

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE FINAL

DOSTARLIMAB 50 mg/mL, Solution pour perfusion

Période du 04/05/2021 au 30/06/2021

Période cumulée du 03/11/2020 au 30/06/2021

I. INTRODUCTION

Dostarlimab, 50 mg/mL, solution pour perfusion a été mis à disposition en France dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" dans l'indication suivante :

« 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, et sans aucune autre option thérapeutique. »

Le 03 novembre 2020, l'ATU de cohorte dostarlimab, 50 mg/mL, solution pour perfusion a démarré après son approbation le 22 octobre 2020.

Le 21 avril 2021, le dostarlimab (JEMPERLI®) a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) octroyée par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) dans l'indication suivante : « 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. »

L'ATU de cohorte s'est poursuivie jusqu'au 30 juin 2021. Dostarlimab est actuellement disponible via le dispositif post-ATU.

Ce rapport périodique couvre les données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte sur la période du 04 mai 2021 au 30 juin 2021 et en cumulé sur la période du 03 novembre 2020 au 30 juin 2021. Il s'agit du résumé du rapport final de l'ATU de cohorte.

II. DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'ATU DE COHORTE

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

II.1.1. Données recueillies sur la période

Au cours de cette période, 17 médecins exerçant dans 13 établissements hospitaliers différents répartis sur le territoire national ont complété une fiche de demande d'accès via l'outil électronique mis à disposition ou via une fiche papier.

Sur la période considérée, 19 patientes ont été incluses dans le cadre de cette ATU de cohorte. Parmi les 19 patientes incluses, 16 ont été considérées comme traitées et exposées au traitement.

Au cours de cette période, 15 fiches de demande d'accès au traitement, 53 fiches de suivi (dont 1 pour une patiente nouvellement traitée) et 7 fiches d'arrêt de traitement (uniquement pour des patientes incluses sur la période précédente) ont été complétées pour les patientes incluses.

Caractéristiques des patientes exposées

Parmi les 16 nouvelles patientes exposées, l'âge moyen au moment de l'inclusion des patientes était de $69,6 \pm 10,5$ ans et l'âge médian de 68,5 ans (54 ; 93) et 50% des patientes avaient entre 60 et 70 ans. Le poids mesuré au moment de la demande d'accès était en moyenne de $75,0 \pm 26,0$ kg avec un poids médian de 72,5 kg (45 ; 130).

Au diagnostic, 64% des nouvelles patientes présentaient une maladie de stade IVB et 27% des cancers étaient diagnostiqués à un stade \leq II. A la rechute, selon les données disponibles, toutes les patientes (5) présentaient une tumeur à un stade IV. Dans 50% des cas, il s'agissait d'un cancer du type I, avec une histologie de type endométrioïde pour 81% des patientes. 15 patientes (94%) présentaient des métastases.

Traitements antérieurs :

Au moment de l'inclusion, 12 nouvelles patientes (75%) avaient bénéficié d'une chirurgie. L'intégralité des chirurgies avait conduit à une résection complète.

Une radiothérapie avait été effectuée chez 8 patientes (50%) et une curiethérapie chez 5 patientes (33%).

Au moins une chimiothérapie adjuvante avait été réalisée chez 2 patientes (13%) et 12 patientes (75%) avaient été traitées par au moins une chimiothérapie en situation métastatique.

II.1.2. Données cumulées

Au cours de la totalité de la période de l'ATU, 80 médecins exerçant dans 59 établissements hospitaliers différents répartis sur le territoire national ont complété une fiche de demande d'accès via l'outil électronique mis à disposition ou via une fiche papier.

Dans le cadre de cette ATU de cohorte, 87 patientes ont été incluses.

Parmi les 91 demandes, 87 patientes ont été incluses, 80 patientes ont été considérées comme traitées et exposées au traitement.

Au cours de l'ATU, 87 fiches de demande d'accès au traitement, 140 fiches de suivi et 16 fiches d'arrêt de traitement ont été complétées pour les patientes incluses.

Caractéristiques des patientes exposées

Parmi les 80 patientes exposées, l'âge moyen au moment de l'inclusion des patientes était de $69,1 \pm 10,4$ ans et l'âge médian de 69,4 ans (41 ; 93) et 36% des patientes avaient entre 70 et 80 ans. Le poids mesuré au moment de la demande d'accès était en moyenne de $72,5 \pm 17,8$ kg avec un poids médian de 67,0 kg (45 ; 130).

Au diagnostic, 40% des patientes présentaient une maladie de stade IVB et 25% des cancers étaient diagnostiqués à un stade \leq II. A la rechute, 87% des cancers (20 patientes) étaient à un stade IV. Dans

64% des cas, il s'agissait d'un cancer de type I, avec une histologie de type endométrioïde pour 81% des patientes. 69 patientes (86%) présentaient des métastases.

Traitements antérieurs :

Au moment de l'inclusion, 58 patientes (73%) avaient bénéficié d'une chirurgie. La majorité des chirurgies avaient conduit à une résection complète (82%).

Une radiothérapie avait été effectuée chez 43 patientes (54%) et une curiethérapie chez 32 patientes (41%).

Au moins une chimiothérapie adjuvante avait été réalisée chez 28 patientes (35%) et 34 patientes (43%) avaient été traitées par au moins une chimiothérapie en situation métastatique.

Données recueillies au cours du suivi

Des données de suivi ont été renseignées pour 50 patientes exposées (62,5%), obtenues par le biais de fiches de suivi qui étaient attendues à chaque cycle de dostarlimab à savoir toutes les 3 semaines pendant les 4 premiers cycles puis toutes les 6 semaines.

➤ Exposition au traitement

Pendant la période de suivi, la durée médiane d'exposition au traitement était de :

- 16,1 semaines pour les patientes ayant initié leur traitement directement dans le cadre de l'ATU de cohorte (maximum 32 semaines)
- 35,6 semaines pour les patientes ayant précédemment initié leur traitement sous ATU nominative (minimum 32 - maximum 41 semaines).

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, la durée d'exposition maximale possible était de 33,6 semaines correspondant à la durée entre le 1er et le dernier jour de l'ATU.

Parmi les 50 patientes pour lesquelles au moins une fiche de suivi a été complétée, 2 patientes (2,5%) ont fait l'objet d'au moins une modification de traitement (modification de posologie et/ ou arrêt temporaire) au cours du suivi. Il s'agissait d'arrêts temporaires : dans un cas pour une raison d'allergie médicamenteuse à un autre médicament, dans l'autre cas pour une hyperglycémie.

➤ Efficacité du traitement

La réponse au traitement a été renseignée chez seulement 32 patientes à travers les fiches de suivi et d'arrêt. L'évaluation est basée sur la meilleure réponse.

Meilleure réponse	N=32
<i>Réponse complète</i>	0 (0,0%)
<i>Réponse partielle</i>	12 (37,5%)
<i>Maladie stable</i>	9 (28,1%)
<i>Progression</i>	11 (34,4%)
<i>Non évaluable ou non renseignée</i>	1 (3,1%)
Taux de contrôle de la maladie (<i>réponse complète + partielle + maladie stable</i>)	21 (65,6%)

Données concernant l'arrêt du traitement

Parmi les 80 patientes exposées, 17 arrêts de traitement ont été enregistrés. La raison principale d'arrêt est la progression de la maladie pour 11 patientes.

II.2. Données de pharmacovigilance

II.2.1. Données recueillies sur la période

Sur la période, un total de 20 effets indésirables (EI) (dont 11 graves), ont été rapportés chez 12 patientes et regroupés dans la base de pharmacovigilance de GSK en 12 cas de pharmacovigilance. Parmi ces 12 cas, 8 étaient graves.

Parmi ces 20 EIs, 8 EIs ont entraîné l'arrêt définitif du traitement (pour 7 cas soit 7 patientes).

Un cas d'évolution fatale a été rapporté sur cette période. Il s'agit d'un décès de cause inconnue survenu dans un délai non précisé après la première perfusion de Dostarlimab chez une patiente de 75 ans qui a été hospitalisée pour un syndrome subocclusif. Une évaluation tumorale a montré une progression de la maladie.

Les EIs les plus fréquemment rapportés ont été des tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) avec 7 EIs (35%) survenus chez 7 patientes qui étaient tous considérés comme graves et inattendus. Pour tous ces EIs, le PT est Malignant neoplasm progression. Ils correspondaient tous à des cas liés à la maladie sous-jacente et ont tous entraîné un arrêt du traitement.

Viennent ensuite les investigations avec 3 EIs (15%).

II.2.2. Données cumulées

Les données nationales de pharmacovigilance portent sur tous les cas de pharmacovigilance rapportés dans le cadre de l'ATU de cohorte sur la période du 03 novembre 2020 au 30 juin 2021.

Sur la période concernée, 25 cas de PV reliés au traitement, survenus chez 25 patientes (31,2% des patientes exposées) ont été rapportés, dont 16 cas graves.

Pour ces 25 cas, un total de 54 EIs (dont 24 graves) ont été rapportés.

Parmi ces 54 EIs :

- 8 EIs ont entraîné une modification de traitement (diminution de posologie) (pour 1 cas soit 1 patiente)
- 6 EIs ont conduit à une interruption temporaire du traitement (pour 2 cas soit 2 patientes)
- 21 EIs ont entraîné l'arrêt définitif du traitement (pour 12 cas soit 12 patientes).

Au cours de cette ATU, 5 cas d'évolution fatale ont été rapportés correspondant à :

- 2 décès de cause inconnue
- 1 cas de détresse respiratoire
- 1 cas d'arrêt cardiaque
- 1 cas de dégradation de l'état général.

Les EIs les plus fréquemment rapportés ont été des troubles généraux et anomalies au site d'administration avec 10 EIs (18,5%) dont 3 graves, survenus chez 7 patientes (8,7% des patientes exposées). Parmi ces EIs, 3 étaient inattendus à savoir :

- Une asthénie de grade 3 avec anorexie de grade 3, métrorragie de grade 3, diarrhées, nausées et vomissement survenus chez une femme de 72 ans 21 jours après l'initiation du traitement par dostarlimab.
- Un décès de cause inconnue survenu dans un délai non précisé après la première administration de dostarlimab.
- Un décès de cause inconnue décrit ci-dessus sur la période

Viennent ensuite les tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) avec 10 EIs (18,5%) graves et inattendus qui correspondaient tous à des cas liés à la maladie sous-jacente.

Enfin, il y a les troubles de la peau et du tissu sous-cutané avec 8 EIs (14,8%).

Globalement, les données de sécurité recueillies dans le cadre de l'ATU étaient cohérentes avec le profil de sécurité du dostarlimab mis en évidence dans les essais cliniques.

III. CONCLUSION

Les données collectées sur la période de ce rapport allant du 04 mai 2021 au 30 juin 2021 et celles recueillies pour toute la durée de l'ATU (du 03 novembre 2020 et 30 juin 2021) indiquent que le dostarlimab a été utilisé conformément aux recommandations du Protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) : patientes présentant un cancer primitif avancé (stade III ou IV) ou récidivant de l'endomètre dMMR/MSI-H diagnostiqué par une méthode validée, ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine, ayant reçu au maximum 2 lignes de traitement pour un cancer avancé ou récidivant, hors hormonothérapie, présentant un score ECOG \leq 1.

D'après les données de réponse disponibles, le taux de contrôle de la maladie est de 65,6%.

Au vu des données de pharmacovigilance recueillies dans le cadre de cette ATU, le profil de tolérance du dostarlimab reste conforme à celui mis en évidence lors des essais cliniques et son rapport bénéfice/risque reste favorable.

Les données de pharmacovigilance vont continuer à être surveillées tout au long de l'utilisation du dostarlimab.