses méthodologiques de la comparaison indirecte fournie.

Le profil de tolérance a été marqué par une incidence des effets indésirables de grades ≥ 3 chez près d'un patient sur deux (48%) et celles des événements indésirables graves chez plus d'un patient sur trois (34%).

Il est à noter que l'EMA a exigé dans le cadre de l'AMM conditionnelle la réalisation d'une étude randomisée versus comparateur actif mais en première ligne de traitement du cancer de l'endomètre métastatique, les résultats de cette étude de phase III sont attendus pour décembre 2022. Par

conséquent, elle n'apportera pas de nouvelles données concernant l'AMM actuelle en deuxième ligne.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact de JEMPERLI (dostarlimab) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie. En conséquence, JEMPERLI (dostarlimab) n'apporte pas une réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

▮ Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer de l'endomètre		
Etude RUBY (NCT03981796)	Etude de phase III , contrôlée, randomisée, 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 en termes de survie sans progression en 1^{ère} ligne .	Décembre 2022
Etude DOMENICA (Essai académique)	Etude de phase III randomisée chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé/métastatique dMMR, comparant le dostarlimab à la chimiothérapie seule en 1^{ère} ligne .	Début estimé des inclusions : septembre 2021

7.6.2 Dans d'autres indications

Les études de phases II/III en cours sont présentées ci-dessous :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer de l'ovaire		
NCT04679064 (FIRST)	Etude de phase III randomisée évaluant le dostarlimab en association au niraparib par rapport au choix de l'investigateur (SOC) comme traitement de 1 ^{ère} ligne du cancer ovarien épithélial non mucineux de stade III ou IV.	2023
Cancer bronchique non à petites cellules		
NCT04655976 (COSTAR Lung)	Etude de phase II/III contrôlée, randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité de l'association dostarlimab + cobolimab + docétaxel versus l'association dostarlimab + docétaxel versus le docétaxel chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé ou métastatique qui ont reçu au moins 2 lignes de traitement antérieures.	2026

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du cancer de l'endomètre récidivant ou avancé repose sur les recommandations européennes (ESMO)¹¹ et françaises¹⁰.

Selon l'étendue, la localisation, l'histologie, l'état général des patientes, la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie ou l'hormonothérapie peuvent être envisagées comme options thérapeutiques.

Aux stades précoces de la maladie (stades FIGO I et II), la prise en charge est basée sur la chirurgie et est adaptée en fonction de la sévérité de la maladie et de l'atteinte ganglionnaire avec :

- Pour les cancers à bas risque : chirurgie seule.
- Pour les cancers à risque intermédiaire : chirurgie associée à une curiethérapie, à une radiothérapie,
- Pour les cancers à haut risque : chirurgie associée à une curiethérapie, une chimiothérapie et une radiothérapie externe.

Au stade avancé de la maladie (stade FIGO III), l'association d'une chimiothérapie à base de platine et d'une radiothérapie est recommandée.

Au stade métastatique de la maladie (stades FIGO IV), le traitement standard de 1^{ère} ligne est une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel tous les 21 jours pendant 6 cycles. Un doublet cisplatine et doxorubicine ou un triplet cisplatine, doxorubicine et paclitaxel sont des options mais qui présentent une toxicité hématologique¹⁷.

Les données sur lesquelles s'appuient l'utilisation d'une chimiothérapie en 2^{ème} ligne chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre récidivant après échec d'un traitement à base de platine sont limitées. Ces nombreuses options thérapeutiques sont citées dans les recommandations sans priorisation.

Place de JEMPERLI (dostarlimab) dans la stratégie thérapeutique :

Considérant :

- le caractère très 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 robustes permettant d'évaluer l'apport de JEMPERLI (dostarlimab) dans le 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 vis-à-vis des alternatives disponibles (notamment la chimiothérapie alors qu'une étude comparative était possible,
- la toxicité marquée par une incidence des événements indésirables (EI) graves rapportée chez un tiers des patients (34%) et celle des EI de grades ≥ 3 chez près d'un patient sur deux (48,1%).

La Commission de la Transparence considère 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 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).

¹⁷ Guide – affection longue durée, Cancer de l'endomètre. HAS Décembre 2010

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer de l'endomètre est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ La spécialité JEMPERLI (dostarlimab) est un médicament à visée curative.
- ▶ Compte tenu des données préliminaires disponibles issues d'une cohorte de 108 patientes dans une étude de phase I non comparative, qui ne permettent pas de déterminer l'intérêt clinique de JEMPERLI (dostarlimab) compte tenu des incertitudes liées notamment (cf. Rubrique 07.4 Résumé et Discussion) :
 - à l'absence de donnée comparative, alors qu'il existait des comparateurs cliniquement pertinents disponibles,
 - à la toxicité significative notée (des événements indésirables (EI) graves rapportée chez un tiers des patients (34%) et celle des EI de grades ≥ 3 chez près d'un patient sur deux (48,1%).) avec un recul limité dans le temps,son rapport efficacité/ effets indésirables vis-à-vis de ces comparateurs ne peut pas être établi.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. rubrique 5 comparateurs cliniquement pertinents).
- ▶ JEMPERLI (dostarlimab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (cf. rubrique 08 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, en l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie, du fait de l'absence de données de comparaison robustes vis-à-vis des comparateurs cliniquement pertinents alors que celle-ci était possible,
- de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact sur la qualité de vie et l'organisation des soins,

JEMPERLI (dostarlimab) n'est susceptible pas 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 (dostarlimab) est insuffisant au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

09.3 Population cible

Sans objet.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Sans objet.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 19/05/2021 Date d'examen : 22/09/2021 Date d'adoption : 06/10/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>JEMPERLI 500 mg, solution pour perfusion</u> Flacon (verre) – 10 ml (50 mg/ml) – Boîte de 1 flacon CIP : 34009 550 808 6 2
Demandeur	LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (centralisée) : 21/04/2021 AMM conditionnelle (engagement dans le cadre de l'AMM : cf. chapitre 1)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I 1 ^{ère} ATU nominative le 06/05/2020 ATU de cohorte (octroyée le 22/10/2020 par l'ANSM et débutée le 03/11/2020 Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01XC40

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire