

## Décision n° 2023.0357/DC/SEM du 27 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité JEMPERLI

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 27 septembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;  
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;  
Vu le règlement intérieur du collège ;  
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;  
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire GSK pour la spécialité JEMPERLI, reçue le 15 juin 2023 ;  
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 23 juin 2023 au demandeur ;  
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 3 août 2023 au demandeur ;  
Vu les informations complémentaires reçues le 28 août 2023 ;  
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 8 septembre 2023 ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 20 septembre 2023 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament JEMPERLI (dostarlimab), dans l'indication « En combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement des patientes adultes atteintes de cancer de l'endomètre avancé ou récidivant et candidates à un traitement systémique ».

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

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement des patientes adultes atteintes de cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique » étaient fortement présumées.

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

- L'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave et invalidante, dès lors que le cancer de l'endomètre est une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patientes.
- Il n'existe pas de traitement approprié puisqu'une supériorité en matière de survie sans progression a été démontrée avec JEMPERLI (dostarlimab) associé à la chimiothérapie à base de carboplatine/paclitaxel par rapport à la chimiothérapie carboplatine/paclitaxel et placebo, avec une tolérance jugée acceptable. L'hormonothérapie est recommandée uniquement chez un sous-groupe de patientes bien défini : maladie peu évolutive et carcinome endométrioïde RH +, TP53 non muté, bas grade.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

- Ce médicament est présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui a démontré son intérêt en matière d'efficacité vis-à-vis du standard de prise en charge du cancer de l'endomètre au stade avancé nouvellement diagnostiqué ou en rechute dans une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle. Les résultats du hazard ratio sur la survie sans progression ont été chez les patientes avec un statut dMMR/MSI-H : HR= 0,28 (IC95% = [0,162 ; 0,495] ; p < 0,0001) et dans la population globale : HR = 0,64 (IC95% = [0,507 ; 0,800] ; p < 0,0001 avec une différence absolue en médiane de + 3,9 mois) ; le plan de développement est adapté et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

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

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

**JEMPERLI 500 mg – solution à diluer pour perfusion**

du laboratoire GSK

dans l'indication « en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement des patientes adultes atteintes de cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique »

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

Article 2

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

Article 3

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

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 27 septembre 2023.

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

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

dostarlimab

**JEMPERLI 500 mg,**

solution à diluer pour perfusion

Accès précoce pré-AMM

**Adopté par la Commission de la transparence le 20 septembre 2023**

- Cancer de l'endomètre
- Adulte

## Synthèse

Avis **favorable** à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « JEMPERLI est indiqué en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique »

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

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que le cancer de l'endomètre est une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patientes.

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

- Une supériorité en matière de survie sans progression a été démontrée avec JEMPERLI (dostarlimab) associé à la chimiothérapie à base de carboplatine/paclitaxel par rapport à la chimiothérapie carboplatine/paclitaxel + placebo, avec une tolérance jugée acceptable.
- L'hormonothérapie est recommandée uniquement chez des patientes sélectionnées qui sont RH+, avec un cancer de type endométrioïde et de bas grade.

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

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

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge qui a démontré son intérêt en matière d'efficacité vis-à-vis du standard de prise en charge du cancer de l'endomètre au stade avancé nouvellement diagnostiqué ou en rechute dans une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle. Les résultats du hazard ratio sur la survie sans progression ont été chez les patientes avec un statut dMMR/MSI-H : HR= 0,28 (IC95% = [0,162 ; 0,495] ;  $p < 0,0001$ ) et dans la population globale : HR = 0,64 (IC95% = [0,507 ; 0,800] ;  $p < 0,0001$  avec une différence absolue en médiane de + 3,9 mois). Aucune différence sur la survie globale n'a été observée lors de l'analyse intermédiaire sur ce critère ;
- le plan de développement est adapté ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée	5
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Couverture du besoin médical	8
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>8</b>
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude RUBY	8
3.3 Profil de tolérance	15
3.4 Données d'utilisation	17
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	17
3.6 Programme d'études	18
<b>4. Discussion</b>	<b>18</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence :</b>	<b>18</b>
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	19
5.2 Absence de traitement approprié	19
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	19
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	19
5.5 Recommandations	19

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM</b>
<b>DCI (code ATC)</b>	dostarlimab (L01FF07)
<b>Présentation concernée</b>	Boîte de 1 flacon de 10 ml (50 mg/ml) (CIP : 34009 550 808 6 2)
<b>Laboratoire</b>	GLAXOSMITHKLINE
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<p><b>Indication sollicitée par le laboratoire : « JEMPERLI en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement des patientes adultes atteintes de cancer de l'endomètre avancé ou récidivant et candidates à un traitement systémique »</b></p> <p><b>L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 08/09/2023) : « JEMPERLI est indiqué en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé <b>nouvellement diagnostiqué</b> ou récidivant et candidates à un traitement systémique ».</b></p>
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	<p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription hospitalière</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p>
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	Dans l'indication concernée par la demande la dose recommandée est de 500 mg de dostarlimab toutes les 3 semaines pour les 6 premiers cycles (en combinaison avec la chimiothérapie), puis de 1 000 mg toutes les 6 semaines pour tous les cycles suivants jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable ou pour une durée maximale de 3 ans. Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un anti-PD1.
<b>Information au niveau international*</b>	JEMPERLI (dostarlimab) ne dispose d'aucune AMM dans l'indication faisant l'objet de la présente demande.
<b>Rappel des autres indications AMM</b>	Pour rappel, JEMPERLI (dostarlimab) est également indiqué dans le cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine. Un service médical insuffisant a été attribué par la Commission le 6 octobre 2021 pour cette indication.
<b>Evaluation par la Commission</b>	<p>Calendrier d'évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Date d'examen et d'adoption : 20 septembre 2023.</li> <li>- Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (contributions écrites des associations Patients en réseau et IMAGYN)</li> <li>- Expertise externe : Non</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée

#### Description de la maladie

Le cancer de l'endomètre est la 4ème cause de cancer chez la femme en France. Après le cancer du sein, c'est le plus fréquent des cancers gynécologiques. Il touche généralement les femmes après la ménopause ; l'âge moyen au moment du diagnostic est de 68 ans.<sup>1</sup> Parmi les signes d'appels, on note les douleurs pelviennes et les saignements vaginaux. Le cancer de de l'endomètre, récidivant ou avancé, est défini respectivement comme une maladie ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine ou avancée au-delà de l'endomètre, avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale.

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

Les taux de survie à 5 ans varient de 74 % – 91 % aux stades FIGO<sup>2</sup> I/II à 20 % – 26 % au stade FIGO IV. On estime qu'environ 25 % des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stades FIGO III/IV).<sup>3</sup> Les patientes atteintes de cancer de l'endomètre présentent de multiples symptômes cliniques, y compris la douleur, la fatigue, des hémorragies utérines post-ménopausiques et des métrorragies qui peuvent avoir un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle. Comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre peut être impactée durablement.<sup>4</sup> Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

#### Épidémiologie

Selon GLOBOCAN, en 2020 le cancer de l'endomètre (ou cancer du corps de l'utérus) se situe au 4ème rang des cancers les plus fréquents en France chez la femme avec une estimation de 10 982 nouveaux cas et 2 698 décès.<sup>5</sup> Les facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont notamment la prise d'œstrogènes, un âge > 45 ans, l'obésité, l'utilisation de tamoxifène pendant > 2 ans, un syndrome de Lynch et des antécédents de radiothérapie pelvienne.**Erreur ! Signet non défini. Erreur ! Signet non défini.**<sup>6</sup>

### 2.2 Prise en charge actuelle

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

Selon les recommandations pour la pratique clinique Saint-Paul de Vence 2023<sup>7,8</sup> :

- Aux stades précoces (stades FIGO I/II), le traitement repose sur la chirurgie ± un traitement adjuvant après évaluation du risque de rechute selon la classification moléculaire du référentiel

<sup>1</sup> InCa – Site : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Points-cles>

<sup>2</sup> Federation of Gynecology and Obstetrics

<sup>3</sup> Bendifallah S, Ouldamer L, Lavoue V, Canlorbe G, et al. Patterns of recurrence and outcomes in surgically treated women with endometrial cancer according to ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference risk groups: Results from the FRANCOGYN study Group. *Gynecol Oncol.* 2017 Jan;144(1):107-112.

<sup>4</sup> INCa – La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Synthese>.

<sup>5</sup> Site : <https://gco.iarc.fr/>. Consulté le 22/08/2023.

<sup>6</sup> Passarelo K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Semin Oncol Nurs.* 2019 Apr;35(2):157-165.

<sup>7</sup> Recommandation Saint Paul de Vence 2023. Cancer de l'endomètre localisé. Site : <https://www.arcagy.org/gineco/2659>.

<sup>8</sup> Recommandation Saint Paul de Vence 2023. Prise en charge du cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute. Site : <https://www.arcagy.org/gineco/2659>.

ESTRO/ESGO/ESP (*European Society of Gynaecological Oncology/ European Society for Radiotherapy and Oncology / European Society of Pathology*)<sup>9</sup> :

- Tumeur à risque faible : il n'y a pas d'indication à un traitement adjuvant.
  - Tumeur à risque intermédiaire : la curiethérapie est indiquée ; la surveillance est une option si la patiente est âgée de moins de 60 ans.
  - Tumeur à risque intermédiaire élevé : la curiethérapie ou la radiothérapie externe sont possibles.
  - Tumeur à risque élevé : la chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel et la radiothérapie externe sont recommandées en association.
- **Aux stades avancés (stades FIGO III/IVA) : le traitement repose sur la chirurgie de cytoréduction en premier lieu si une résection complète est possible, ou après une chimiothérapie si la réponse est satisfaisante, associée à une chimiothérapie adjuvante par carboplatine/paclitaxel et à la radiothérapie externe. Le traitement par une curiethérapie complémentaire est possible dans certains cas.**
- Au stade métastatique (stade FIGO IVB) ou en rechute : la chimiothérapie et l'hormonothérapie sont recommandées en 1<sup>ère</sup> ligne. Il n'existe pas de données de comparaison directe entre la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Selon avis d'experts, la chimiothérapie doit être privilégiée dans les situations où l'hormonothérapie est considérée comme peu efficace.

**En 1<sup>ère</sup> ligne métastatique ou rechute :**

- **L'hormonothérapie est recommandée uniquement chez un sous-groupe de patientes sélectionnées (maladie peu évolutive et carcinome endométrioïde RH +, TP53 non muté, bas grade). Il n'y a pas de standard validé mais les progestatifs possèdent le meilleur niveau de preuve.**
- **La chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel est le traitement de référence dans les autres cas. Chez les patientes fragiles, la combinaison du carboplatine avec le paclitaxel fractionné, ou une monothérapie par carboplatine sont des options.**
- **En cas de rechute dans l'année suivant une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante à base de platine, un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne par lenvatinib/pembrolizumab peut être envisagé.**
- **En cas de statut dMMR, l'inclusion dans un essai clinique d'immunothérapie est une option.**

En 2<sup>ème</sup> ligne, le choix de traitement basé sur le statut MMR, les toxicités résiduelles, l'état général, les comorbidités et les traitements déjà reçus :

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

En 3<sup>ème</sup> ligne ou en cas de contre-indication à un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne par lenvatinib/pembrolizumab, un traitement par paclitaxel ou doxorubicine est possible chez les patientes présentant un intervalle de rechute court.

---

<sup>9</sup> Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. International Journal of Gynecological Cancer. Published Online First: 18 December 2020. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230

Selon les recommandations européennes de l'ESMO 2022<sup>10</sup> :

La stratégie thérapeutique recommandée en 1<sup>ère</sup> ligne pour les stades I à IVA est la même que celle des recommandations françaises.

**En cas de cancers de l'endomètre métastatiques (stade FIGO IVB) ou récurrents qui ne peuvent pas être traités par chirurgie et/ou radiothérapie, le standard de traitement reste la chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel en 1<sup>ère</sup> ligne ou l'hormonothérapie chez des patientes sélectionnées (carcinome endométrioïde de bas grade et statut RH+).**

Chez ces patientes, au-delà de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, les options de traitement par chimiothérapie sont limitées et il n'y a pas de standard de traitement identifié :

- Les options palliatives sont la chimiothérapie par taxanes (paclitaxel) ou par doxorubicine.
- Un retraitement par chimiothérapie à base de sels de platine peut être considéré chez des patientes dont la rechute a eu lieu plus de 6 mois après la dernière chimiothérapie à base de sels de platine.
- Un traitement par dostarlimab en monothérapie après progression à la suite d'un traitement contenant une chimiothérapie à base de sels de platine chez les patientes MSI-H/dMMR.
- Un traitement par lenvatinib/pembrolizumab.

Dans les recommandations américaines du NCCN 2023<sup>11</sup> il y a plus d'options de traitements adjuvants systémiques dans la prise en charge du cancer de l'endomètre par rapport aux traitements préconisés dans les recommandations françaises et européennes.

Il est à noter que les résultats d'analyse intermédiaire d'une étude publiée en 2023 dans le NEJM, comparant l'effet du pembrolizumab associé à la chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel à la chimiothérapie seule sur la survie sans progression chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé (stade III ou IV) ou récidivant, semblent favoriser le groupe pembrolizumab chez les patientes dMMR (HR : 0,30 ; IC<sub>95%</sub> [0,19 ; 0,48] ; p < 0,001) et chez les patientes pMMR (HR : 0,54 ; IC<sub>95%</sub> = [0,41 ; 0,71] ; p < 0,001).<sup>12</sup>

### ➔ Traitements médicamenteux

Le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou en première récurrence et candidates à un traitement systémique repose sur les options thérapeutiques suivantes : carboplatine/paclitaxel ou l'hormonothérapie. La chimiothérapie et l'hormonothérapie ne disposent pas d'une AMM dans l'indication considérée mais la chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel est considérée comme le standard de traitement dans les recommandations en vigueur sur la base d'études de phase III comparatives.<sup>13</sup>

### ➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

<sup>10</sup> Oaknin, A et al. "Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 33,9 (2022): 860-877. doi:10.1016/j.annonc.2022.05.009

<sup>11</sup> Abu-Rustum, Nadeem et al. "Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* vol. 21,2 (2023): 181-209. doi:10.6004/jnccn.2023.0006

<sup>12</sup> Eskander, Ramez N et al. "Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer." *The New England journal of medicine* vol. 388,23 (2023): 2159-2170. doi:10.1056/NEJMoa2302312

<sup>13</sup> David S. Miller, Virginia L. Filiaci, Robert S. Mannel, et al. "Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209)." *J Clin Oncol.* 2020 Nov 20; 38(33): 3841-3850.

## 2.3 Couverture du besoin médical

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

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

La demande d'accès précoce pré-AMM de JEMPERLI (dostarlimab) repose sur les résultats d'une étude pivot de phase III (étude RUBY ; n°NCT03981796) réalisée chez 494 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé (stade III ou IV) ou récidivant dont l'objectif principal était d'évaluer l'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.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Etude RUBY

##### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique. L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité du traitement par dostarlimab associé au carboplatine-paclitaxel suivi de dostarlimab en maintenance, par rapport au placebo associé au carboplatine-paclitaxel suivi de placebo en maintenance, en termes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé (stade III ou IV) ou récidivant.

Plusieurs analyses intermédiaires de ces critères étaient prévues avant l'analyse finale prévue à environ 36 ou 48 mois pour la SSP et à environ 88 mois pour la SG.

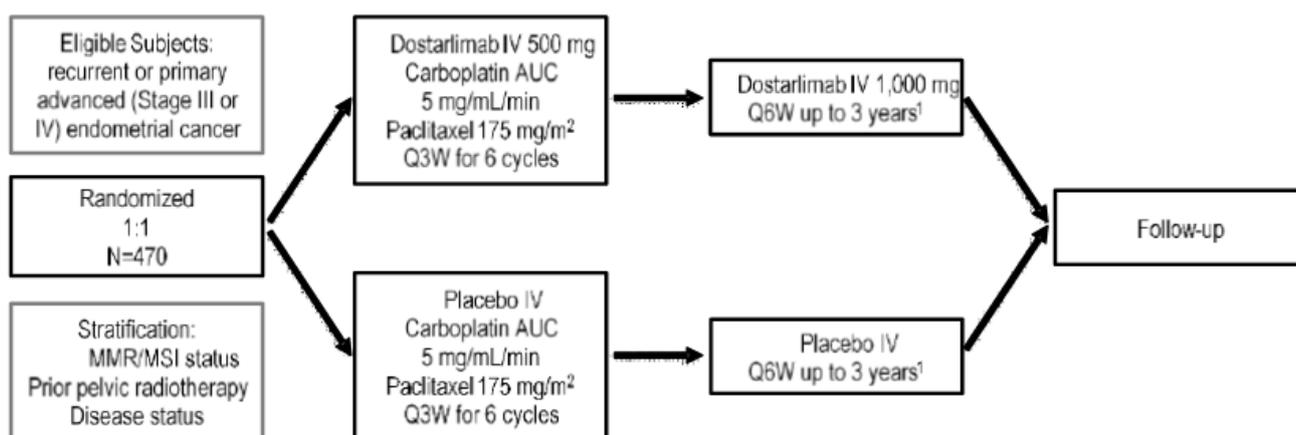


Figure 1 : Schéma de l'étude RUBY

Le laboratoire a fourni les résultats de la première analyse intermédiaire prévue à 36 mois (gel de la base en date du 28 septembre 2022). L'étude a débuté le 07 août 2019 avec une phase d'inclusion allant jusqu'à janvier 2021. La phase de suivi en ouvert a débuté le 23 novembre 2022, et la fin de l'étude est prévue au troisième trimestre de 2025.

## Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

### Groupe expérimental :

- dostarlimab IV 500 mg toutes les 3 semaines pendant 6 cycles
- +
- carboplatine 5 mg/ml/min + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines pendant 6 cycles
- Puis dostarlimab IV toutes les 6 semaines à partir du cycle 7 jusqu'à 3 ans

### Groupe contrôle :

- placebo : voie et fréquence d'administration similaire au dostarlimab
- +
- carboplatine 5 mg/ml/min + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines pendant 6 cycles
- Puis placebo : voie et fréquence d'administration similaire au dostarlimab

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : le statut MMR/MSI (dMMR/MSI-H ou MMR-proficient [MMRp]/MSS), la radiothérapie pelvienne externe antérieure (oui ou non) et le statut de la maladie (récidivant, stade III initial, ou stade IV initial).

## Critères de jugement

Le critère de jugement principal est un critère de jugement multiple. Il incluait :

- **La survie sans progression (SSP)<sup>14</sup>** qui était un critère hiérarchisé :
  1. La survie sans progression (SSP) **chez les patients avec un statut dMMR/MSI-H**
  2. La survie sans progression (SSP) **dans la population en intention de traiter (ITT)**
- **La survie globale (SG)<sup>15</sup> dans la population ITT**

La **survie sans progression** était évaluée par l'investigateur à partir des critères RECIST v.1.1.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis. Il s'agissait de :

- La SSP évaluée par un comité indépendant en aveugle,
- Le taux de réponse globale confirmée,
- La durée de réponse,
- Le taux de contrôle de la maladie,
- La SSP<sup>216</sup>,
- L'évaluation de la qualité de vie par les questionnaires EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale*)<sup>17</sup>, EORTC QLQ-C30 (*EORTC Quality of Life Cancer Questionnaire 30*)<sup>18</sup> et EORTC-QLQ-EN24 (*EORTC Quality of Life Questionnaire Endometrial 24*)<sup>19</sup>,
- Le taux sanguin de dostarlimab,

<sup>14</sup> La survie sans progression est définie comme le délai entre la date de randomisation et le premier des événements comprenant l'évaluation radiographique de la progression de la maladie ou le décès toute cause en absence de progression de la maladie.

<sup>15</sup> La survie globale est définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient, quelle qu'en soit la cause.

<sup>16</sup> La survie sans progression 2 est définie comme le délai entre la date de randomisation et le premier événement comprenant la date d'évaluation de la progression sous le premier traitement suivant le traitement de l'étude ou le décès quelle qu'en soit la cause.

<sup>17</sup> Le questionnaire EQ-5D-5L est une échelle de qualité de vie européenne comportant 5 dimensions (mobilité, soins de soi, activités habituelles, douleurs et inconfort, anxiété et dépression).

<sup>18</sup> Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est une échelle de mesure de la qualité de vie européenne spécifique aux cancers.

<sup>19</sup> Le questionnaire EORTC QLQ-EN24 est un module de l'échelle de mesure de la qualité de vie européenne EORTC QLQ-C30 spécifique au cancer de l'endomètre.

- La formation d'anticorps anti-médicament.

## Analyse statistique

Le risque alpha global a été fixé à 2,5% (unilatéral) : le seuil unilatéral alpha alloué a été de 2 % pour la SSP et de 0,5 % pour la SG. L'analyse du critère de survie sans progression était hiérarchisée. La SSP dans la population ITT ne pouvaient être testée qu'en cas de résultat positif pour la SSP chez les patients avec un statut dMMR/MSI-H. La réallocation du seuil alpha à 2,5 % pour la SG était possible si les résultats de SSP chez les patients avec un statut dMMR/MSI-H et dans la population ITT avaient été positifs, sinon la SG était testée au seuil alpha initial de 0,5 %.

Il a été prévu d'inclure 470 patientes dont environ 118 patientes avec un statut dMMR/MSI-H. Le calcul du nombre de sujets nécessaire a été basé sur le critère de jugement principal de SSP sous les hypothèses suivantes :

- Dans la population ITT, il a été supposé un hazard ratio (HR) de 0,67 correspondant à une SSP médiane de 10 mois dans le groupe contrôle et de 15 mois dans le groupe expérimental ;
- Chez les patients avec un statut dMMR/MSI-H il a été supposé un HR de 0,5 correspondant à une SSP médiane de 10 mois dans le groupe contrôle et de 20 mois dans le groupe expérimental ;
- 25 % de patients avec un statut dMMR/MSI-H et 75 % de patients avec un statut MMRp/MSS
- Puissance approximative de 89% pour le test chez les patients avec un statut dMMR/MSI-H

Deux analyses ont été prévues pour le critère de SSP :

- une **analyse intermédiaire** prévue dans le sous-groupe dMMR/MSI-H quand la fraction d'information est de 84,6 % soit environ 77 événements (à environ 36 mois) chez les patientes avec un statut dMMR/MSI-H
- et **une analyse finale** prévue :
  - Dans la population ITT, à la même date que l'analyse intermédiaire si la supériorité de dostarlimab a été démontrée dans le sous-groupe dMMR/MSI-H lors de l'analyse intermédiaire,
  - Ou dans le sous-groupe dMMR/MSI-H et dans la population ITT, quand 91 événements (à environ 48 mois) ont été observés chez les patientes avec un statut dMMR/MSI-H si la supériorité de dostarlimab n'a pas été démontrée dans le sous-groupe dMMR/MSI-H lors de l'analyse intermédiaire.

Le nombre d'analyses à réaliser sur le critère de SG dépendait des résultats de la SSP et est résumé dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Scénarios des analyses planifiées de la SG

Scénarios	Résultats des tests sur la SSP		Analyses planifiées de la SG
	Résultats de la SSP dans la population dMMR/MSI-H	Résultats de la SSP dans la population ITT	
<b>S1</b>	Supériorité de dostarlimab démontrée à l'analyse intermédiaire (36 mois)	Supériorité de dostarlimab démontrée à l'analyse finale (36 mois)	Quatre analyses au risque alpha unilatéral de 2,5 % avec la 1 <sup>ère</sup> analyse intermédiaire à 36 mois
<b>S2</b>	Supériorité de dostarlimab démontrée à l'analyse intermédiaire (36 mois)	Supériorité de dostarlimab non démontrée à l'analyse finale (36 mois)	Quatre analyses au risque alpha unilatéral de 0,5 % avec la 1 <sup>ère</sup> analyse intermédiaire à 36 mois
<b>S3</b>	Supériorité de dostarlimab démontrée à l'analyse finale (48 mois)	Supériorité de dostarlimab démontrée à l'analyse finale (48 mois)	Trois analyses au risque alpha unilatéral de 2,5 % avec la 1 <sup>ère</sup> analyse intermédiaire à 48 mois

<b>S4</b>	Supériorité de dostarlimab démontrée à l'analyse finale (48 mois)	Supériorité de dostarlimab non démontrée à l'analyse finale (48 mois)	Trois analyses au risque alpha unilatéral de 0,5 % avec la 1 <sup>ère</sup> analyse intermédiaire à 48 mois
	Supériorité de dostarlimab non démontrée à l'analyse finale (48 mois)	NA	

Les estimations des dates d'analyse étaient basées sur les hypothèses de calcul du nombre de sujets nécessaires mais les dates effectives d'analyse peuvent varier si les hypothèses ne sont pas appliquées. De plus il était prévu d'adapter le risque alpha au nombre d'événements observés au moment de l'analyse.

En cas de résultats positifs pour la SSP chez les patientes avec un statut dMMR/MSI-H lors de la première analyse intermédiaire, quatre analyses ont été prévues sur le critère de SG dont trois analyses intermédiaires à 36, 48 et 64 mois et une analyse finale sur 321 événements (à environ 88 mois). Les seuils de signification des tests de comparaison des analyses intermédiaires ont été ajustés grâce une fonction de consommation du risque alpha de type Lan-DeMets pour contrôler l'inflation du risque alpha.

La survie sans événement et la survie globale ont été analysées selon la méthode de Kaplan-Meier. Les comparaisons entre les deux groupes de randomisation ont été effectuées en utilisant un test du log-rank stratifié sur les facteurs de stratification de la randomisation. Les hazards ratios (HR) et leur IC<sub>95%</sub> ont été estimés en utilisant un modèle de Cox stratifié sur les mêmes variables en excluant le statut MMRp/MSS pour l'analyse du sous-groupe dMMR/MSI-H.

**Tableau 2 : Règles d'événements ou de censures pour l'analyse du critère de jugement principal de SSP**

Situation	Date de l'événement/Censure
Pas d'évaluation initiale de la tumeur et pas de décès dans les 12 semaines	Censuré à la date de randomisation
Pas d'évaluation initiale de la tumeur et décès dans les 12 semaines	Progression à la date du décès
Pas de progression de la maladie et pas de décès ; un nouveau traitement n'est pas initié	Censuré à la dernière évaluation de la tumeur
Pas de progression de la maladie et pas de décès ; un nouveau traitement est initié	Censuré à la dernière évaluation de la tumeur avant l'initiation du nouveau traitement
Progression de la maladie ou décès documenté après ≥ 2 évaluations de la maladie manqués	Censuré à la dernière évaluation de la tumeur avant les ≥ 2 évaluations de la maladie manqués

Pour l'analyse de la survie globale tout patient n'étant pas connu comme décédé au moment de l'analyse a été censuré à la dernière date où le patient a été reconnu comme vivant.

### Amendements au protocole :

Trois amendements au protocole ont été réalisés :

- Amendement 1 (11 novembre 2020) : addition d'une partie 2 à l'étude RUBY (qui n'est pas reportée dans cet avis) et changement de l'évaluation du critère de jugement principal de survie sans progression par l'investigateur en évaluation par un comité indépendant en aveugle.
- Amendement 2 (23 septembre 2021) :
  - La survie sans progression et la survie globale deviennent deux critères de jugement principaux avec une répartition du risque alpha global (seuil unilatéral alpha de 0,02 pour la SSP et seuil unilatéral alpha de 0,005 pour la SG). Cela rend possible la réallocation du seuil alpha à 2,5 % pour la SG si les résultats de SSP chez les patients avec un statut dMMR/MSI-

H et dans la population ITT sont positifs sinon la SG est testée au seuil alpha initial de 0,5 %.

- Décision de changement de la procédure de Hochberg pour le contrôle de l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples par une stratégie de test hiérarchisé pour la SSP dans la population dMMR/MSI-H suivie par la population ITT.
- Amendement 3 (31 mars 2022) : Retour à une évaluation du critère de jugement principal de survie sans progression par l'investigateur. Pendant la période d'évaluation de la SSP par un comité indépendant en aveugle, quatre participants ont été désaveuglés sur un site aux Etats-Unis.

## Population de l'étude

### Les principaux critères d'inclusion et de non-inclusion étaient :

1. Femme d'au moins 18 ans
2. Ayant un cancer de l'endomètre prouvé cytologiquement ou histologiquement avec :
  - Un stade FIGO initial compris entre III et IV
  - Ou un cancer de l'endomètre en première récurrence sans traitement systémique antérieur
  - Ou ayant eu une première récurrence de son cancer de l'endomètre avec une progression de la maladie  $\geq 6$  mois après un traitement systémique (néo)adjuvant
3. Avec un score ECOG 0 à 1.
4. Les patientes ayant déjà reçu un traitement par anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2 ou qui avaient eu plus d'une récurrence étaient exclues.
5. Le nombre maximal de patientes avec un statut dMMR/MSI-H pouvant être inclus était limité à 120 et le nombre maximal de patientes avec un carcinosarcome était limité à 50 (environ 10% de l'effectif).

Un total de 494 patientes, dont 118 patientes avec un statut dMMR/MSI-H, a été randomisé dont 245 patientes dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et 249 patientes dans le groupe placebo + chimiothérapie. Il y avait dans ces 2 groupes respectivement 53 (21,6 %) et 65 (26,1 %) patientes avec un statut dMMR/MSI-H. Toutes les patientes randomisées ont été incluses dans l'analyse de la population ITT.

Les principales caractéristiques des patientes étaient comparables entre les 2 groupes.

A l'inclusion, l'âge médian des patientes était de 65 ans avec 51,2 % des patientes avec un âge  $\geq 65$  ans. Toutes les patientes avaient un score ECOG 0 ou 1.

Près d'un tiers des patientes avait un stade FIGO IV au diagnostic initial (31,6 %) puis un stade FIGO III (28,3 %) et un stade FIGO I (27,5 %). Les types de cancer de l'endomètre les plus fréquents étaient le carcinome endométrioïde (54,7 %), l'adénocarcinome séreux (20,6 %) et le carcinosarcome (8,9 %).

La moitié de l'effectif des patientes (50 %) avaient un grade 3 histologique au diagnostic.

Il est à noter que 17,4 % des patientes avaient reçu une radiothérapie pelvienne externe antérieure et 20,2 % des patientes avaient reçu un traitement systémique anticancéreux. Les traitements systémiques anticancéreux antérieurs les plus fréquemment reçus étaient l'association paclitaxel-carboplatine pour 15,2 % des patientes, le carboplatine pour 2,8 % des patientes, le cisplatine pour 2,6 % des patientes et le paclitaxel pour 2,2 % des patientes.

## Résultats sur le critère de jugement principal

L'analyse intermédiaire de la SSP chez les patientes avec un statut dMMR/MSI-H a été réalisée quand 66 événements (56 % de maturité des données) ont été observés dans ce sous-groupe. Le seuil de p ajusté retenu a été 0,00630 pour le test dans ce sous-groupe et 0,02 pour l'analyse de la SSP dans la population ITT.

Lors des analyses intermédiaire et finale de la SSP, le dostarlimab a démontré sa supériorité par rapport au placebo à 36 mois :

- La médiane de SSP chez les patientes avec un statut dMMR/MSI-H : non atteinte [11,8 ; NA] vs 7,7 mois [5,6 ; 9,7] : HR= 0,28 (IC<sub>95%</sub> = [0,162 ; 0,495] ; p < 0,0001) ;
- La médiane de SSP dans la population ITT : 11,8 mois [9,6 ; 17,1] vs 7,9 mois [7,6 ; 9,5] : HR = 0,64 (IC<sub>95%</sub> = [0,507 ; 0,800] ; p < 0,0001).

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement principaux de l'étude RUBY dans la population ITT

Critère de jugement	Dostarlimab + chimiothérapie (N = 245)	Placebo + chimiothérapie (N = 249)
<b>Critère n°1 : Survie sans progression</b>		
<b>n, % d'événements</b>	<b>135 (55,1 %)</b>	<b>177 (71,1 %)</b>
- Progression de la maladie	125 (51,0 %)	169 (67,9 %)
- Décès	10 (4,1 %)	8 (3,2 %)
- Censures	110 (44,9 %)	72 (28,9 %)
Médiane de SSP [IC <sub>95%</sub> ], mois	11,8 [9,6 ; 17,1]	7,9 [7,6 ; 9,5]
SSP à 24 mois [IC <sub>95%</sub> ], %	36,1 % [29,3 % ; 42,9 %]	18,1 % [13,0 % ; 23,9 %]
Hazard ratio [IC <sub>95%</sub> ] ; p	0,64 [0,507 ; 0,800] ; p < 0,0001	
<b>Critère n°2 : Survie globale</b>		
<b>n, % d'événements</b>	<b>65 (26,5 %)</b>	<b>100 (40,2 %)</b>
Censures	180 (73,5 %)	149 (59,8 %)
Probabilité de décès de 25%, mois	20,3 [15,3 ; 26,3]	14,9 [12,5 ; 16,7]
Médiane de SG [IC <sub>95%</sub> ], mois	NA [NA ; NA]	NA [23,2 ; NA]
SG à 30 mois [IC <sub>95%</sub> ], %	64,7 % [55,6 % ; 72,3 %]	50,6 % [41,0 % ; 59,4 %]
HR [IC <sub>95%</sub> ] ; p	0,64 [0,464 ; 0,870] ; p = 0,0021	

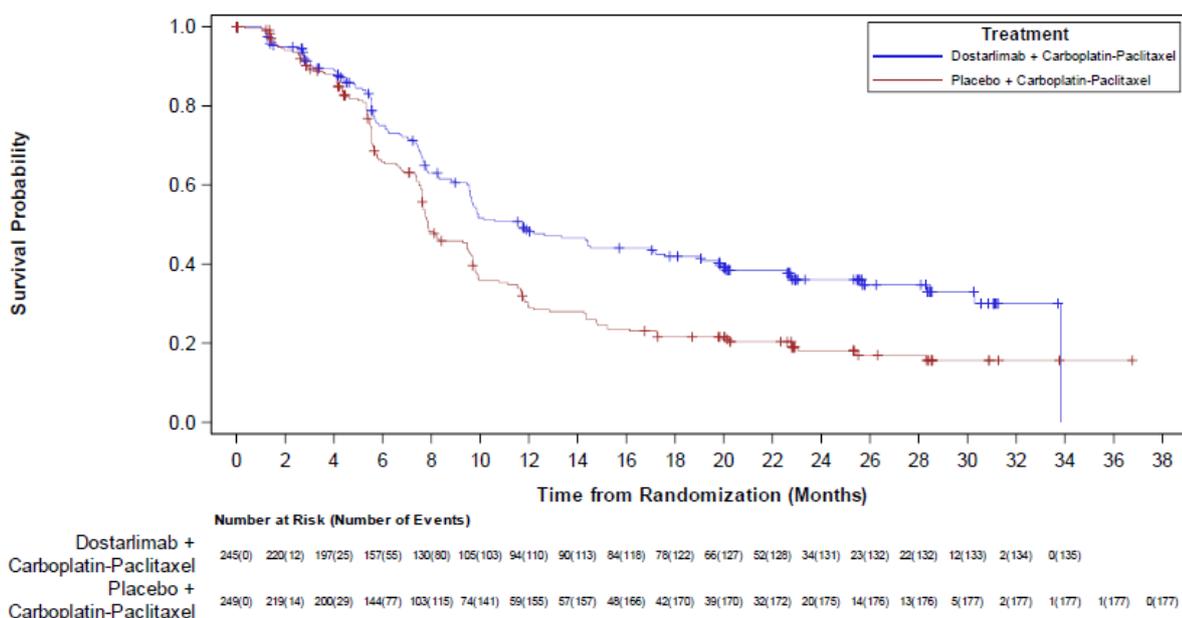


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression à 36 mois (population ITT – N = 494) – Analyse finale

La première analyse intermédiaire de la survie globale a eu lieu au même moment que l'analyse intermédiaire et l'analyse finale de la SSP, quand 165 décès (33 % des décès totaux attendus) ont été observés. Le seuil de p ajusté retenu a été 0,00177.

Les médianes de survie globale n'ont été atteintes dans aucun des deux groupes.

Lors de la première analyse intermédiaire de la SG, le dostarlimab n'a pas atteint la valeur de p permettant de démontrer sa supériorité par rapport au placebo à 36 mois (p = 0,0021).

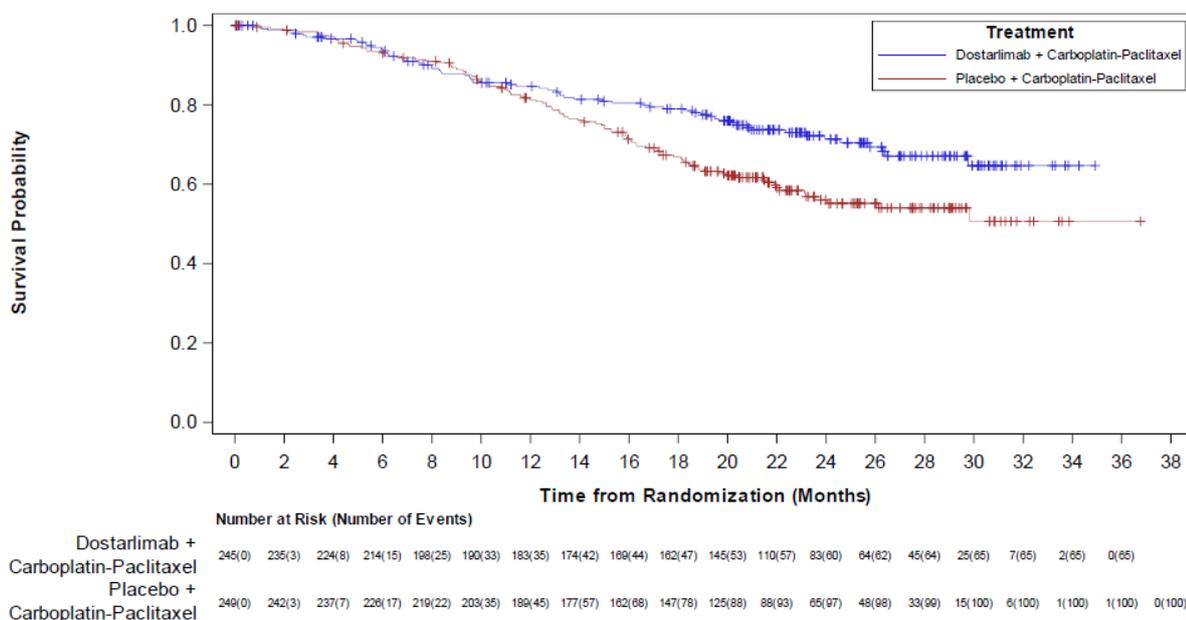


Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale à 36 mois (population ITT – N = 494) – Analyse intermédiaire

Il est à noter que 46,9 % (115/245) des patientes du groupe dostarlimab + chimiothérapie et 65,5 % (163/249) des patientes du groupe placebo + chimiothérapie ont reçu un traitement après l'arrêt du traitement à l'étude. Ces traitements étaient : la chimiothérapie (respectivement 27,3 % et 25,7 %), l'immunothérapie (respectivement 15,5 % et 34,5 %), la radiothérapie (respectivement 10,2 % et 10,4

%), l'hormonothérapie (respectivement 7,8 % et 10,4 %) ou une autre option (respectivement 4,1 % et 5,6 %).

A titre informatif, dans l'analyse de sensibilité numéro 3 l'évaluation de la SSP a été réalisée par un comité de relecture indépendant en aveugle. Les résultats de cette analyse exploratoire sont comparables à ceux de l'analyse principale où la SSP était évaluée par l'investigateur :

- Dans le sous-groupe dMMR/MSI-H : HR = 0,29 (IC95% = [0,158 ; 0,543]) ;
- Dans la population ITT : HR = 0,66 (IC95% = [0,517 ; 0,853]).

### Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude RUBY dans des critères secondaires sans gestion du risque alpha à l'aide de 3 questionnaires : EQ-5D-5L<sup>17</sup>, EORTC QLQ-C30<sup>18</sup>, EORTC QLQ-EN24<sup>19</sup>. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

## 3.3 Profil de tolérance

### Etude RUBY

Au total, 487 patientes sur les 494 incluses, ayant reçu au moins une dose de traitement, ont été intégrées dans l'analyse de tolérance. La durée médiane (min – max) de traitement a été de 43,0 semaines (3,0 – 150,9 semaines) dans le groupe dostartimab + chimiothérapie et de 36,0 semaines (2,1 – 165,1 semaines) dans le groupe placebo + chimiothérapie. A la date du gel de la base de données du 28/09/2022 soit après un suivi médian de 25,38 mois (min – max : 19,15 – 37,75 mois), 59,2 % des patientes du groupe dostarlimab + chimiothérapie et 50,2 % des patientes du groupe placebo + chimiothérapie étaient toujours en cours d'étude.

Les événements indésirables (EI) signalés dans le cadre de l'étude RUBY sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Résumé des événements indésirables signalés dans l'étude RUBY

Evénements indésirables, n (%)	Groupe expérimental Dostarlimab + chimiothérapie (N=241)	Groupe contrôle Placebo + chimiothérapie (N=246)
Au moins un EI	241 (100,0 %)	246 (100,0 %)
EI d'origine immunologique	137 (56,8 %)	88 (35,8 %)
EI de grades ≥ 3	170 (70,5 %)	147 (59,8 %)
EI grave	91 (37,8 %)	68 (27,6 %)
EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement	57 (23,7 %)	41 (16,7 %)
Décès	65 (27,0 %)	100 (40,7 %)

### Ensemble des événements indésirables

Toutes les patientes ont notifié au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquents (≥ 20 % dans au moins l'un des deux groupes de traitement) ainsi que la fréquence des EI d'intérêt sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Evénements indésirables les plus fréquents dans l'étude RUBY

Evénements indésirables, n (%)	Groupe expérimental Dostarlimab + chimiothérapie	Groupe contrôle Placebo + chimiothérapie
--------------------------------	---	---

	(N=241)	(N=246)
Fatigue	125 (51,9 %)	134 (54,5 %)
Alopécie	129 (53,5 %)	123 (50,0 %)
Nausées	130 (53,9 %)	113 (45,9 %)
Neuropathie périphérique	106 (44,0 %)	101 (41,1 %)
Anémie	91 (37,8 %)	104 (42,3 %)
Arthralgie	86 (35,7 %)	86 (35,0 %)
Constipation	83 (34,4 %)	88 (35,8 %)
Diarrhée	75 (31,1 %)	71 (28,9 %)
Myalgie	63 (26,1 %)	68 (27,6 %)
Hypomagnésémie	52 (21,6 %)	70 (28,5 %)
Neuropathie sensorielle périphérique	51 (21,2 %)	47 (19,1 %)
Diminution de l'appétit	52 (21,6 %)	43 (17,5 %)
Dyspnée	44 (18,3 %)	50 (20,3 %)
Éruption cutanée	55 (22,8 %)	34 (13,8 %)
<b>Événements indésirables d'intérêt, n (%)</b>		
Événements indésirables d'origine immunologique	137 (56,8 %)	88 (35,8 %)
Réaction liée à l'injection	44 (18,3 %)	49 (19,9 %)

## Événements indésirables d'origine immunologique

Les EI d'origine immunologique sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Événements indésirables d'origine immunologique dans l'étude RUBY

Événements indésirables immunologique, n (%)	Groupe expérimental Dostarlimab + chimiothérapie (N=241)	Groupe contrôle Placebo + chimiothérapie (N=246)
Tout événement indésirable d'origine immunologique	137 (56,8 %)	88 (35,8 %)
Arthralgie	32 (13,3 %)	31 (12,6 %)
Réaction liée à l'injection	31 (12,9 %)	30 (12,2 %)
Hypothyroïdie	27 (11,2 %)	8 (3,3 %)
Hypersensibilité / hypersensibilité au médicament	6 (2,5 %) / 7 (2,9 %)	4 (1,6 %) / 11 (4,5 %)
Eruption	21 (8,7 %)	6 (2,4 %)
Eruption maculo-papuleuse	16 (6,6 %)	0 (0,0 %)
Prurit	15 (6,2 %)	4 (1,6 %)
Elévation des ALAT	15 (6,2 %)	2 (0,8 %)
Elévation des ASAT	12 (5,0 %)	1 (0,4 %)
Hyperthyroïdie	8 (3,3 %)	1 (0,4 %)

### Événements indésirables de grades $\geq 3$

La proportion de patients ayant eu un EI de grades  $\geq 3$  a été de 70,5 % dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie versus 59,8 % dans le groupe placebo + chimiothérapie. Les EI de grades  $\geq 3$  les plus fréquents ( $> 8$  % dans les deux groupes de traitement) ont été l'anémie (12,9 % dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et 13,4 % dans le groupe placebo + chimiothérapie), la diminution du nombre de neutrophiles (8,5 % dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et 13,8 % dans le groupe placebo + chimiothérapie) et la neutropénie (9,5 % dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et 8,9 % dans le groupe placebo + chimiothérapie).

### Événements indésirables graves

Des EI graves (EIG) ont été signalés chez 91 (37,8 %) des patients du groupe dostarlimab + chimiothérapie et chez 68 (27,6 %) des patients du groupe placebo + chimiothérapie. Les EIG les plus fréquemment rapportés ( $> 2$  %) dans le groupe expérimental incluaient le sepsis (3,3 %), les embolies pulmonaires (2,5 %), la pyrexie (2,5 %), la dyspnée (2,1 %) et la faiblesse musculaire (2,1 %). Les EIG les plus fréquemment rapportés ( $> 2$  %) dans le groupe témoin incluaient l'asthénie (2,4 %), l'anémie (2,4 %), les infections urinaires (2,0 %) et les embolies pulmonaires (2,0 %).

### Événements indésirables ayant conduit à un arrêt de traitement

Les EI ayant conduit à un arrêt définitif du traitement ont été supérieurs dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie par rapport au groupe placebo + chimiothérapie : 57 (23,7 %) patients dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et 41 (16,7 %) patients dans le groupe placebo + chimiothérapie. Ce sont principalement ( $> 1$  % des patients) : les troubles du système nerveux (respectivement 5,0 % et 4,5 %), les réactions liées à l'injection (respectivement 2,1 % et 3,3 %), les troubles du système immunitaire incluant l'hypersensibilité et les réactions anaphylactiques (respectivement 3,3 % et 1,6 %), les troubles hématologiques (respectivement 1,7 % et 2,8 %), les troubles généraux (respectivement 2,9 % et 0,4 %), les anomalies aux examens de biologie médicale (respectivement 2,1 % et 1,2 %), les troubles gastro-intestinaux (respectivement 1,7 % et 1,2 %), les troubles cutanés (respectivement 1,2 % et 1,6 %) et les infections (respectivement 1,7 % et 0,8 %).

### Décès

Au total, la proportion de décès au cours de l'étude a été de 27,0 % (65/241 patients) dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et de 40,7 % (100/246 patients) dans le groupe placebo + chimiothérapie :

- La progression de la maladie a été la cause la plus fréquente de décès dans les deux groupes de traitement (respectivement 23,5 % et 35,4 %).
- Le décès à la suite d'un EI a concerné respectivement 2,5 % et 0,8 % ; deux des 6 décès à la suite d'un EI ayant eu lieu dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie ont été considérés comme liés au traitement (myélocytopénie et choc hypovolémique) ; aucun des deux décès à la suite d'un EI ayant eu lieu dans le groupe placebo + chimiothérapie n'a été considéré lié au traitement.
- Les autres causes de décès ne sont pas connues.

## 3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

## 3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

Sans objet.

### 3.6 Programme d'études

#### → Dans l'indication évaluée

Le laboratoire ne déclare pas avoir d'autre étude en cours dans cette indication.

#### → Dans d'autres indications

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

## 4. Discussion

Au total, JEMPERLI (dostarlimab) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans le cadre de son association à la chimiothérapie lors de la première analyse intermédiaire à 36 mois d'une étude randomisée, en double aveugle (RUBY) conduite chez 494 patientes atteintes de cancer de l'endomètre au stade avancé (stade III ou IV) non prétraité ou récidivant, en termes de survie sans progression dans la population ITT : HR = 0,64, (IC<sub>95%</sub> = [0,507 ; 0,800], p < 0,0001). La médiane de survie sans progression a été de 11,8 mois, (IC<sub>95%</sub> = [9,6 ; 17,1] dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie versus 7,9 mois, (IC<sub>95%</sub> = [7,6 ; 9,5]) dans le groupe placebo + chimiothérapie, soit une différence absolue en médiane de 3,9 mois.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale lors d'une analyse intermédiaire sur ce critère à 36 mois. L'analyse finale de la survie globale est prévue à 88 mois de suivi.

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

- La proportion d'événements indésirables (EI) de grades  $\geq 3$  a été supérieure dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie en comparaison au groupe placebo + chimiothérapie (70,5 % versus 59,8 %). De même la proportion de patientes ayant eu un EIG a été supérieure dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie par rapport au groupe placebo + chimiothérapie (37,8 % versus 27,6 %). Les événements indésirables d'origine immunologique sont plus fréquents dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie (56,8 %) par rapport au groupe placebo + chimiothérapie (35,8 %).
- Passage en ouvert de l'étude permis entre novembre 2020 et mars 2022, soit environ un an et trois mois après le début de la phase d'inclusion. La date de gel de la base de données est le 28 septembre 2022. Selon le rapport d'étude, ce passage en ouvert aurait seulement concerné quatre patientes aux Etats-Unis.
- Les données de qualité de vie sont exploratoires.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance +/- limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de JEMPERLI (dostarlimab) sur la morbidité. L'impact supplémentaire sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui

pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de JEMPERLI (dostarlimab) dans l'indication concernée.

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

## 5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que le cancer de l'endomètre est une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patientes.

## 5.2 Absence de traitement approprié

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

- Une supériorité en termes de survie sans progression a été démontrée avec JEMPERLI (dostarlimab) associé à la chimiothérapie à base de carboplatine/paclitaxel par rapport à la chimiothérapie carboplatine/paclitaxel + placebo, avec une tolérance jugée acceptable.
- L'hormonothérapie est recommandée uniquement chez des patientes sélectionnées qui sont RH+, avec un cancer de type endométrioïde et de bas grade.

## 5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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

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

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

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge qui a démontré son intérêt en matière d'efficacité vis-à-vis du standard de prise en charge du cancer de l'endomètre au stade avancé nouvellement diagnostiqué ou en rechute dans une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle. Les résultats du hazard ratio sur la survie sans progression ont été chez les patientes avec un statut dMMR/MSI-H : HR= 0,28 (IC95% = [0,162 ; 0,495] ; p < 0,0001) et dans la population globale : HR = 0,64 (IC95% = [0,507 ; 0,800] ; p < 0,0001 avec une différence absolue en médiane de + 3,9 mois). Aucune différence sur la survie globale n'a été observée lors de l'analyse intermédiaire sur ce critère ;
- le plan de développement est adapté ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert..

## 5.5 Recommandations

**La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de JEMPERLI (dostarlimab) dans l'indication « JEMPERLI en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement des patientes adultes atteintes de cancer de l'endomètre avancé **nouvellement diagnostiqué** ou récidivant et candidates à un traitement systémique ».**

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

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

Document confidentiel - Ne pas diffuser

JEMPERLI 500 mg,, 20 septembre 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)