

N/Réf. CIS 6 484 960 7

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

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

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

Date du dépôt de la demande : 05 avril 2024 complétée le 15 avril 2024 et le 29 avril 2024

Nom du demandeur : GlaxoSmithKline France

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

DCI/nom de code : dostarlimab

Indication thérapeutique revendiquée :

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

Avis de l'ANSM :

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

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

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

- Annexes : - Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Pièce jointe RCP, étiquetage, notice

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

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

JEMPERLI 500 mg, solution à diluer pour perfusion (dostarlimab) dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis le 21/04/2021 en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine.

Une autorisation d'accès précoce pré-AMM¹ (Décision n° 2023.0357/DC/SEM) a été octroyée le 27/09/2023 pour JEMPERLI en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique, correspondant à la population ITT de l'étude RUBY (étude pivot de phase III réalisée chez 494 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé (stade III ou IV) ou récidivant dont l'objectif principal était d'évaluer l'intérêt de l'ajout du dostarlimab à une chimiothérapie à base de carboplatine-paclitaxel en termes de survie sans progression et de survie globale dans cette population).

L'extension d'indication de l'AMM de JEMPERLI en première ligne associé à une chimiothérapie standard chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de statut dMMR/MSI-H a été octroyée le 07/12/2023 par la Commission européenne. L'indication octroyée est la suivante : « 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 ». Pour cette population, la continuité de prise en charge en France est donc assurée par le biais de l'accès précoce post-AMM.

Une demande d'extension d'indication de l'AMM dans la population globale de l'étude RUBY est attendue pour le 2^{ème} trimestre 2024.

Dans ce contexte, le laboratoire sollicite un nouvel accès précoce pré-AMM dans la population non couverte à ce jour par l'AMM, à savoir les patientes (nouvelles ou déjà initiées au traitement) adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, qui ne présente pas de déficience du système de réparation des mésappariements des bases / d'instabilité microsatellitaire (pMMR/MSS), ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu, et candidates à un traitement systémique.

Dans cette population, l'ANSM a d'ores et déjà attesté de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans son avis¹ en date du 08/09/2023.

Des données cliniques complémentaires ont néanmoins été soumises ; il résulte de l'évaluation de ces données que:

Des données actualisées de survie globale (SG) ont été soumises (gel de base du 22/09/23). Dans la population globale de l'essai (51% de maturité), une réduction statistiquement significative du risque de décès de 31% a été mise en évidence dans le bras expérimental en comparaison au bras contrôle (HR de 0,69 ; IC95% [0,539 ; 0,890] ; p=0,002 inférieur au seuil d'arrêt pour déclarer la supériorité de 0,01101). La médiane de survie globale était de 44,6 mois dans le bras expérimental *versus* 28,2 mois dans le bras contrôle soit une amélioration de +16,4 mois. Dans la population de patientes pMMR/MSS (55% de maturité), les données disponibles ne montrent pas d'effet délétère sur la survie globale [HR 0,79 ; IC95% (0,602 ; 1,044)] (analyse exploratoire pré-spécifiée au protocole).

Ces données ne sont pas de nature à modifier l'avis de l'ANSM rendu dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce de Jemperli octroyée le 27/09/23 chez les patientes tout statut confondu.

¹ Haute Autorité de Santé. Décision d'accès précoce pré-AMM JEMPERLI. 27/09/23. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3466095/fr/jemperli-dostarlimab-cancer-de-l-endometre

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

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

Le RCP, la notice et l'étiquetage proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints.