



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

JEMPERLI (dostarlimab)

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 présentent une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) et candidates à un traitement systémique

Validé par la CEESP le 14 janvier 2025

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	13
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	28
4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience	31
4.1. Population d'analyse	31
4.2. Modélisation	32
4.2.1. Population simulée	32
4.2.2. Structure du modèle	33
4.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle	34
4.2.4. Intégration des données cliniques dans le modèle	36
4.3. Identification, mesure et valorisation des utilités	55
4.3.1. Source de données	55
4.3.2. Intégration dans le modèle	59
4.3.3. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie	61
4.4. Identification, mesure et valorisation des coûts	62
4.4.1. Méthode d'estimation des coûts par poste	62
4.4.2. Synthèse des coûts par cycle du modèle	67
4.4.3. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts	68
4.5. Validation du modèle	69
4.5.1. Validation interne	69
4.5.2. Validation externe	71
4.6. Exploration de l'incertitude	72
4.6.1. Analyses de sensibilité déterministes et probabilistes	73
4.6.2. Analyses en scénario	77

4.7. Résultats de l'analyse de référence	79
4.7.1. Résultats désagrégés	79
4.7.2. Résultats de l'analyse coût-résultat	80
4.7.3. Exploration de l'incertitude dans l'analyse de référence	81
Table des annexes	88
Table des illustrations et des tableaux	96
Références bibliographiques	103
Abréviations et acronymes	105

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – janvier 2025 – ISBN : 978-2-11-172719-9

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par le laboratoire GSK, soutient une demande d'inscription de la spécialité JEMPERLI (dostarlimab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2).

La demande de remboursement concerne l'indication suivante : « 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 ». La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 7 décembre 2023.

L'industriel estime la population cible à un maximum de 625 patients par an.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 72 256 €/QALY *versus* la chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel au prix de 6 198,07€ TTC retenu dans la modélisation ;

Le chiffre d'affaires prévisionnel de JEMPERLI (dostarlimab) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros HT sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

L'industriel ne revendique aucune incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant d'autres types de cancer, notamment le cancer de l'ovaire, du rectum, du colon, du poumon non à petites cellules, des cancers digestifs et des tumeurs solides.

1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française Initiative des Malades Atteintes de cancers GYNécologiques - IMAGYN a été transmise à la HAS. Cette contribution souligne que le cancer de l'endomètre avancé ou métastatique est associé à un pronostic très sombre à court terme

et qu'il n'existe pas de thérapeutique efficace à ce stade. Il est crucial que toutes les patientes puissent disposer d'un médicament capable d'augmenter la survie, sans trop d'effets secondaires, comme dans d'autres pays, et ainsi corriger une injustice d'accès à l'innovation.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif est d'analyser l'efficience de dostarlimab 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, dMMR/MSI-H et candidates à un traitement systémique en considérant toutes les options thérapeutiques pertinentes.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 4 réserves importantes et 5 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

Les réserves importantes portent sur :

- les exclusions du pembrolizumab en association au lenvatinib et des hormonothérapies qui sont injustifiées, au regard de la disponibilité de données d'efficacité de pembrolizumab en association lenvatinib et de l'éligibilité de patientes incluses dans l'essai clinique RUBY à un traitement par hormonothérapie. Ces dernières ne permettent pas de positionner l'ensemble des traitements sur la frontière d'efficience ;
- l'ajustement inadéquat des données extrapolées de survie du bras D + CP aux courbes de Kaplan-Meier qui interroge sur la robustesse des résultats. L'exploration de l'incertitude associée est limitée, le recours à des modèles d'extrapolation alternatifs aurait dû être, a minima, discuté ;
- l'intégration des événements indésirables non plausible cliniquement et qui interroge sur la capacité du modèle à simuler fidèlement les profils de tolérance, notamment en raison de la définition arbitraire d'un seuil < 5% pour sélectionner les EI et l'absence de prise en considération de la récurrence des EI dans l'estimation de leur fréquence ;
- la spécification du modèle statistique (modèle mixte à mesures répétées) utilisé dans l'estimation des scores d'utilité relative aux états de santé qui n'est ni justifiée, ni explorée.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué de 6 198,07 € TTC par flacon de 10 ml, sur un horizon temporel de 15 ans et selon les choix structurants et hypothèses de modélisation retenus par l'industriel, l'analyse économique du dostarlimab en association au carboplatine et au paclitaxel par rapport à une chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel aboutit à :

- un différentiel de coûts totaux actualisés de 176 145 € ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 3,05 années de vie gagnée (AVG) et 2,45 années de vie gagnées pondérées par la qualité de vie (QALY) ;
- un RDCR de dostarlimab *versus* la chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel de 57 938 €/AVG et de 72 256 €/QALY.

La disposition à payer pour laquelle JEMPERLI en association au carboplatine et au paclitaxel a une probabilité d'être coût-efficace de 80% est d'environ 100 000 €/QALY.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

Selon les termes de l'accord cadre du 5 mars 2021 conclu entre le CEPS et le LEEM, lorsque le CA prévisionnel en 2^e année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

1.1.4. Conclusion de la commission

La conclusion de la Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) porte sur l'analyse économique du dostarlimab en association au carboplatine et au paclitaxel, qui retient un objectif restreint par rapport à l'objectif initialement proposé par industriel.

La CEESP conclut qu'au prix revendiqué de 6 198,07 € TTC par flacon de 10 ml, l'analyse économique du dostarlimab en association au carboplatine et au paclitaxel dans l'indication, aboutit à un RDCR de 72 256 €/QALY *versus* la chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel sur un horizon temporel de 15 ans. Ces résultats sont à interpréter avec précaution en raison de :

- l'exclusion du pembrolizumab en association au lenvatinib et des hormonothérapies, comparateurs pertinents pour une partie de la population d'analyse. La portée des résultats de l'analyse en est limitée et les conclusions relatives à l'efficacité de l'intervention sont restreintes à la comparaison exclusive à la chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel ;
- l'intégration des données de tolérance non conforme aux recommandations méthodologiques, qui suscite des interrogations quant à la plausibilité des profils de tolérance de l'intervention évaluée et du comparateur ;
- l'ajustement inadéquat des données de survie aux résultats de l'essai clinique RUBY et une exploration de l'incertitude associée partielle, en l'absence de discussion quant au recours à des modèles d'extrapolation alternatifs.

La CEESP :

- rappelle la nécessité d'une amélioration des méthodes d'inclusion des effets indésirables dans les évaluations économiques (1), avec pour objectif de simuler fidèlement les profils de tolérance et leur impact sur la qualité de vie des patients ;
- souhaite souligner que la présente analyse économique du dostarlimab en association au carboplatine et au paclitaxel réalisée uniquement dans la sous-population dMMR/MSI, ne peut être transposée à la population ITT de l'essai clinique RUBY.

L'analyse d'impact budgétaire, bien qu'optionnelle au regard du chiffre d'affaires prévisionnel, aurait permis de documenter la répartition attendue de l'ensemble des traitements dans cette indication et d'estimer l'impact de l'introduction du dostarlimab en association au carboplatine et au paclitaxel sur le budget de l'Assurance Maladie.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter :

- les données relatives à la survie globale des patientes ;
- la persistance de l'effet traitement dans le temps ;
- les caractéristiques des patients traités ainsi que leur prise en charge en pratique courante.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Objectif L'analyse économique réalisée n'est pas cohérente avec l'objectif affiché, notamment en raison des exclusions de comparateurs cliniquement pertinents (pembrolizumab en association au lenvatinib et hormonothérapies).	-		
Comparateur Les exclusions du pembrolizumab en association au lenvatinib et des hormonothérapies sont injustifiées (au regard de la disponibilité de données d'efficacité de pembrolizumab en association lenvatinib et de l'éligibilité de patientes incluses dans l'essai clinique RUBY à un traitement par hormonothérapie) et ne permettent pas de positionner l'ensemble des traitements sur la frontière d'efficience.		+	
Modélisation			
Méthodes d'estimations des courbes de survie L'ajustement inadéquat des données extrapolées de survie du bras D + CP aux courbes de Kaplan-Meier interroge sur la robustesse des résultats. L'exploration de l'incertitude associée est limitée, le recours à des modèles d'extrapolation alternatifs aurait dû être, a minima, discuté.		+	
Événements indésirables L'intégration des événements indésirables n'est pas plausible cliniquement et interroge sur la capacité du modèle à simuler fidèlement les profils de tolérance, notamment en raison de : - la définition arbitraire d'un seuil < 5% pour sélectionner les EI, qui participe à la simulation d'un profil de tolérance plus sévère dans le bras comparateur ; - l'absence de prise en considération de la récurrence des EI dans l'estimation de leur fréquence, susceptible de sous-estimer le profil de tolérance.		+	
Durée de traitement Le recours à un modèle d'extrapolation en morceaux pour la durée de traitement (TTD) et le point d'application de l'extrapolation ne reposent sur aucun rationnel clinique ou statistique. L'impact sur les résultats est jugé faible.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
La spécification du modèle statistique (modèle mixte à mesures répétées) utilisée dans l'estimation des scores d'utilité relative aux états de santé n'est ni justifiée, ni explorée.		+	
Le choix des variables retenues dans le modèle mixte à mesures répétées n'est pas justifié ni exploré en analyse de sensibilité.	-		
La méthode d'ajustement des scores d'utilité sur l'âge n'est pas acceptable, en ce qu'elle consiste à appliquer des facteurs correctifs estimés à partir de scores d'utilités issus du questionnaire EQ-	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
5D-3L (Szende et al.) à des scores d'utilité estimés à partir de données EQ-5D-5L. L'incertitude associée à ce choix est explorée et l'impact sur les résultats est limité.			
Mesure et valorisation des coûts			
La méthode d'estimation de la fréquence des ressources consommées liées au suivi de la maladie n'a pas été présentée et repose essentiellement sur l'avis d'expert. L'impact sur les résultats jugé faible.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	JEMPERLI (flacon de 10 mL de solution à diluer pour perfusion contenant 500 mg de dostarlimab).
Société	GlaxoSmithKline (GSK).
Domaine thérapeutique	Oncologie.
Motif de l'examen	Primo-inscription.
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2).
Date de l'AMM	AMM centralisée en date du 7 décembre 2023. « 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 présentent une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) et candidates à un traitement systémique ».
Indication demandée au remboursement	Identique à l'AMM.
Statut particulier	Sans objet.
Accès dérogatoire dans l'indication visée	Sans objet.
Prix pratiqué au moment du dépôt	6 198,07 € TTC par flacon de 10 mL.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication à la date du dépôt, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : évaluation en cours. Espagne : évaluation en cours. Italie : évaluation en cours. Royaume-Uni : évaluation en cours.
Prise en charge du produit en France dans d'autres indications	Sans objet.

Abréviations : AMM : autorisation de mise sur le marché.

* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 3. Synthèse des revendications

Revendications	Description
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	Modéré (III)
Impacts sur les critères mentionnés dans le Code de la sécurité sociale	sur l'organisation des soins : non revendiqué. sur les pratiques professionnelles : non revendiqué. sur les modes de prise en charge des malades : non revendiqué.
Prix revendiqué	Prix unitaire modélisé : 6 198,07 € TTC par flacon de 10 ml.
Coût de traitement mensuel	Environ 8 800 € par mois (en considérant une administration toutes les 3 semaines de 500 mg de dostarlimab).
Population cible revendiquée CA annuel toutes indications confondues	Population cible : maximum de 625 patientes par an. CA toutes indications confondues : [REDACTED] d'euros HT en 2 ^e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée.
RDCR revendiqué	72 256 €/QALY vs. carboplatine en association au paclitaxel. 57 938 €/AVG vs. carboplatine en association au paclitaxel.

Abréviations : ASMR : amélioration du service médical rendu ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe ; TTC : toutes taxes comprises.

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Source – rapport technique de l'industriel
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du JEMPERLI est le dostarlimab. Le dostarlimab est un anticorps monoclonal (AcM) humanisé d'isotype IgG4 qui se lie aux récepteurs PD-1 et bloque la liaison à ses ligands PD-L1 et PD-L2. La liaison des ligands PD-L1 et PD-L2 aux récepteurs PD-1, présents à la surface des lymphocytes T, entraîne l'inhibition des fonctions des lymphocytes T telle que la prolifération, la production de cytokines et l'activité cytotoxique. Dostarlimab potentialise la réponse des lymphocytes T, dont les réponses immunitaires antitumorales (2–4).
Pathologie concernée	Avec environ 10 000 nouveaux cas et 2 853 décès estimés en France par an (5), le cancer de l'endomètre (ou cancer du corps de l'utérus) se situe au 4 ^e rang des cancers les plus fréquents et au 6 ^e rang des causes de décès par cancer chez la femme en France (6). Ce cancer touche généralement les femmes après la ménopause, l'âge moyen au moment du diagnostic étant de 68 ans (7) (69 ans selon les données les plus récentes de l'étude MOONBEAM [4]). La majorité des cancers de l'endomètre (75%) sont diagnostiqués à un stade précoce (stades FIGO I/II) associé à des taux de rechute de la maladie compris entre 10 et 20%, et des taux de survie globale à 5 ans de l'ordre de 80% au stade FIGO I et de 60% au stade FIGO II (8,9). La majorité de ces rechutes se produisent dans les 2-3 ans suivant le traitement initial (8). Aux stades avancés ou métastatiques (stades FIGO III/IV), le pronostic est nettement moins favorable. Pour les cancers de stade FIGO III au diagnostic, le taux de rechute à 5 ans est estimé à 37% et la survie globale à 5 ans à 30% (9,10). Au stade FIGO IV, la survie globale à 5 ans est estimée à 5%(9,10). Une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (<i>deficient mismatch repair</i> , dMMR), se traduisant sur le plan moléculaire par une instabilité microsatellitaire élevée (<i>microsatellite instability – high</i> , MSI-H) peut être présente pour certaines tumeurs. Ces tumeurs dMMR/MSI-H représenteraient 15% à 33% des cancers de l'endomètre (11–16). Le système MMR permet de repérer et corriger les erreurs d'appariements de l'ADN. Dans les tumeurs, ce système peut être défaillant,

Objet	Source – rapport technique de l'industriel
	entraînant la survenue de nombreuses anomalies génétiques, particulièrement regroupées dans les microsatellites, et conduisant à une instabilité de l'ADN. Le terme MSI-H désigne ainsi le phénotype cellulaire d'hypermutableté qui résulte d'une déficience du système MMR. Au niveau moléculaire, il peut être lié à une hyperméthylation du promoteur de hMLH1 (cas sporadiques) ou à des mutations dans les gènes codants pour les protéines MSH6 et MSH2 (prédispositions génétiques de type syndrome de Lynch). Les tumeurs dMMR/MSI-H sont associées à une augmentation de l'expression du récepteur PD-1 et de ses ligands (PD-L1 et PD-L2) et à une charge mutationnelle élevée, constituant des marqueurs prédictifs connus de réponse aux inhibiteurs de PD(L)-1 (11,17,18).
Prise en charge thérapeutique	D'après les recommandations françaises (Saint-Paul de Vence) (19,20) et Européennes (ESMO) (21) en vigueur, la prise en charge du cancer de l'endomètre dépend du stade de la maladie et du niveau de risque de rechute. Pour les stades localisés (stades FIGO I/II), la chirurgie constitue le traitement de première intention, associée à un traitement adjuvant selon le niveau du risque de rechute (radiothérapie, curiethérapie et/ou chimiothérapie à base de sels de platine). Pour les stades avancés (stades FIGO III/IV), la chirurgie doit être envisagée en cas de résection optimale possible et de morbidité acceptable. Les tumeurs de stades III et IV opérées étant considérées à haut risque de rechute, un traitement adjuvant par radiothérapie et chimiothérapie à base de sels de platine doit être associé. En cas de maladie métastatique (stade FIGO IV) ou en rechute (voir Figure 1) : la chimiothérapie et l'hormonothérapie sont recommandées en 1^{ère} 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 pertinente. — En 1^{ère} ligne de traitement (indication revendiquée) : — L'hormonothérapie est recommandée uniquement chez un sous-groupe de patientes sélectionnées (maladie peu évolutive, exprimant les récepteurs hormonaux (RH+), comorbidités faisant craindre une toxicité importante de la chimiothérapie ...). Le meilleur niveau de preuve est pour l'utilisation d'un progestatif (acétate de mégestrol 160 mg/j), ayant démontré un taux de réponse de 15 à 25%, une médiane de PFS atteignant 3,2 mois et une médiane d'OS allant jusqu'à 11,1 mois (22). Les options alternatives comprennent le tamoxifène, le fulvestrant et les inhibiteurs de l'aromatase. — La chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel est le traitement de référence dans les autres cas. D'après les données de l'étude GOG0209 (23), ayant inclus des patientes atteintes de cancer de l'endomètre de stades III et IV ou récidivant, la médiane de PFS du bras carboplatine-paclitaxel était de 14 mois et la médiane d'OS de 37 mois. Chez les patientes considérées comme 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 par pembrolizumab en association au lenvatinib peut être envisagé. — En cas de tumeur dMMR, le traitement par immunothérapie dans le cadre d'un essai clinique est une option. — En 2^e ligne, différentes options sont possibles et le choix du traitement dépend du statut MMR, des comorbidités, de l'état général des patientes, des traitements antérieurs et des éventuelles toxicités : — En cas de progression après une 1^{ère} ligne d'hormonothérapie, une 2^e ligne peut être discutée chez des patientes ayant eu un bénéfice en 1^{ère} ligne. Dans

Objet	Source – rapport technique de l'industriel
	les autres situations, la chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel est recommandée. En cas de progression après une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel, un traitement par pembrolizumab + lenvatinib est recommandé quel que soit le statut MMR (avis de la commission de transparence, Keytruda, en date du 30 mars 2022). En cas d'intervalle libre long (> 6 mois) et d'une tumeur pMMR, la réintroduction d'une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel est une option. En 3^e ligne ou en cas de contre-indication à la combinaison pembrolizumab + lenvatinib, une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel peut être utilisée chez les patientes présentant un intervalle de rechute court.
Place [revendiquée] dans la stratégie thérapeutique	Immunothérapie anti-PD1 ayant démontré une amélioration significative de la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) dans le traitement en première ligne des patientes adultes atteintes de cancer de l'endomètre primitif avancé ou récidivant qui présentent une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR) / une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) et candidates à un traitement systémique.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Phase	Date de début d'inclusion	Date de cut-off de l'analyse (principale / intermédiaire)	Nombre de patientes inclus	Date de disponibilité des résultats finaux
GARNET (NCT02715284)	I	07/03/2016	01/11/2021	605 patientes dont : 153 atteintes d'un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H 161 atteintes d'un cancer de l'endomètre pMMR/MSS	2027
RUBY – Partie 1 (NCT03981796)	III	07/08/2019	28/09/2022	494 patientes	Q3 2025
RUBY – Partie 2 (NCT03981796)	III	Q2 2021	Q2 2024	Donnée non disponible – étude en cours	Q1 2026
DOMENICA (NCT05201547)	III	15/04/2022	Avril 2026	Donnée non disponible – étude en cours	Octobre 2029
ROCSAN (NCT03651206)	II	15/07/2020	Fin 2023 (partie 1)	Donnée non disponible – étude en cours	Non disponible

Le plan de développement de dostarlimab dans le cancer de l'endomètre est présenté dans le tableau ci-dessus. Par ailleurs, d'autres études sont en cours dans d'autres types de cancer, notamment le cancer de l'ovaire, du rectum, du colon, du poumon non à petites cellules, des cancers digestifs et des tumeurs solides.

3. Complément B. Tableaux de synthèse

3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
L'objectif de cette analyse médico-économique est d'évaluer l'efficience de dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, présentant une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR) / une instabilité micro satellitaire élevée (MSI-H) et candidates à un traitement systémique, en considérant toutes les options thérapeutiques pertinentes.	L'objectif, tel que formulé par l'industriel, est cohérent avec l'indication demandée au remboursement. Toutefois l'analyse proposée ne répond pas à cet objectif. Elle n'évalue pas l'efficience des différentes options thérapeutiques pertinentes et disponibles dans l'indication, mais évalue l'efficience de l'intervention en comparaison à la chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel (cf. analyse critique relative à la sélection des comparateurs ci-après).	Mineure
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACU) complétée par une analyse coût-efficacité (ACE).	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Perspective : collective restreinte au système de santé. NB : Cette perspective ne prend pas en compte les conséquences de la maladie dans le secteur domestique (impact pour la famille) et dans le secteur médico-social (aide à domicile, séjours en hospice, allocations handicap) en raison d'un manque de données spécifiques et de la difficulté à les valoriser.	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 15 ans. Le choix de cet horizon temporel prend en compte : – l'histoire naturelle de la maladie, son impact significatif sur la survie des patientes ; – l'âge moyen au diagnostic des patients de 68 ans (7) et l'âge médian des patientes simulées de 63,3 ans ; – l'espérance de vie moyenne des femmes en population générale âgées de respectivement 63 ans et 68 ans, qui est de 25 ans et 20 ans (soit 88 ans) (24) ;	Le choix d'un horizon temporel de 15 ans en analyse de référence est acceptable au regard de l'histoire naturelle des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et des résultats de l'essai clinique RUBY sur la survie des patientes. Sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus, respectivement 27% et 11% des patientes sont encore en vie dans les bras dostarlimab en association au carboplatine et au paclitaxel (D + CP) et CP. Toutefois, les résultats de l'analyse économique en termes de survie des patients ne peuvent faire partie du rationnel justifiant le choix d'un horizon temporel et ni présumer de son acceptabilité. De plus, ces estimations, bien qu'acceptables, semblent optimistes	Aucune

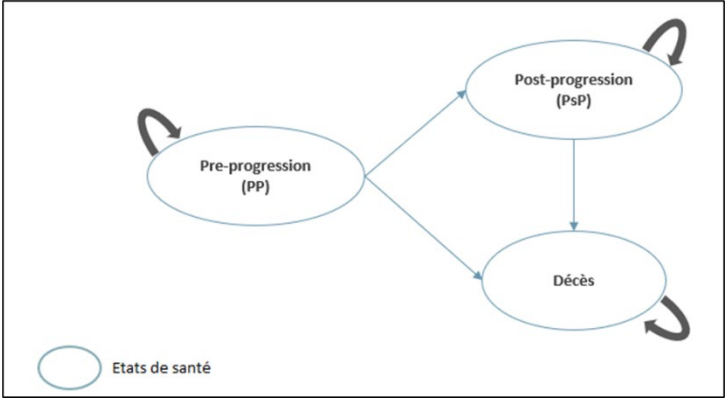
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– la maturité des résultats de survie issus de l'essai RUBY (suivi médian de 25 mois) dans la population dMMR/MSI-H (amélioration significative de la SSP et de la SG) ; – la modélisation d'une perte de l'effet traitement par dostarlimab à partir de la 3^e année de traitement (correspondant à la durée maximale de traitement par l'intervention), immédiate sur le risque instantané de progression et progressive sur le risque instantané de décès ; – les pourcentages de patientes encore en vie à la fin de simulation pour les bras dostarlimab en association au carboplatine et paclitaxel et l'association carboplatine et paclitaxel (CP), de respectivement de 27% et 11%. <i>Analyses de sensibilité :</i> – 10 ans (RDCR +28%) ; – 20 ans (RDCR -11%) ; – 25 ans (RDCR -16%) ; – 30 ans (RDCR -19%) ; – 37 ans (RDCR -21%).	compte tenu du pronostic sombre de la maladie et du profil des patientes incluses dans l'essai clinique RUBY (patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé) et nécessiteront d'être confirmées par des données de suivi à long terme. Une discussion relative au profil des patients encore en vie entre 10 et 15 ans aurait été pertinente. La disponibilité d'analyses de sensibilité (AS) considérant des horizons temporels de 10 ans à 37 ans permet d'explorer l'incertitude relative à ce choix (variation du RDCR de +28% à -19%).	
Actualisation : 2,5%. <i>Analyses de sensibilité :</i> 0% (RDCR -13%) ; 4,5% (RDCR +10%).	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Population d'analyse : La population d'analyse correspond à la population de l'indication de l'AMM et pour laquelle un remboursement avec une ASMR III est demandée. Il s'agit des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, dMMR/MSI-H et candidates à un traitement systémique. Sous-population d'analyse : aucune analyse en sous-populations n'a été conduite. Le choix de ne pas réaliser d'analyse en sous-populations est justifié par l'industriel par les résultats sur la survie des patientes (en termes de survie sans progression et survie globale) cohérents entre les différents sous-groupes définis à la stratification de l'essai clinique RUBY (cf. Figure 2 et Figure 3 du complément C).	La définition de la population d'analyse correspond à la population de l'AMM et est cohérente avec celle de la demande de remboursement. Les résultats des analyses en sous-groupes dans la population dMMR/MSI-H (cf. Figure 1 et Figure 2 du complément C) sont cohérents avec le choix de ne pas réaliser d'analyse en sous-population. Cependant les <i>forest plots</i> de la population ITT de l'essai RUBY (cf. Figure 3, complément C) soulignent des variations de l'effet du traitement selon le stade de la maladie (récidivante, nouvellement diagnostiquée de stade III ou nouvellement diagnostiquée de stade IV) et l'origine histologique du cancer. Ces résultats interrogent sur l'hétérogénéité de l'effet au sein de la sous-population dMMR/MSI-H. Cependant, en raison des effectifs réduits dans ces sous-groupes la portée des analyses en sous-groupe, dans la sous-population dMMR/MSI-H, est limitée.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Options comparées Intervention évaluée : dostarlimab en association au carboplatine et au paclitaxel (D + CP). Compareurs : chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel (CP). Le choix des comparateurs repose sur : – les recommandations françaises (19,20) et européennes (21) ; – les résultats d'une étude observationnelle (Prabhu et al. 2024), spécifique du Royaume-Uni, de l'Allemagne, de l'Italie et de l'Espagne, visant à documenter les schémas de traitement de 379 patientes du registre ECHO-EU atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent ; – un développement concomitant avec le pembrolizumab en association au lenvatinib dans le traitement des patientes en rechute précoce (< 1 an) après une chimiothérapie (néo)adjuvante à base de platine et dMMR/MSI-H, limitant la comparaison avec KEYTRUDA (pembrolizumab) + LENVIMA (lenvatinib). Compareurs exclus de l'analyse : – pembrolizumab en association avec le lenvatinib. Ce choix est justifié par l'industriel, compte-tenu d'un développement concomitant et du positionnement de ce traitement en 2^e ligne de traitement ; – hormonothérapie. <i>Analyses de sensibilité : sans objet.</i>	Le choix des sources de données retenues pour identifier les comparateurs est acceptable, toutefois la sélection des comparateurs est sujette à des limites importantes consécutives à l'exclusion du pembrolizumab en association avec le lenvatinib et des hormonothérapies. Le pembrolizumab en association avec le lenvatinib, indiqué « dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie », semble être un comparateur pertinent du D + CP. La prise en charge des patientes semble différenciée selon le stade de la maladie (récidivant ou nouvellement diagnostiquée). Cette distinction n'a pas été discutée par l'industriel et les recommandations ne définissent pas une stratégie thérapeutique précise pour les patientes en récurrence. Bien que le recours aux chimiothérapies (C + P, mais également doxorubicine + cisplatine + paclitaxel) soit établi dans le traitement des patientes nouvellement diagnostiquées, il semble qu'elles puissent être envisagées au stade adjuvant chez les patientes en récurrence. Ce point pose alors la question d'un potentiel traitement par pembrolizumab en association au lenvatinib, au même stade de prise en charge que le dostarlimab. Ces observations sont cohérentes avec les résultats de l'étude MOONBEAM, qui bien qu'elle ne permette d'identifier le statut MMR/MSI des patientes, souligne la diversité des prises en charge, dont le recours à l'immunothérapie. Par ailleurs, dans l'essai RUBY 14% des patientes avait reçu une chimiothérapie comme traitement antérieur. L'industriel justifie également l'exclusion du pembrolizumab en association avec le lenvatinib au regard du développement concomitant avec le dostarlimab. Toutefois, les données d'efficacité dans l'indication sont disponibles dans la publication de Makker <i>et al.</i> 2020 (25) et aucune étude de faisabilité n'a été conduite par l'industriel afin de discuter la possibilité d'une comparaison indirecte pour intégrer ce traitement dans l'analyse. Bien que le pembrolizumab en association avec le lenvatinib soit indiqué dans l'ensemble de la population quel que soit le statut MMR/MSI, aucune différence d'effet n'a été observée selon ce statut mutationnel dans l'étude KEYNOTE-775. Par conséquent, une	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	hypothèse d'équivalence dans les deux sous-populations pour ce traitement aurait pu être considérée afin de conduire une comparaison indirecte. Les recommandations de l'ESMO identifient la chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel comme traitement de référence dans l'indication demandée au remboursement, ainsi que l'hormonothérapie pour les patientes présentant un cancer de l'endomètre de bas grade avec une histologie endométrioïde. La pertinence d'un traitement par hormonothérapie dans ce sous-groupe semble avoir été également confirmée par les experts sollicités par l'industriel. Le choix d'exclure l'hormonothérapie de l'analyse de référence interroge au regard du profil des patientes dMMR/MSI-H incluses dans l'essai RUBY, 34% avaient un stade FIGO au diagnostic initial de niveau 1 et 85% avaient un carcinome endométrioïde au diagnostic. La chimiothérapie C + P représente le comparateur d'intérêt dans l'indication. Il n'est pas attendu de différences d'effet sur la SSP et la SG entre les différentes chimiothérapies recommandées (avis d'expert de la HAS), aussi la sélection des comparateurs est acceptable sous réserve d'un ajustement de l'objectif de l'analyse. Au regard de l'ensemble de ces éléments, les comparateurs de l'analyse ne sont pas exhaustifs, ne permettant pas de construire une frontière d'efficacité avec l'ensemble des comparateurs dans l'indication. Par conséquent, il n'est pas possible de conclure sur l'efficacité du dostarlimab dans l'ensemble de la prise en charge dans l'indication, ce qui aurait nécessité un ajustement de l'objectif de l'analyse. ➔ La présente analyse économique ne permet d'évaluer l'efficacité du dostarlimab en association au carboplatine et au paclitaxel qu'uniquement en comparaison à la chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel.	

Modélisation

Population simulée : sous-groupe de la population en intention de traiter (ITT) de l'essai clinique RUBY, constitué des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, qui présentent une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR) / une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) et candidates à un traitement systémique.	La population simulée est cohérente avec l'objectif de l'analyse. La comparaison de la sous-population d'intérêt de l'essai clinique RUBY à celles des études <i>Colomba et al. 2023</i> (26) (patientes dMMR/MSI-H) et de <i>Gaudet Chardonnet et al. 2021</i> (27) (patientes dont le statut MMR/MSI n'est pas spécifié) aurait pu être complétée d'une présentation des caractéristiques de la population ITT de l'essai clinique RUBY, ainsi que d'une distinction des	Aucune
--	--	--------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
NB : Le statut MMR/MSI faisait partie des critères de stratification à la randomisation de l'essai clinique RUBY. Analyse de la représentativité : comparaison des caractéristiques des patientes de la population dMMR/MSI-H de l'essai clinique RUBY à celles des patientes françaises atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant dans les études <i>Colomba et al. 2023</i> (26) (patientes dMMR/MSI-H) et de <i>Gaudet Chardonnet et al. 2021</i> (27) (patientes dont le statut MMR/MSI n'était pas spécifié) (cf. Tableau 4, complément C). <i>Analyse de sensibilité</i> : sans objet.	caractéristiques selon que les patientes soient nouvellement diagnostiquées ou en récidive. Toutefois, l'absence de comparaison de la population simulée à la population ITT n'est pas de nature à impacter les résultats de l'analyse économique relative à la sous-population dMMR/MSI-H. La population simulée présente des caractéristiques (cf. Tableau 7 du complément C) globalement cohérentes avec celles des patientes des études <i>Colomba et al. 2023</i> (26) (dMMR/MSI-H) et de <i>Gaudet Chardonnet et al. 2021</i> (27), notamment en termes d'âge, de stade FIGO ou encore d'histologie au diagnostic.	
Modèle : Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé – Survie sans progression (SSP) ; – Progression ; – Décès. Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé  Les patientes dans l'état de pré-progression sont traitées par dostarlimab + CP ou par CP. Les patientes dans l'état de santé post-progression (SPP) peuvent recevoir un traitement ultérieur, conformément aux données rapportées dans l'essai clinique RUBY.	La structure du modèle retenue est cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Événements intercurrents Effets indésirables (EI) – EI de grade ≥ 3 observés dans l'essai clinique RUBY ; – Impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois au début de la simulation. Arrêts de traitement : correspondant à la survenue d'événements indésirables, la progression de la maladie, la présence d'un risque particulier pour la patiente, une non-observance importante, la grossesse, le retrait du consentement, la perte de vue ou le décès de la patiente. Traitements ultérieurs – Traitements reçus par les patients dMMR/MSI-H dans l'essai clinique RUBY, après progression de la maladie.	Effets indésirables : le choix de retenir les EI de grade ≥ 3 est acceptable, compte tenu du risque d'hospitalisation et de l'impact associé sur les coûts. L'hypothèse selon laquelle les impacts associés aux EI sont appliqués au 1^{er} cycle du modèle est justifié par l'industriel compte-tenu de la survenue des EI essentiellement au moment de l'instauration du traitement et de la courte durée de traitement des chimiothérapies (18 semaines). Ce choix est acceptable. Arrêts de traitement : la définition des arrêts de traitement est acceptable. Traitements ultérieurs : le choix de considérer les traitements post-progression observés dans l'essai clinique RUBY est justifié compte-tenu de la prise en considération de leur efficacité dans les données de survie modélisées.	Aucune
Gestion de la dimension temporelle – Durée de simulation : 15 ans – Cycles : 1 semaine, sans correction de demi-cycle. Hypothèses d'extrapolation <i>Données d'efficacité</i> – Bras D + CP : ajustement des données observées dans l'essai clinique RUBY à partir d'une fonction paramétrique et extrapolation au-delà du suivi de l'essai ; – Bras CP : ajustement des données observées dans l'essai clinique RUBY à partir d'une fonction paramétrique et extrapolation au-delà du suivi de l'essai. – Hypothèses relatives à l'évolution de l'effet du traitement au cours du temps, sur : • la survie sans progression : perte complète et immédiate du bénéfice apporté par D + CP dès l'arrêt du traitement, à 3 ans ; • la survie globale : perte progressive du bénéfice apporté par D + CP, à partir de l'arrêt du traitement, à 3 ans jusqu'à la fin de la simulation. <i>Durée de traitement</i> – Hypothèse d'un maintien des traitements jusqu'à progression des patientes (pour l'ensemble des interventions), avec application des règles d'arrêt de traitement :	La durée de la simulation et des cycles sont acceptables compte tenu de l'histoire de la maladie. Le choix d'extrapoler les données de survie observées dans l'essai clinique RUBY au-delà de la période de suivi est acceptable au regard de la durée de simulation. Les choix relatifs aux modèles d'extrapolation reposent sur l'algorithme de Latimer (cf. Figure 5 du complément C) conformément aux recommandations méthodologiques. Concernant la modélisation de l'effet du traitement au cours du temps, l'application d'une perte du bénéfice de D + CP sur la survie des patientes est acceptable et permet d'explorer l'incertitude entourant l'extrapolation de l'effet du traitement, tant sur la survie sans progression que sur la survie globale, au-delà de la période de suivi de l'essai. L'application d'une perte immédiate du bénéfice de D + CP à 3 ans sur la SSP est acceptable et ne semble pas être en faveur du produit au regard des résultats de l'essai clinique RUBY (HR de 0,28 ; IC95% [0,162 ; 0,495], suivi médian de 25 mois), un potentiel bénéfice pouvant subsister après arrêt du traitement. L'application d'une perte progressive du bénéfice de D + CP sur la SG après arrêt du traitement est acceptable au regard des résultats des analyses intermédiaires 1 et 2, associées respectivement à un suivi médian de 25 mois et de 37 mois, et des HR de 0,30 (IC95% [0,127 ; 0,699]) et 0,32 (IC95% [0,166 ;	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Bras D + CP : prise en compte des courbes de Kaplan-Meier des durées de traitement ((<i>Time to Treatment Duration</i>, TTD) issues de l'essai clinique RUBY et extrapolation au-delà de la période de suivi, avec un maximum de 3 années de traitement par dostarlimab ; - Bras CP : absence d'extrapolation des durées de traitement. <i>Analyses de sensibilité : Absence de la perte immédiate de l'effet traitement par dostarlimab sur le risque de progression (RDCR -2%) ; Absence de la perte progressive de l'effet traitement par dostarlimab sur le risque de décès (RDCR -10%) ; Perte immédiate de l'effet traitement par dostarlimab sur le risque de décès (RDCR +55%) ; Perte immédiate de l'effet traitement par dostarlimab sur le risque de progression à partir de 2 ans + perte progressive de l'effet traitement par dostarlimab sur le risque de décès à partir de 2 ans jusqu'à la fin de la simulation (RDCR +4%)</i>	0,629]), en faveur d'un maintien de l'effet traitement. Toutefois, la cinétique de la perte d'effet du traitement n'a pas été décrite, ni justifiée. Le développement d'un rationnel clinique soutenant cette dynamique aurait été attendu. Une figure présentant le HR sur la SSP ou SG au cours du temps aurait été pertinente afin d'évaluer l'évolution de l'effet du traitement simulée au cours de la simulation.	
Méthodes d'estimation des courbes de survie Sources de données - Essai clinique RUBY : - Etude pivot de phase III de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles, comparant l'efficacité et la tolérance du dostarlimab en association au carboplatine et au paclitaxel par rapport à la chimiothérapie base de carboplatine et paclitaxel dans le traitement des patientes adultes atteintes de cancer de l'endomètre, avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant (stade III-IV), candidates à un traitement systémique. - Les critères de stratification à la randomisation de l'essai clinique RUBY étaient le statut MMR/MSI (dMMR/MSI-H, pMMR/MSS [système MMR fonctionnel]), l'historique d'une radiothérapie externe pelvienne antérieure (oui, non) et le statut de la maladie (récidivant, stade III d'emblée, stade IV d'emblée). Parmi les 494 patients randomisés dans la population ITT, 118 patients présentaient une tumeur dMMR/MSI-H, soit 53 patients dans le bras D + CP et 65 dans le bras C + P. - Résultats dans la sous-population dMMR/MSI-H : - SSP : HR de 0,28 ; IC95% [0,162 ; 0,495] ; $p < 0,0001$ inférieur au seuil d'arrêt pour déclarer la supériorité de 0,00630. Médiane de SSP non atteinte dans le bras expérimental versus 7,7 mois dans le bras contrôle.	Sources de données Le recours aux données de l'essai clinique RUBY est acceptable. Le recours aux données de la sous-population dMMR/MSI-H est cohérent avec la population d'analyse. De plus, le protocole de l'essai clinique RUBY a été défini pour évaluer la survie sans progression (et non la survie globale) dans la sous-population dMMR/MSI-H et la randomisation a été stratifiée notamment sur le statut MMR/MSI, assurant la comparabilité des groupes en fonction de leur statut dMMR/MSI-H. Toutefois, un déséquilibre du nombre de patients dans les deux bras de l'essai dans la sous-population dMMR/MSI-H (53 patients dans le bras dostarlimab en association au CP et 65 dans le bras CP) est observé. L'industriel justifie cette différence par la mise à jour du statut MMR/MSI de certaines patientes après leur randomisation, sur la base de tests locaux indisponibles à la randomisation (le statut MMR/MSI était évalué à partir de tests locaux ou centraux à la randomisation). L'analyse identifiant les patientes ayant une tumeur dMMR/MSI-H selon la classification vérifiée a été utilisée pour l'analyse principale prévue dans le protocole (SSP dans la population dMMR/MSI-H) et une analyse de sensibilité post hoc de la SSP et de la SG, basée sur le statut MMR/MSI au moment de la randomisation (population randomisée), a été réalisée dans la population dMMR/MSI-H. Les résultats de ces analyses sont cohérents quel que soit le jeu de données considéré.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- SG dans la sous-population dMMR/MSI-H : HR 0,30 ; IC95% [0,127 ; 0,699]. Médiane de SG non atteinte dans les deux bras. Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique - Hypothèse de la proportionnalité des risques non vérifiée (à partir de l'examen des résidus de Schoenfeld, de la distribution des risques de progression et de décès dans chacun des bras au cours du temps, des risques log-cumulatifs et du diagramme quantile-quantile) pour la SSP et la SG. - Recours à des modèles de survie paramétriques standards et indépendants. - Sélection des distributions selon la distribution des risques de progression et de décès dans le temps, l'inspection visuelle, les critères statistiques AIC et BIC, et la plausibilité clinique : • Bras CP : les courbes de SSP et SG sont extrapolées par une distribution Gamma Généralisée pour la SSP et Log normale pour la SG. • Bras D + CP : les courbes de SSP et SG sont extrapolées par une distribution Exponentielle pour la SSP et la SG. - La survie globale est bornée par la mortalité en population générale en France selon les caractéristiques de la population simulée en termes de sexe-ratio (100% de femmes) et d'âge moyen au début de la simulation (63 ans). La mortalité en population générale est documentée à partir des tables de mortalité de la population française produites par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) par âge et sexe (28). - Modélisation de l'effet traitement au regard de l'extrapolation par des modèles indépendants et application d'une perte d'effet traitement dans le temps : • Perte de l'effet du traitement sur le risque de progression (SSP) : application du risque instantané de progression du bras CP dans le bras D+CP à partir de 3 ans et jusqu'à la fin de la simulation ; • Perte de l'effet du traitement sur le risque de décès (SG) : application à partir de l'année 3 et jusqu'à la fin de la simulation d'une augmentation du risque instantané de décès à chaque cycle du modèle de 0,16% par rapport au cycle précédent, de sorte que le risque instantané de décès dans le bras D+CP soit identique à celui dans le bras CP à la fin de la simulation.	Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique Compte-tenu de l'hypothèse de proportionnalité des risques non vérifiée, le recours à des modèles de survie paramétriques indépendants est acceptable. Bien que l'approche mise en œuvre pour l'extrapolation des données soit conforme aux recommandations méthodologiques, le recours à des distributions standards pour extrapoler les données du bras dostarlimab en association au CP interroge. L'ajustement des distributions standards aux courbes de Kaplan Meier de l'essai clinique RUBY semble inadéquat, notamment, lors de l'inspection visuelle et de la conduite de l'exercice de validation interne par l'industriel (cf. section Validation). À la suite d'une question lors de l'échange technique, l'industriel justifie les difficultés d'ajustement des données de survie, au regard du faible nombre de patients et d'événements survenus (7 patientes décédées et 16 patientes ayant progressé ont été observées dans le bras D + CP de l'essai clinique RUBY). De plus, il est observé que l'ensemble des distributions standards, à l'exception de la distribution Exponentielle, ne convergent jamais vers 0, pour les extrapolations de la SG. Pour pallier cette situation, l'industriel propose d'une part, un ajustement, qui n'est pas décrit dans le rapport technique et d'autre part de retenir la fonction Exponentielle pour extrapoler la SG et la SSP, cette dernière correspondant à l'option la plus pessimiste pour le produit. Cependant, le recours à la fonction Exponentielle pour pallier la difficulté d'ajustement des distributions standards aux courbes de Kaplan Meier est insuffisant. Au regard de l'intervention, de son mécanisme d'action et des dynamiques spécifiques des immunothérapies, une discussion quant à la dynamique d'action du produit aurait été attendue. Ces éléments auraient permis d'envisager un recours à des modèles d'extrapolation alternatifs (i.e. les <i>splines</i> ou <i>piecewise model</i>). Les analyses de sensibilité réalisées par l'industriel explorent uniquement le recours à d'autres distributions standards et conduisent à des variations du RDCR comprises entre -21% à 7%. Toutefois, en l'absence d'analyse de sensibilité considérant des modèles d'extrapolation alternatifs (tels que demandés lors de l'échange technique), l'exploration de l'incertitude autour des méthodes d'extrapolations de données de survie n'est que partielle et l'impact sur les résultats d'un recours à un modèle alternatif est inconnu.	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyses de sensibilité : autres distributions SG CP (RDCR compris entre -2% et +7%) ; Distribution Log normale SG D+CDP (RDCR -21%) ; SSP-Log logistique-D+CDP (RDCR +0%) ; autres distributions SSP D+CDP (RDCR compris entre +0% et +1%).</i>	Les méthodes d'application d'une perte de l'effet du traitement sur le risque de progression et sur le risque de décès sont acceptables, au regard des hypothèses qu'elles soulèvent et qui sont discutées ci-dessus (cf. analyse critique de la section Gestion de la dimension temporelle).	
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Effets indésirables : sélection des EI de grade ≥ 3 avec un seuil de 5% dans les deux bras de l'essai clinique RUBY. La fréquence de survenue des EI est estimée à partir de la proportion de patients ayant eu un EI dans l'essai clinique RUBY, sans prise en compte de la récurrence. <i>Analyse de sensibilité : Absence d'EI dans le bras CP (RDCR +2%) ; Absence de coûts liés aux EI (RDCR +1%).</i> Durée de traitement : estimée à partir des courbes de Kaplan Meier (KM) de la durée de traitement (<i>Time to Treatment Duration</i>, TTD) observées dans l'essai clinique RUBY, les 6 premiers cycles de chimiothérapie (18 semaines) pour les deux bras de l'essai. Par la suite, seule la KM du bras dostarlimab a été extrapolée par la fonction Weibull. Les règles d'arrêt de traitement préconisées dans les RCP des produits ont été appliquées aux durées de traitement, à savoir un arrêt de l'association carboplatine + paclitaxel après 6 cycles toutes les 3 semaines (soit 18 semaines) et un arrêt du dostarlimab après 3 ans. <i>Analyse de sensibilité : extrapolation des TTD à t0 (RDCR +2%)</i> Traitements post-progression : répartition observée dans l'essai clinique RUBY. L'industriel justifie la proportion de patientes ayant comme traitement post-progression une immunothérapie moins importante dans le bras dostarlimab, compte-tenu de l'absence de rechallengé par immunothérapie, chez les patients ayant progressé rapidement dans les 3 à 6 mois après l'initiation par dostarlimab. <i>Analyse de sensibilité : Répartition des traitements identiques dans les deux bras (RDCR +2%) ; Exclusion de pembrolizumab + lenvatinib des traitements ultérieurs (RDCR +1%).</i>	Effets indésirables Les fréquences de survenue des EI intégrées dans le modèle correspondent aux probabilités qu'une patiente présente au moins une fois l'évènement indésirable au cours du traitement. Par conséquent, les fréquences de survenue des EI ne tiennent pas compte de la récurrence des EI pour une même patiente, bien que ce point ait fait l'objet d'une demande de modifications lors de l'échange technique. L'industriel justifie l'absence de prise en compte de la récurrence des EI par la non-disponibilité des données dans le <i>clinical study report</i>, toutefois des analyses sur les données individuelles des patientes auraient pu être conduites. De plus, le choix du seuil $< 5\%$ retenu dans la méthode de sélection des EI est justifié par l'industriel au regard de la disponibilité des données dans le <i>clinical study report</i>. Toutefois, ce seuil ne permet de modéliser que 12 EI, soit 54% de patientes ayant eu au moins un EI au cours de l'essai clinique. La méthode de sélection ne permet pas d'identifier les dysthyroïdies parmi les événements indésirables, pourtant fréquemment observées dans le cadre d'immunothérapie. Au regard de ces éléments, la capacité du modèle à refléter les profils de tolérance des interventions semble limitée. La méthode de sélection des EI et d'estimation de leur fréquence de survenue ainsi que leur intégration dans le modèle interrogent, notamment au regard des résultats non plausibles de l'analyse, faisant état de coûts liés à la prise en charge des EI plus onéreux dans le bras D + CP que dans le bras CP (respectivement 1 933 € vs. 2 992 €). Cependant, l'industriel propose deux analyses de sensibilité en scénario, dont une n'intégrant pas les EI dans le bras comparateurs et une autre n'intégrant pas les coûts liés à la prise en charge des EI, qui conduisent une augmentation mineure du RDCR de respectivement +2% et +1%.	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	Durée de traitement Le choix de documenter les durées de traitement à partir des données observées dans l'essai clinique RUBY est acceptable. Le choix d'extrapoler les données de TTD du dostarlimab uniquement à partir de 18 mois, soit en ayant recours à un modèle d'extrapolation en morceaux interroge. L'industriel justifie ce choix au regard de la qualité d'ajustement de la fonction Weibull aux courbes de KM de la TTD à l'inspection visuelle, qui sous-estime légèrement la proportion de patientes traitées jusqu'au cycle n°18 du modèle en comparaison à la KM et surestime ensuite légèrement la proportion de patientes traitées jusqu'à 3 ans. Toutefois, le nombre de patientes à risque à 18 mois n'est pas présenté et aucun rationnel clinique ou statistique ne permet de justifier ce choix. Ce dernier est exploré dans une analyse de sensibilité où la TTD est extrapolée à partir du 1^{er} cycle du modèle, ce qui conduit à une augmentation du RDCR de 2%. Traitements post-progression Le choix de retenir la répartition des traitements post-progression observée dans l'essai clinique RUBY est acceptable. L'industriel propose une comparaison de la répartition des traitements post-progression observée dans l'essai clinique RUBY à celle observée dans l'étude en vie réelle MOONBEAM, reflétant la pratique clinique. Des différences sont observées, notamment concernant le recours à l'immunothérapie, très faible dans l'étude MOONBEAM. Toutefois, ces dernières s'expliquent en partie par l'absence d'information sur le statut mutationnel MMR/MSI des patientes dans l'étude MOONBEAM et compte-tenu de la période de l'étude (2016-2021), et l'évolution de la pratique avec notamment l'arrivée du pembrolizumab + levatinib en 2^e ligne de traitement. L'industriel conduit une analyse de sensibilité excluant le pembrolizumab en association au lenvatinib, compte-tenu de son potentiel positionnement au même stade de la prise en charge du dostarlimab. Toutefois, dans cette analyse, la proportion de patients traités par une immunothérapie reste identique à celle de l'analyse de référence, et les patientes reçoivent majoritairement du pembrolizumab en monothérapie. Cette analyse de sensibilité conduit à une faible variation du RDCR (1%) mais est jugée peu informative. Une analyse de sensibilité en scénario considérant une répartition des traitements post-progression identique	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	entre les deux bras de traitement conduit à une variation de seulement 2% du RDRC.	

Validation

Validation technique

- Contrôle de la structure du modèle, des formules mathématiques, des séquences de calculs et des valeurs d'entrée du modèle par un analyste indépendant.
- Vérifications réalisées par un analyste indépendant.

Validation interne

- Exercice de validation réalisé à l'aide d'une comparaison des données de survie (SG, SSP) modélisées à 6 mois, 12 mois et 24 mois à celles observées dans l'essai RUBY (cf. Tableau 52 et Tableau 53, complément C).

Validation externe

- Exercice réalisé à l'aide d'une comparaison des données de SG et de SSP des patientes modélisées dans le bras CP aux résultats de l'étude de Miller et al. 2020 (23). L'étude de Miller et al. (23) est un essai de phase III randomisé, qui a évalué la non-infériorité d'un traitement de première ligne par chimiothérapie à base de carboplatine – paclitaxel (CP) vs. un traitement par chimiothérapie à base de cisplatine – paclitaxel – doxorubicine (CPD) chez des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent (stade III-IV) avec un faible potentiel de guérison associé à un traitement par chirurgie ou radiothérapie.

Validation croisée

- Comparaison avec les modèles soumis au NICE (Royaume-Uni), au PBAC (Australie), au SMC (Ecosse) et au CADTH (Canada).

Validation interne

Les données de validation interne suggèrent un ajustement d'une qualité moyenne des données de survie globale. La SG modélisée du bras D + CP est supérieure à celle observée dans l'essai clinique RUBY, respectivement de 96,3% et 90,1% à 6 mois, puis de 86,0% et 83,3% à 24 mois. La SG modélisée du bras CP est légèrement supérieure à celle observée dans l'essai clinique RUBY, respectivement de 91,0% et 90,8% à 6 mois, puis de 61,4% et 55,1% à 24 mois. Ces observations en complément de l'analyse critique relative à la modélisation des données de SG interrogent quant aux choix réalisés afin d'extrapoler les données de SG et initient potentiellement leur caractère optimiste en fin de simulation (i.e. 27% de patients encore en vie dans le bras D+CP à 15 ans).

Validation externe

L'exercice de validation externe est limité par l'absence de distinction des patientes selon leur statut MMR/MSI. Cette limite, au regard de son impact sur l'estimation de l'efficacité du traitement, interroge sur la pertinence des résultats de cet exercice. Il apparaît cependant que la SG modélisée dans le bras CP est bien supérieure à celle observée dans l'étude Miller et al. (23) à 6 ans, respectivement de 37,2% et de 29,3%. Les différences observées sont brièvement discutées par l'industriel. Dans ce contexte, l'exercice de validation externe aurait pu être complété par une comparaison avec les données de SG estimées dans le cadre de l'étude MOONBEAM. Toutefois, cette étude ne fait également pas de distinction sur le statut MMR/MSI.

Validation croisée

L'exercice de validation croisée souligne l'impact des choix d'extrapolation et d'horizon temporel sur les résultats de l'analyse. Il confirme également l'incertitude relative à l'évolution de l'effet du traitement au cours du temps. La présentation des différentes analyses est trop succincte.

Aucune

Estimation de l'utilité

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve									
Sources de données : - Recueil de données au cours de l'essai clinique RUBY, via le questionnaire EQ-5D-5L (collecte des questionnaires à l'inclusion dans l'étude, puis le premier jour de chaque cycle de traitement et à chaque visite de suivi de la maladie quel que soit l'état de progression de la maladie évalué par l'investigateur). Le taux de complétion du questionnaire EQ-5D-5L était supérieur à 95% sur la période de suivi de l'étude dans la population dMMR/MSI-H (cf. Tableau 29 et Tableau 30 du complément C). - Application des désutilités liées aux événements indésirables issues des publications Nafees et al. 2008 (29), Swinburn et al. 2010 (30), Lloyd et al. 2006 (31) et Doyle et al. 2008 (32) et d'hypothèses. L'avis économique du nivolumab dans le mésothéliome pleural malin (33) et la publication de Armstrong et al. 2009 (34) ont aussi été utilisés pour estimer la désutilité associée à une embolie pulmonaire et une infection du tractus urinaire. Méthode d'estimation des scores d'utilité - Questionnaire EQ-5D-5L (essai clinique RUBY) valorisé selon la matrice de pondération des préférences françaises (35). - Modèle mixte à mesures répétées (MMMR) pour estimer les valeurs d'utilité moyennes pour chaque état de santé. Sélection des variables sur la base de leur significativité. - Ajustement des scores d'utilité sur l'âge des patientes selon la méthode décrite dans la publication Szende et al. 2014 (36). Tableau 6. Scores d'utilité introduits dans le modèle - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024 <table> <tr> <th>Etat de santé du modèle</th><th>Bras D + CP Score d'utilité (IC95%)</th><th>Bras CP Score d'utilité (IC95%)</th></tr> <tr> <td>Pré-progression</td><td>0,896 (0,878 – 0,915)</td><td>0,896 (0,878 – 0,915)</td></tr> <tr> <td>Post-progression</td><td>0,853 (0,819 – 0,888)</td><td>0,853 (0,819 – 0,888)</td></tr> </table>	Etat de santé du modèle	Bras D + CP Score d'utilité (IC95%)	Bras CP Score d'utilité (IC95%)	Pré-progression	0,896 (0,878 – 0,915)	0,896 (0,878 – 0,915)	Post-progression	0,853 (0,819 – 0,888)	0,853 (0,819 – 0,888)	Source de données Le recours aux données de l'essai clinique RUBY (questionnaires EQ-5D-5L) est acceptable et cohérent avec les recommandations méthodologiques de la HAS. Les données qualité de vie sont issues de 49 patientes et de 61 patientes, respectivement issues des bras dostarlimab + CP et CP. Elles représentent une part restreinte de la population ITT de l'essai clinique RUBY (22%, 110/494). Méthode L'approche d'un modèle mixte à mesures répétées permet de prendre en compte la répétition des mesures, dont une corrélation des réponses successives des individus au cours du temps. Le choix de cette approche ainsi que l'utilisation des données d'utilité provenant directement de l'essai sont acceptables pour l'estimation des scores d'utilités associés aux états de santé. Toutefois, la spécification retenue du modèle mixte n'a pas été présentée ni justifiée par l'industriel, sa pertinence n'a pu être évaluée et l'incertitude associée n'a pas été explorée. L'impact de ce choix sur les résultats demeure inconnu. La discussion relative à la sélection de variables dont la significativité a été testée à partir de modèles univarié ou multivarié est limitée. Il n'a pas pu être établi si l'utilité à l'inclusion a été prise en compte parmi les variables explicatives de la régression réalisée retenue en analyse de référence. L'incertitude entourant les choix relatifs au modèle mixte à mesure répétées retenu en analyse de référence est partiellement explorée à partir d'analyses de sensibilité considérant les bornes basses et hautes des résultats du modèle ainsi que des variables explicatives alternatives (i.e. nature du traitement). Les résultats de ces analyses ne suggèrent pas des choix de modélisation en faveur de l'intervention. Considérer les scores d'utilité issus de la publication de Zhao et al. 2022 (37), revient à simuler une différence absolue entre les scores d'utilité associés aux états SSP et SPP supérieure à celle observée en analyse de référence, respectivement de 0,146 et 0,043. Le recours aux données de la littérature est associé à une augmentation de +4% du RDCR.	Importante Mineure
Etat de santé du modèle	Bras D + CP Score d'utilité (IC95%)	Bras CP Score d'utilité (IC95%)									
Pré-progression	0,896 (0,878 – 0,915)	0,896 (0,878 – 0,915)									
Post-progression	0,853 (0,819 – 0,888)	0,853 (0,819 – 0,888)									

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyses de sensibilité : Borne basse du MMR (RDCR +3%) ; Borne haute du MMR (RDCR -3%) ; Spécifiques par bras de traitement (RDCR -9%) ; Données de la littérature (+4%).	Une exploration de l'incertitude considérant les données de qualité de vie de la population ITT de l'essai clinique RUBY aurait été pertinente, afin de discuter la robustesse des scores estimés dans la sous-population dMMR/MSI-H. La méthodologie relative à l'ajustement des scores d'utilité sur l'âge des patientes n'est pas acceptable, en ce qu'elle implique l'application de facteurs correctifs estimés à partir de données de qualité de vie EQ-5D-3L (Szende et al. 2014) sur des scores d'utilités estimés à partir de questionnaires EQ-5D-5L (essai clinique RUBY). L'impact de ce choix sur les résultats n'est pas exploré, mais ne pas ajuster les scores d'utilité sur l'âge des patientes semble associé à une augmentation du RDCR de +9% (analyse réalisée par le service), ce qui est cohérent avec le bénéfice en termes de survie apporté par l'intervention D+CP.	Mineure

Estimation des coûts

Les coûts ont été actualisés en euro₂₀₂₄ selon l'indice de prix à la consommation des biens et services de santé (IPC).

Coûts d'acquisition :

- Posologie selon le RCP ou appliquée dans l'essai clinique RUBY. Valorisation sur la base des prix publics toutes taxes comprises (PPTTC) unitaires disponibles sur le site du ministère de la Santé, incluant les honoraires de conditionnement et de dispensation pour les médicaments délivrés en ville, remboursables et facturés à l'Assurance Maladie. Hypothèse d'absence de partage des reliquats.

Coût d'administration :

- Dostarlimab et chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel administrés à l'hôpital lors d'une séance ou d'un séjour hospitalier. Valorisation à partir de l'ENC 2022 associé au GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances », pondéré par la répartition public/privé.

Suivi médical :

- Nature et fréquence des consultations médicales, des actes techniques, des actes de biologie médicale issues des recommandations de prise en charge et des avis d'experts, indépendamment du traitement reçu ;

La méthode d'identification des ressources consommées est globalement acceptable, à l'exception de l'identification des ressources consommées lors du suivi des patients.

L'industriel précise uniquement que ces dernières reposent sur les recommandations de prise en charge et l'avis d'experts sans toutefois spécifier d'une part celle reposant sur l'avis d'experts et d'autre part la méthode de recueil de l'avis de ces derniers. Au regard de la part des coûts de suivi de la maladie par rapport aux coûts totaux dans chaque bras de traitement, l'impact sur les résultats est attendu marginal.

La méthode de valorisation des coûts est globalement acceptable, à l'exception des deux postes de coûts valorisés à partir de l'étude en vie réelle MOONBEAM, à savoir le coût de la radiothérapie et les coûts de fin de vie des patients. Le rapport de l'étude MOONBEAM fourni par l'industriel ne détaille pas la méthode de valorisation de ces postes de coûts, ni même les résultats. Ce point avait été évoqué avec l'industriel lors de l'échange technique, toutefois, aucun élément supplémentaire n'a été versé au dossier. Cependant, l'industriel discute la plausibilité du coût des soins de fin de vie observé dans

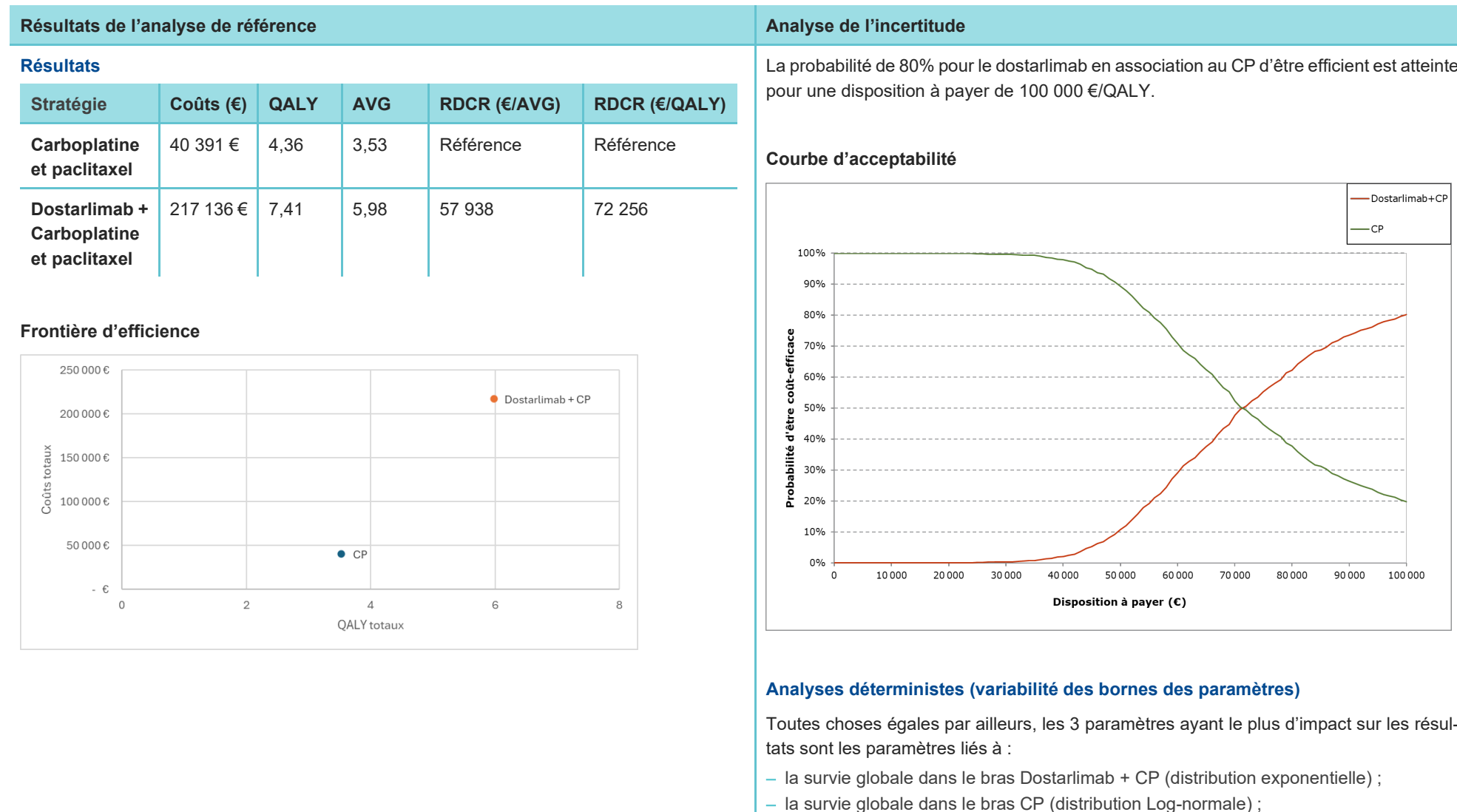
Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Valorisation selon les bases de données de l'Assurance Maladie (ex : tarifs TNB, NABM, CCAM) et dépassements d'honoraires moyens calculés à partir des données statistiques de l'Assurance Maladie de 2021 et actualisés en €2024. Coût des traitements post-progression : – Prise en compte des coûts d'acquisition et d'administration (méthodologie identique à celle décrite précédemment) des traitements post progression (chimiothérapie, immunothérapie, hormonothérapie et radiothérapie) – Coût moyen pondéré appliqué à chaque proportion de patient transitant dans l'état « Progression » et calculé en considérant une durée de traitement correspondant à : • la durée maximale recommandée et observée dans l'essai GOG-209 pour les chimiothérapies ; • la SSP moyenne observée dans les essais cliniques GARET, KEYNOTE-158 et KEYNOTE-775 pour respectivement, le dostarlimab, le pembrolizumab en monothérapie et le pembrolizumab en association au lenvatinib ; • la SSP moyenne observée dans l'étude Mileschkin et al. (38) pour l'hormonothérapie ; • un total de 25 séances de radiothérapie, dont le coût unitaire est estimé à partir de l'étude MOONBEAM. Événements indésirables : – Identification et mesure à partir des données de l'essai clinique RUBY ; – Valorisation à partir de l'ENC 2022, associés aux GHM correspondants à chaque événement pondéré par la répartition public/privé. Transport sanitaire : – Application en sus des coûts d'administration des traitements systémiques, des séances de radiothérapie, des coûts de prise en charge hospitalier des EI de grades ≥3 modélisés (aller-retour) et du coût de prise en charge des patientes en fin de vie (aller-simple) ; – Valorisation à partir du rapport d'information des transports sanitaires de la Commission des Affaires Sociales de l'Assemblée nationale de 2020 (39).	l'étude MOONBEAM au regard des coûts estimés à partir de l'ENC 2022, et ce dernier est cohérent.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Soins de fin de vie : – Estimation à partir des consommations de soins en ville et à l'hôpital et coûts associés à la prise en charge des patientes adultes atteintes de cancer de l'endomètre le dernier mois avant leurs décès issus de l'étude MOONBEAM.		
Exploration de l'incertitude		
Analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres (liste complète dans le Tableau 56) – Bornes sélectionnées : bornes des IC95% ou bornes arbitraires (+/- 20%) – Paramètres explorés : âge moyen, poids, paramètres des fonctions d'extrapolation de la SSP, la SG et la durée de traitement, scores d'utilité, désutilités, coûts, distribution des traitements ultérieurs. Analyses de sensibilité déterministes en scénario – Choix structurants : horizon temporel et taux d'actualisation. – Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : distributions d'extrapolation de la SG et de la SSP pour les deux bras, durée de traitement, hypothèses relatives à la perte d'effet traitement, distributions des traitements ultérieurs, valeurs de scores d'utilité et sources d'estimation des scores d'utilité, modélisation des EI et variation du prix du dostarlimab. Analyse probabiliste (liste complète des variables incluses dans le Tableau 56) – Données d'efficacité extrapolées de SG, SSP et durée de traitement (hors distribution exponentielle) : décomposition de Cholesky ; – Données d'efficacité extrapolées par une distribution exponentielle (paramètre <i>rate</i>) : distribution normale ; – Données d'efficacité extrapolées par distributions paramétriques (paramètres des fonctions) : distribution normale multivariée ; – Scores d'utilité et désutilités : distribution Beta ; – Parts des patients traités à chaque cycle : distribution Beta ; – Répartitions des traitements ultérieurs (multinomiale) : distribution Gamma ; – Coûts : distribution Gamma ; – Nombre d'EI : distribution log-normale.	Les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sont décrites. Le choix des bornes arbitraires (+/- 20%) a été justifié en l'absence de disponibilité des intervalles de confiance.	Aucune

3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

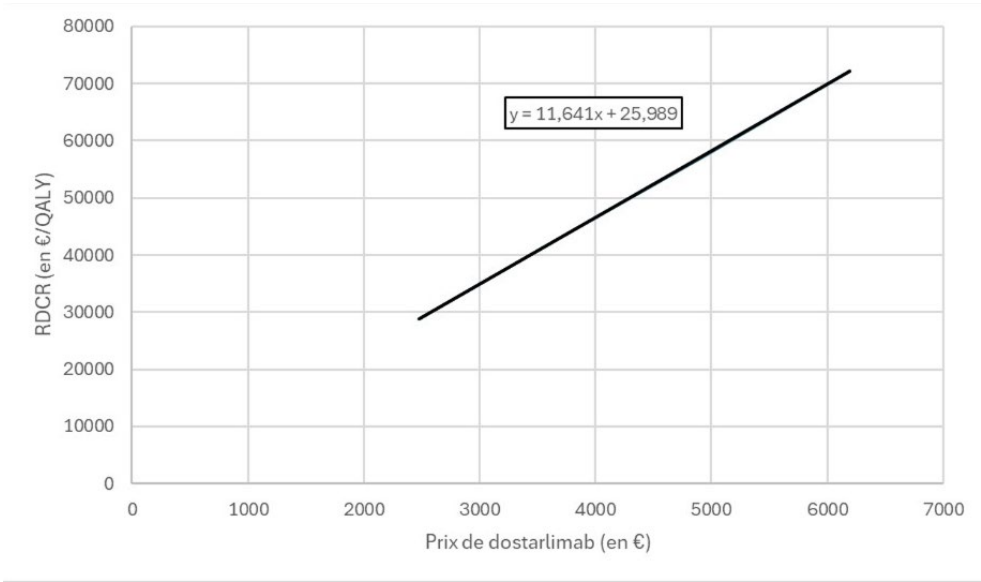
Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.



Variation du RDCR en fonction du prix

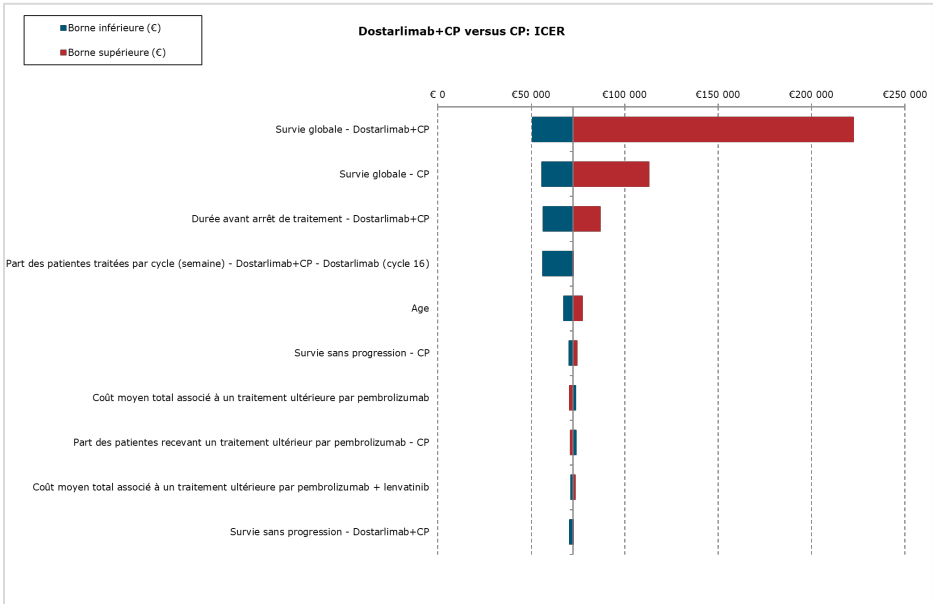
	RDCR	
Prix dostarlimab -20%	57 806 €/QALY	-20%
Prix dostarlimab -40%	43 356 €/QALY	-40%
Prix dostarlimab -60%	28 906 €/QALY	-60%

Graphique du RDCR en fonction du prix



– la durée traitement dans le bras Dostarlimab + CP (distribution Weibull).

Diagramme en tornade de l'analyse de sensibilité déterministe



Analyse de sensibilité en scénario

Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale : 72 256 €/QALY	RDCR	
Perte immédiate de l'effet traitement par dostarlimab sur le risque de décès	111 843 €/QALY	+55%
Horizon temporel de 10 ans	92 475 €/QALY	+28%
Horizon temporel de 37 ans	57 131 €/QALY	-21%
Extrapolation de la SG du bras D+CP par la fonction log-normale	57 204 €/QALY	-21%
Arrêts de traitement (courbes de SSP)	87 045 €/QALY	+20%
Horizon temporel de 30 ans	58 413 €/QALY	-19%
Horizon temporel de 25 ans	60 494 €/QALY	-16%

Principales variables sources d'incertitude statistique

Analyse principale RDCR €/QALY	RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
	Valeur basse	Valeur haute	Min	Max
Libellé				
Survie globale – Dostarlimab + CP (distribution exponentielle)	50 686	222 485	-30%	208%
Survie globale – CP (distribution Log-normale)	55 543	112 885	-23%	56%
Durée traitement (TTD) – Dostarlimab + CP (distribution Weibull)	56 423	87 045	-22%	20%
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – Dostarlimab + CP : Dostarlimab (cycle 16)	55 984	72 514	-23%	0%
Age moyen des patientes	67 210	77 400	-7%	7%

4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficacité

4.1. Population d'analyse

Identification de sous-populations d'analyse

Figure 1. Partie 1 de l'étude RUBY – Analyses en sous-groupes de la SSP évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1. (patientes dMMR/MSI-H) – source : CSR de l'étude RUBY partie 1 – Figure 21 p.97

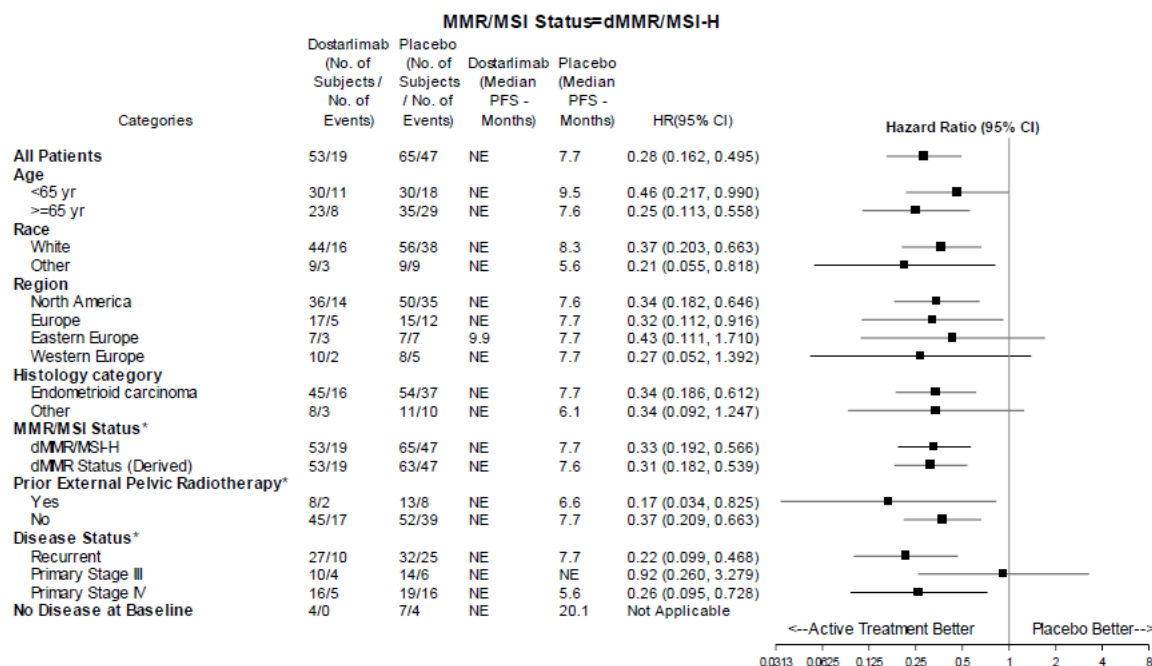


Figure 2. Partie 1 de l'étude RUBY – Analyses en sous-groupes de la SG (patientes dMMR/MSI-H ; population ITT) – source : CSR de l'étude RUBY partie 1 – Figure 24 p.99

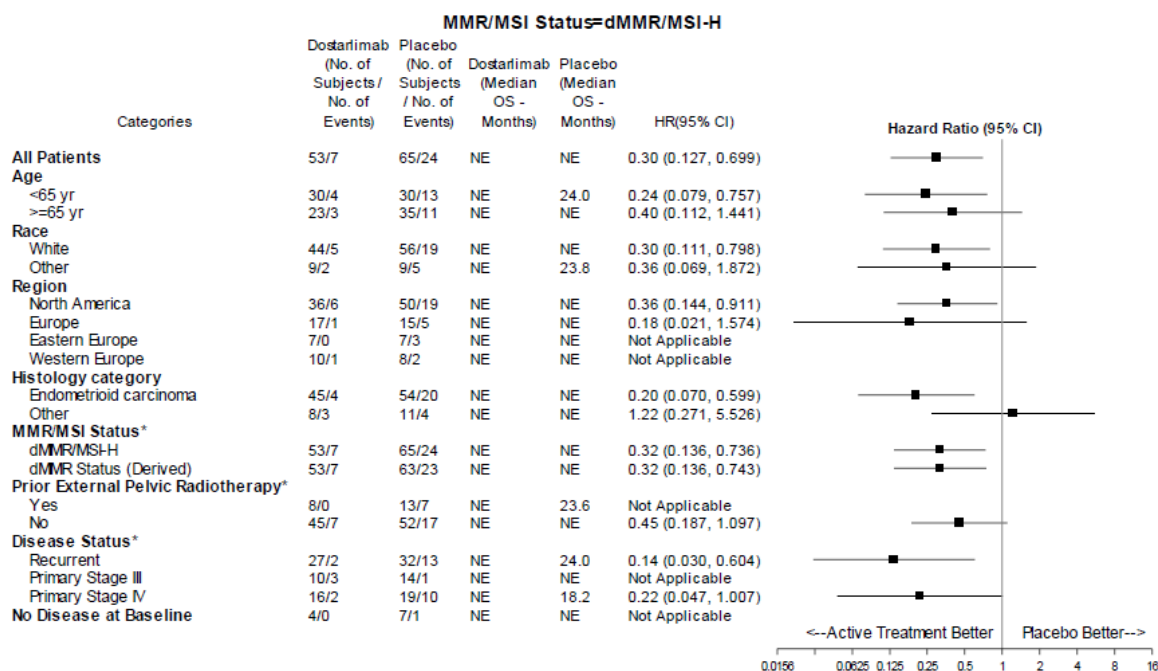
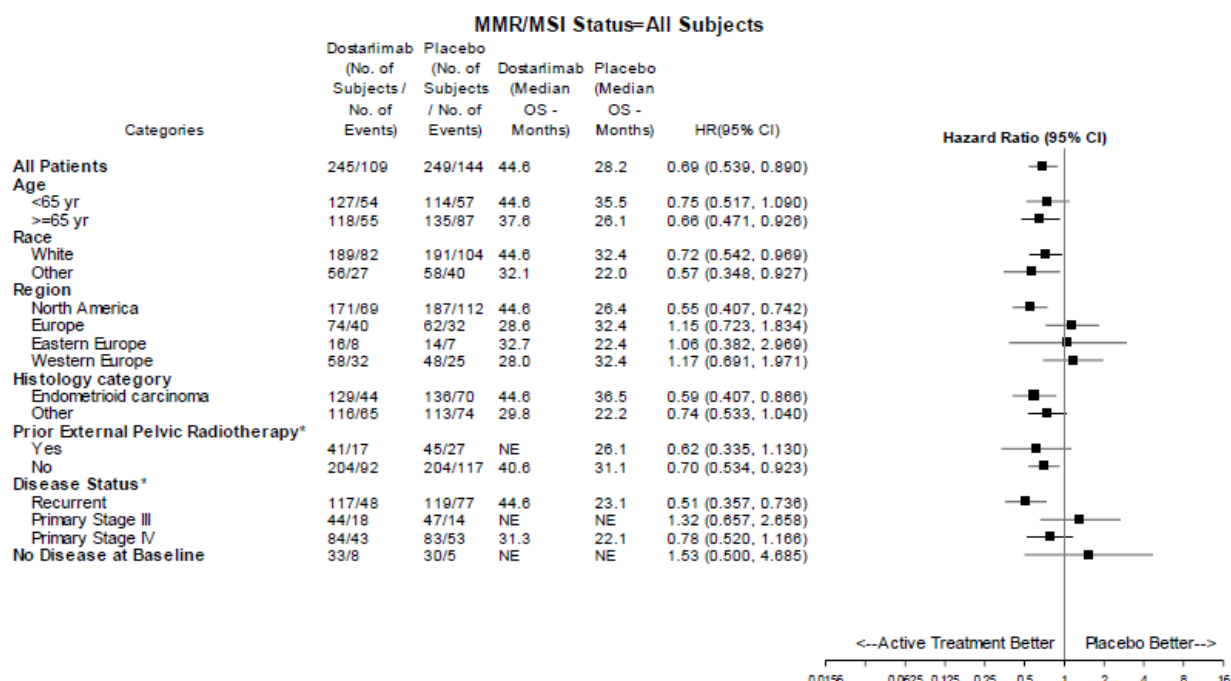


Figure 3. Analyses en sous-groupes de la survie globale (population ITT) – source : CSR de l'essai clinique RUBY
« DoF_RUBY IA2 Clinical Study Report for Part I_DL » - Novembre 2024



4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

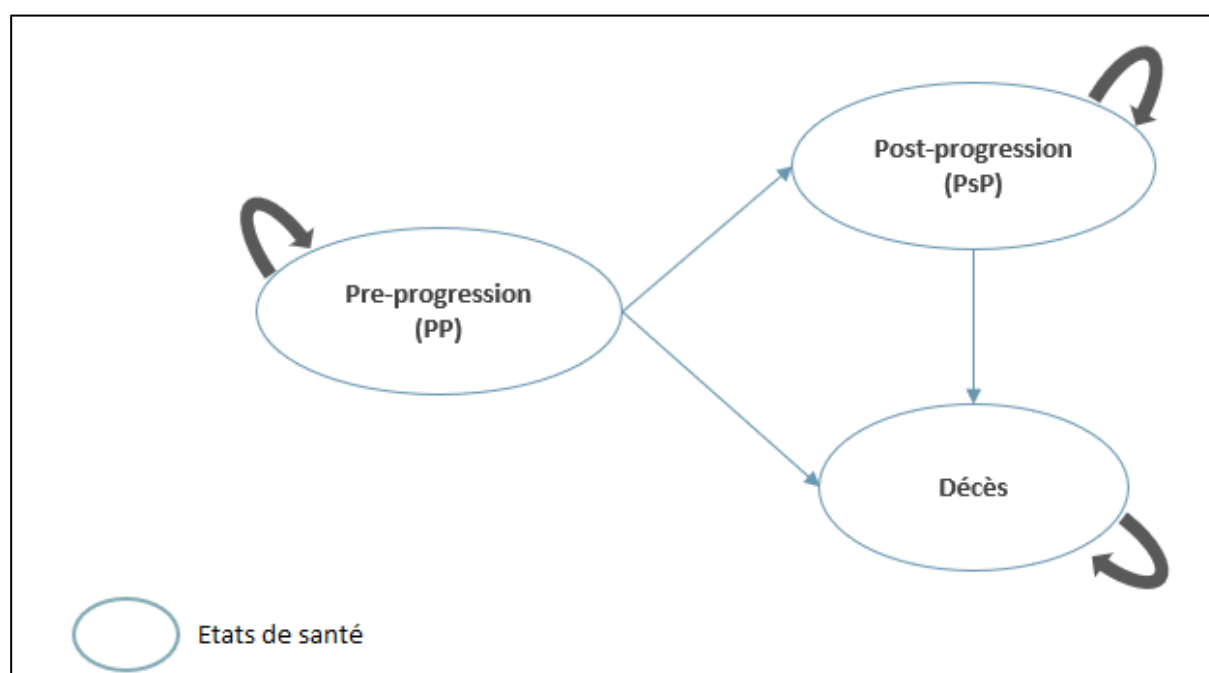
Tableau 7. Comparaison des caractéristiques des patientes de l'étude RUBY population dMMR/MSI-H et celles des patientes françaises des études Colomba et Gaudet Chardonnet – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

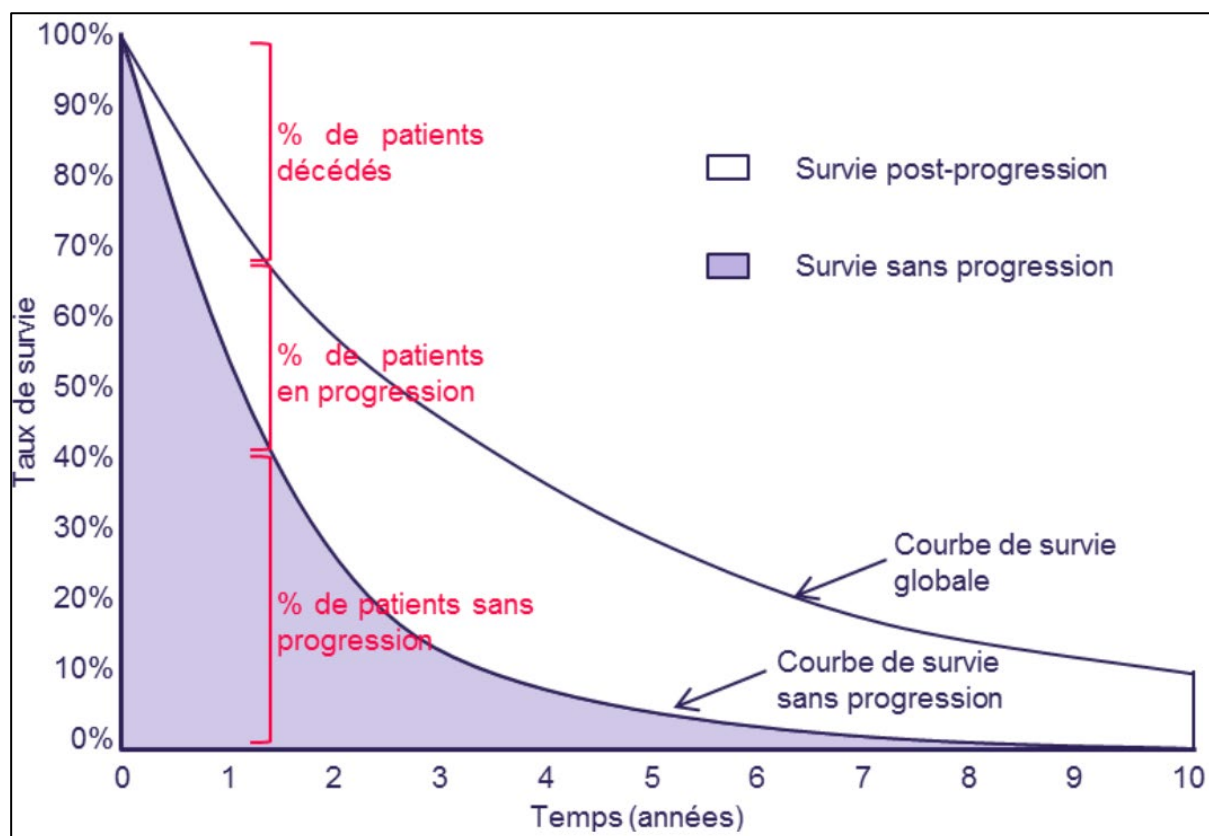
Caractéristiques	RUBY	Colomba	Gaudet Chardonnet
	N=118	N=78	N=257
Age (années)			
Médiane (intervalle)	63 (39 ; 85)	62 (42 ; 90)	68 (NR)
Stade FIGO au diagnostic			
Stade I	40 (33,9%)	NR	147 (57,2%)
Stade II	8 (6,8%)	NR	
Stade III	34 (28,8%)	NR	108 (42,0%)
Stade IV	29 (24,6%)	NR	
Inconnu	7 (5,9%)	NR	2 (0,8%)
Statut / Stade FIGO à l'inclusion dans RUBY (traitement de 1ère ligne systémique)			
Stade IV	35 (29,7%)	20 (25,6%)	NR
Stade III	24 (20,3%)	58 (74,3%)	NR
Récurrent	59 (50,0%)		NR
Histologie au diagnostic			

Carcinosarcome	5 (4,2%)	NR	14 (5,4%)
Carcinome endométrioïde (adénocarcinome ou autres)	100 (84,7%)	69 (88,4%)	174 (67,7%)
Carcinome mixte	6 (5,1%)	3 (4%)	2 (0,8%)
Autres carcinomes	5 (4,2%)	2 (2,6%)	2 (0,8%)
Adénocarcinome séreux	2 (1,7%)	4 (5,7%)	38 (14,8%)
Grade au diagnostic			
Grade 1	35 (29,7%)	17 (22,0%)	119 (46,3%)
Grade 2	43 (36,4%)	36 (46,7%)	
Grade 3	36 (30,5%)	21 (25,9%)	134 (52,1%)
Non évaluable	4 (3,4%)	4 (5,1%)	4 (1,6%)

4.2.2. Structure du modèle

Figure 4. Structure du modèle de survie partitionnée à 3 états de santé – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024





4.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle

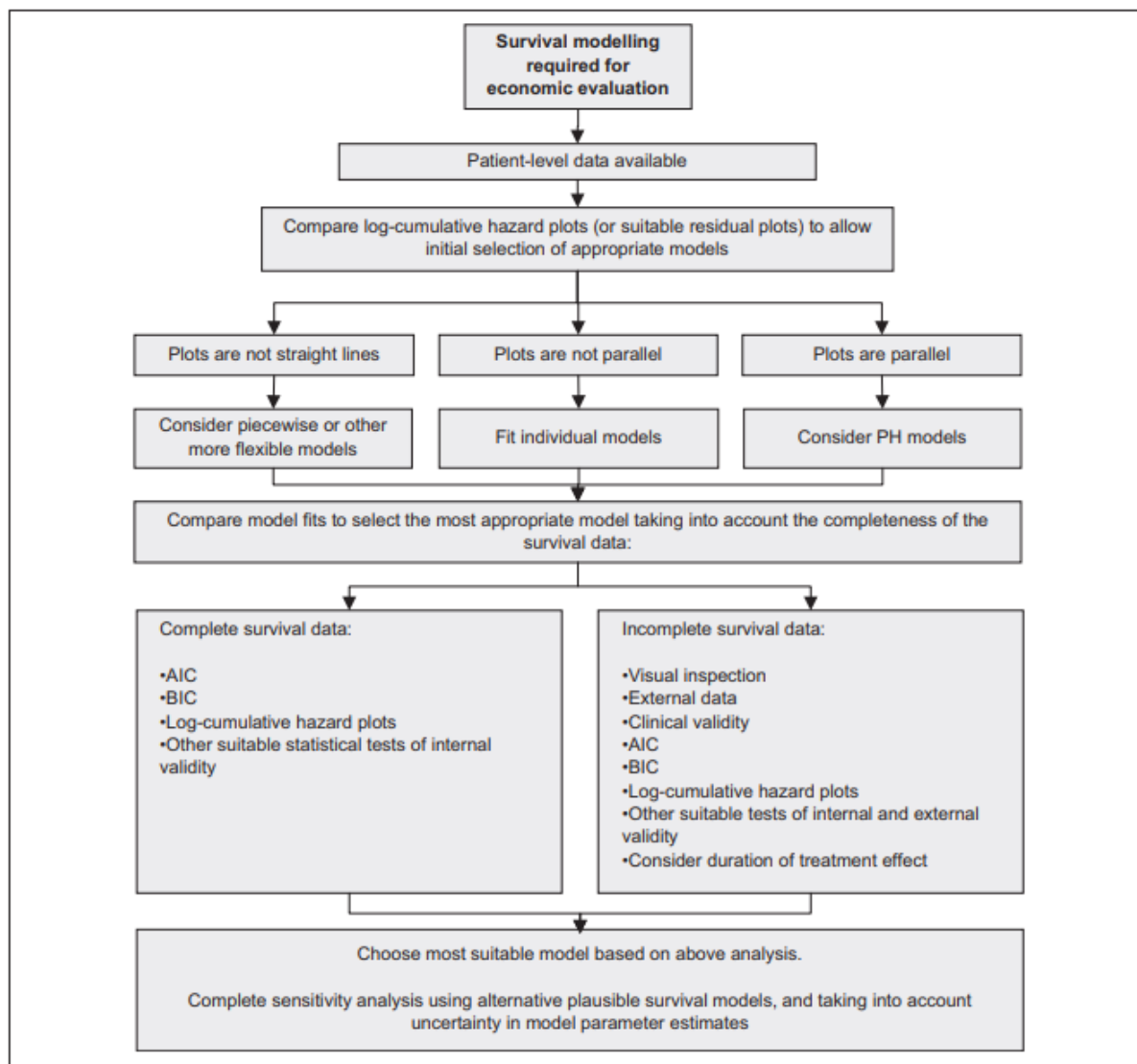
4.2.3.1. Durée de simulation

Tableau 8. Survie des patientes en analyse de référence (durée de simulation : 15 ans) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

	Survie (mois)	médiane	% Patientes vivants à 15 ans	% Patientes vivants à 37 ans (vie entière)
Bras dostarlimab + chimiothérapie	109,4	27%	0%	
Bras chimiothérapie	34,4	11%	0%	

4.2.3.2. Hypothèses d'extrapolation

Figure 5. Algorithme de sélection des fonctions d'extrapolation selon Latimer et al. 2013 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024



4.2.4. Intégration des données cliniques dans le modèle

4.2.4.1. Méthode d'estimation de l'efficacité

Figure 6. Résidus de Schoenfeld de la SG (à gauche) et de la SSP (à droite) de l'étude RUBY (population dMMR/MSI-H) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

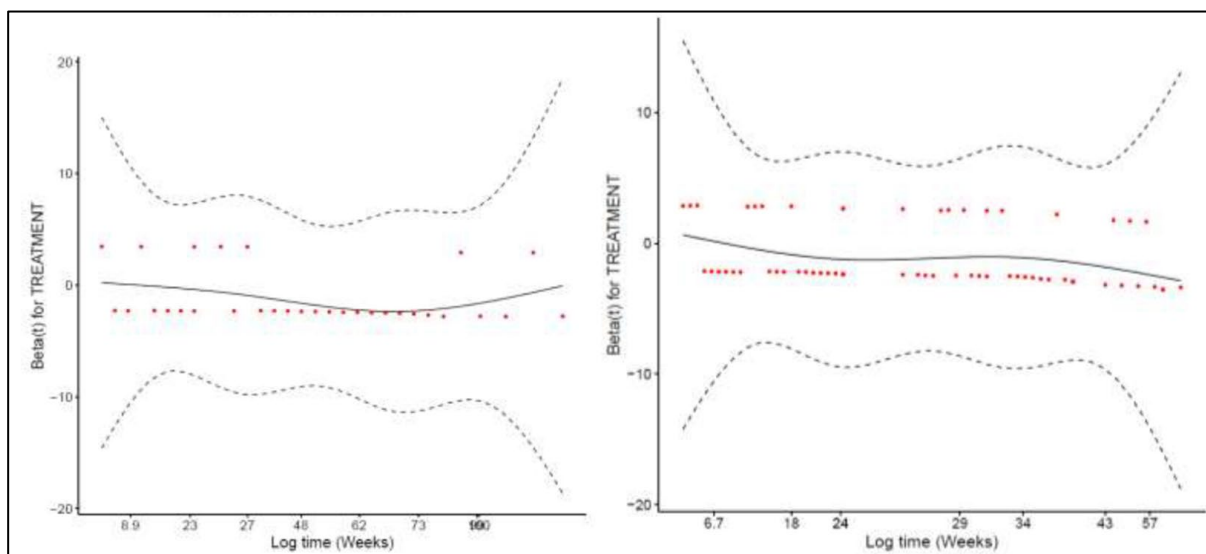


Figure 7. Courbes des risques instantanés de décès (à droite) et de progression (à gauche) au cours du temps de l'étude RUBY (population dMMR/MSI-H) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

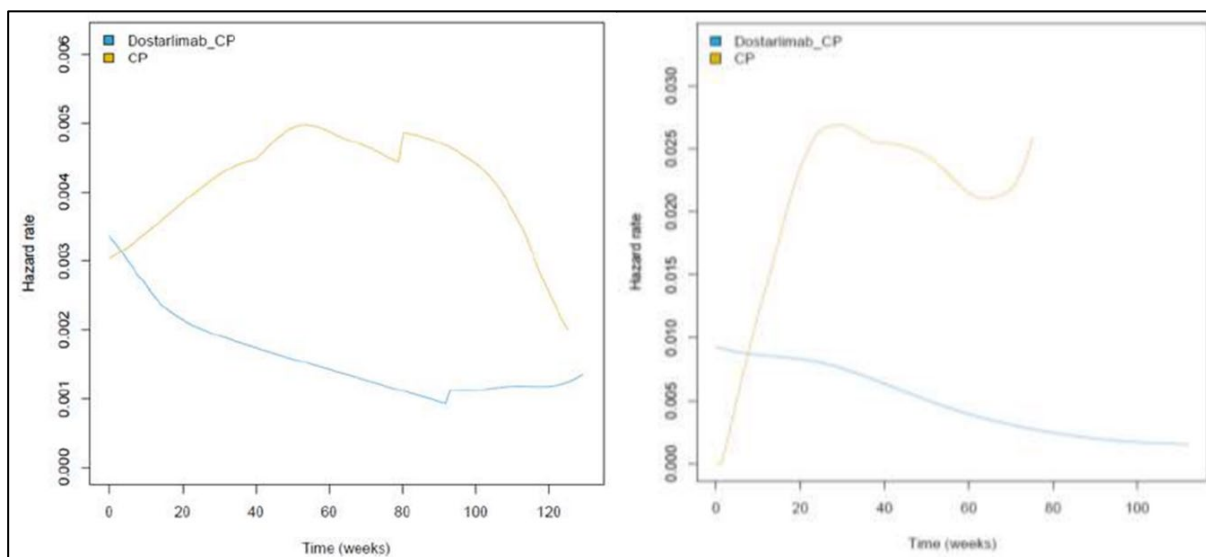


Figure 8. Courbes log-cumulés des risques de décès (SG – à gauche) et de progression (SSP – à droite) de l'étude RUBY (population dMMR/MSI-H) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

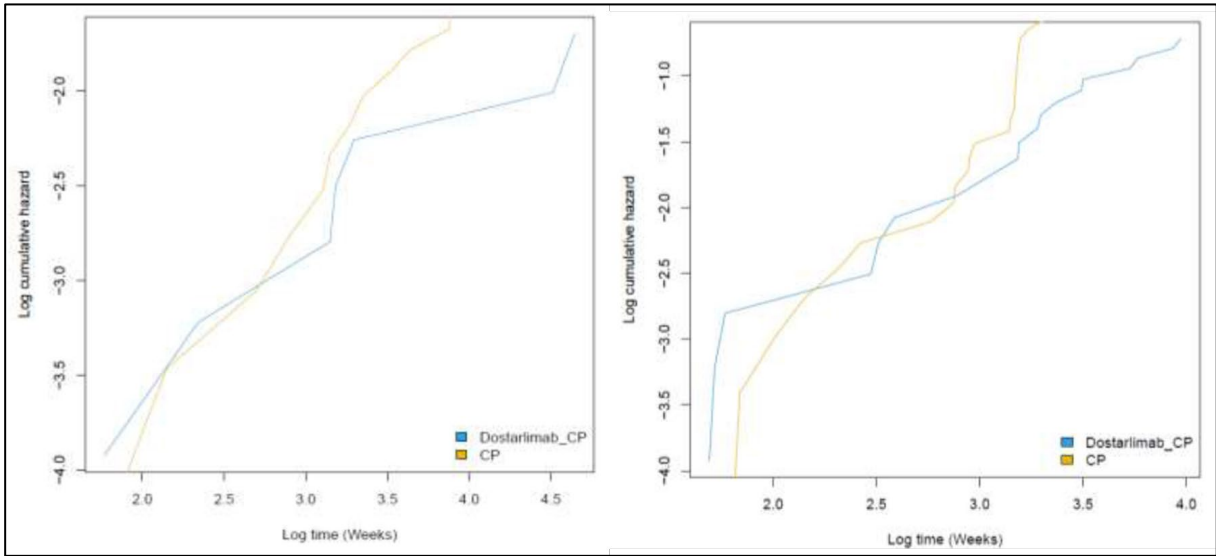
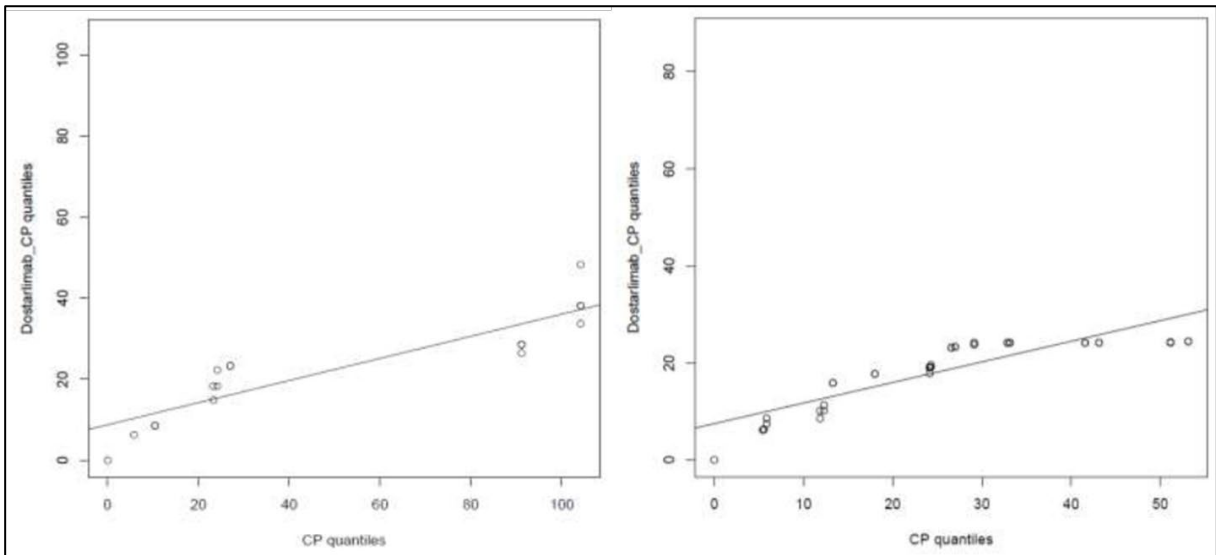


Figure 9. Diagramme quantile-quantile du risque de décès (SG – à gauche) et de progression (SSP – à droite) de l'étude RUBY (population dMMR/MSI-H) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024



4.2.4.2. Données intégrées dans le modèle

Survie globale

Survie globale – bras CP

Figure 10. Résultats des extrapolations paramétriques de la SG du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

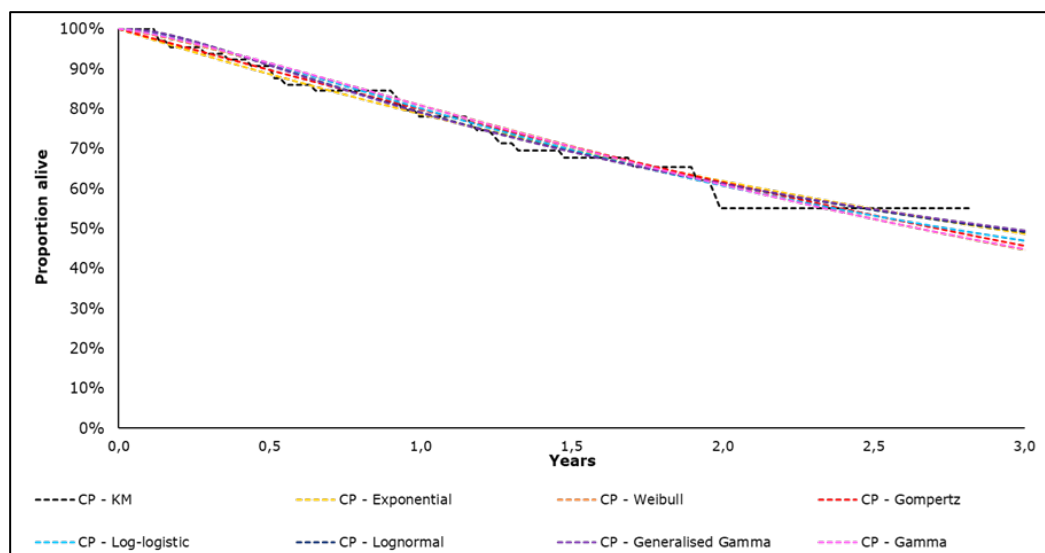


Tableau 9. Résultats des extrapolations paramétriques de la SG du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Distribution	6 mois	1 an	2 ans
KM – RUBY	89,2%	79,6%	58,7%
Exponentielle	88,7%	78,8%	62,0%
Weibull	91,3%	80,9%	61,2%
Gompertz	89,8%	79,9%	61,7%
Log-logistique	91,3%	80,2%	60,9%
Log-normale	91,0%	79,2%	61,4%
Gamma généralisée	90,9%	79,1%	61,4%
Gamma	91,5%	80,9%	61,1%

Tableau 10. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SG du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Distribution	AIC	BIC	Rang AIC	Rang BIC
Exponentielle	308,4	310,6	2	1
Weibull	309,4	313,7	4	5
Gompertz	310,2	314,5	6	6
Log-logistique	308,8	313,2	3	3
Log-normale	308,3	312,7	1	2
Gamma généralisée	310,3	316,8	7	7

Figure 11. Comparaison des résultats des extrapolations paramétriques de la SG du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H avec les résultats de l'étude Colomba et al. 2022 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

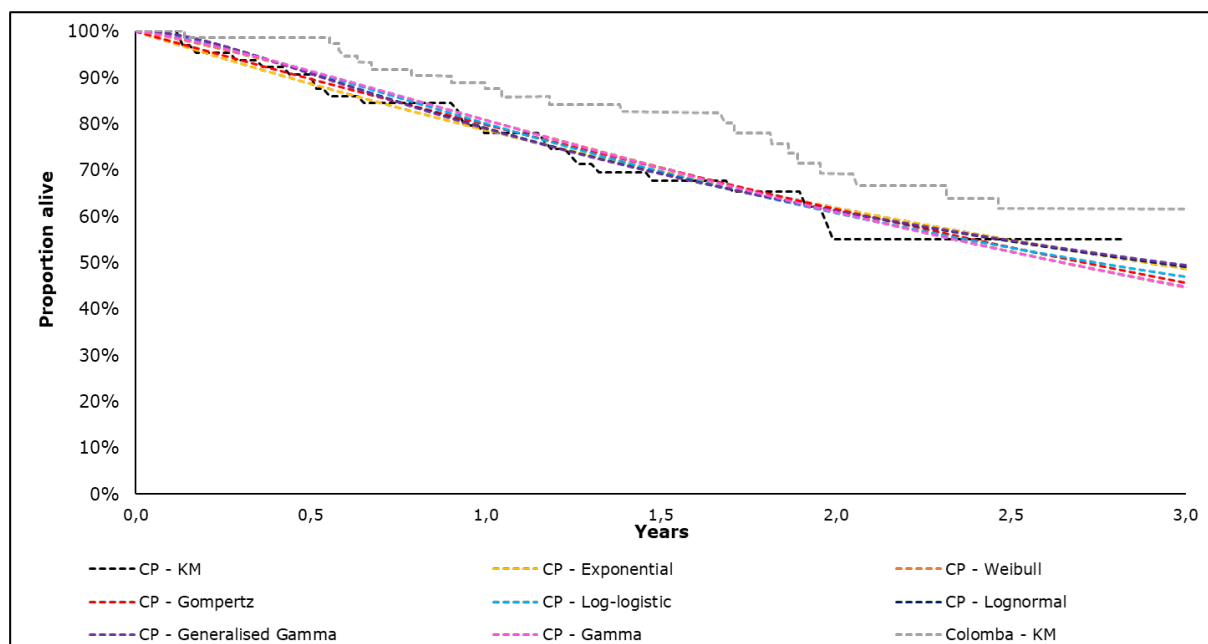


Figure 12. Extrapolation à 35 ans de la SG du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

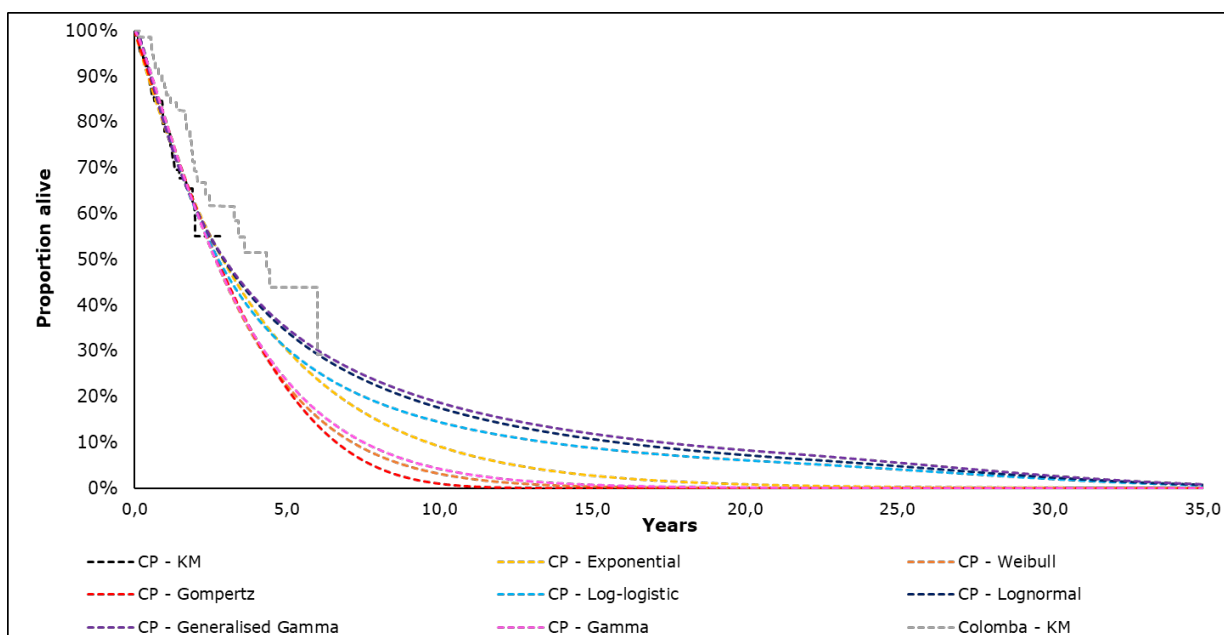


Tableau 11. Extrapolation à 35 ans de la SG du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

Distribution	6 mois	1 an	2 ans	5 ans	10 ans	15 ans	20 ans	25 ans	30 ans	35 ans
KM – Colomba	98,6%	87,6%	69,2%							
KM – RUBY	89,2%	79,6%	58,7%							
Exponentielle	88,7%	78,8%	62,0%	30,3%	9,1%	2,8%	0,8%	0,3%	0,1%	0,0%
Weibull	91,3%	80,9%	61,2%	22,6%	3,1%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gompertz	89,8%	79,9%	61,7%	21,9%	1,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Log-logistique	91,3%	80,2%	60,9%	30,6%	14,4%	8,8%	6,1%	4,1%	2,0%	0,6%
Log-normale	91,0%	79,2%	61,4%	34,3%	17,6%	10,7%	7,2%	4,8%	2,4%	0,7%
Gamma généralisée	90,9%	79,1%	61,4%	35,0%	18,7%	11,9%	8,3%	5,6%	2,7%	0,8%
Gamma	91,5%	80,9%	61,1%	23,6%	4,2%	0,7%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%

Survie globale – bras D + CP

Figure 13. Résultats des extrapolations paramétriques de la SG du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

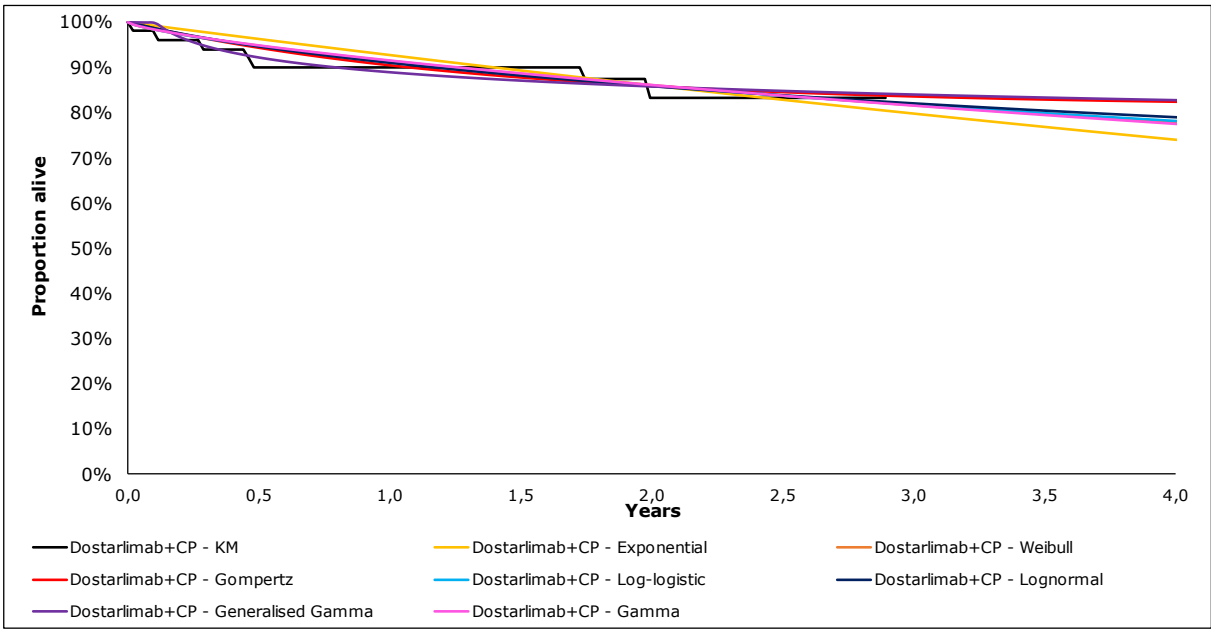


Tableau 12. Résultats des extrapolations paramétriques de la SG du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

Distribution	6 mois	1 an	2 ans
KM – RUBY	90,1%	90,1%	83,3%
Exponentielle	96,3%	92,8%	86,1%
Weibull	94,8%	91,5%	86,1%
Gompertz	94,4%	90,5%	85,9%
Log-logistique	94,7%	91,3%	86,0%
Log-normale	94,7%	91,1%	85,9%
Gamma généralisée	92,2%	89,0%	85,8%
Gamma	94,9%	91,6%	86,2%

Tableau 13. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SG du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

Distribution	AIC	BIC	Rang AIC	Rang BIC
Exponentielle	107,6	109,6	1	1
Weibull	108,8	112,8	5	5
Gompertz	108,4	112,4	4	3
Log-logistique	108,8	112,7	5	4
Log-normale	108,2	112,1	3	2
Gamma généralisée	107,6	113,5	2	7
Gamma	108,9	112,8	7	5

Figure 14. Extrapolation à 35 ans de la SG du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

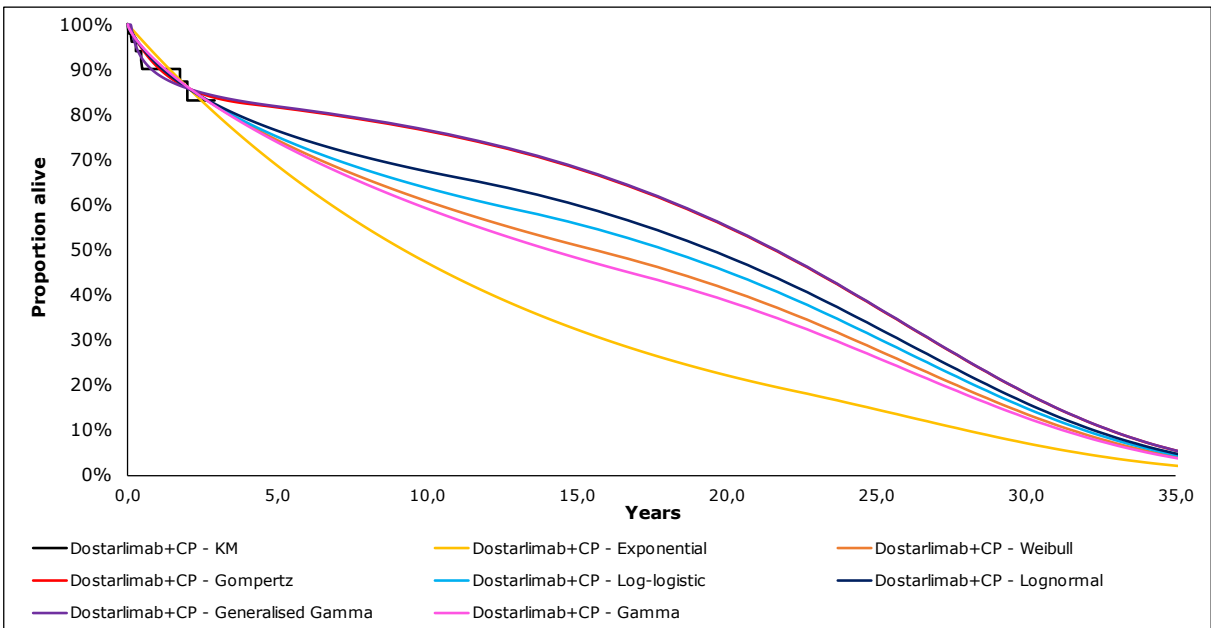


Tableau 14. Extrapolation à 35 ans de la SG du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

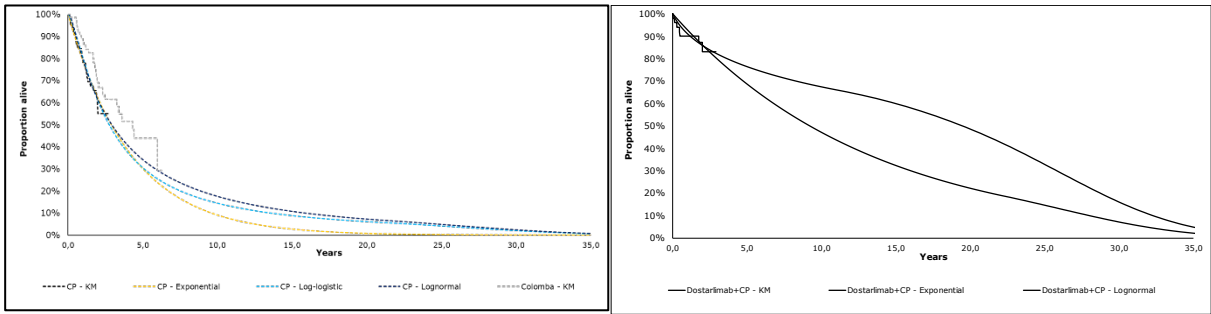
Distribution	6 mois	1 an	2 ans	5 ans	10 ans	15 ans	20 ans	25 ans	30 ans	35 ans
KM – RUBY	90,1%	90,1%	83,3%							
Exponentielle	96,3%	92,8%	86,1%	68,7%	47,2%	32,4%	22,2%	14,7%	7,2%	2,2%
Weibull	94,8%	91,5%	86,1%	74,4%	60,8%	51,0%	41,3%	27,9%	13,7%	4,1%
Gompertz	94,4%	90,5%	85,9%	81,6%	76,4%	68,1%	55,2%	37,3%	18,2%	5,5%
Log-logistique	94,7%	91,3%	86,0%	75,1%	63,8%	55,8%	45,2%	30,6%	15,0%	4,5%
Log-normale	94,7%	91,1%	85,9%	76,5%	67,4%	60,0%	48,6%	32,8%	16,1%	4,9%
Gamma généralisée	92,2%	89,0%	85,8%	81,8%	76,6%	68,3%	55,3%	37,4%	18,3%	5,5%
Gamma	94,9%	91,6%	86,2%	73,9%	59,2%	48,2%	38,7%	26,2%	12,8%	3,9%

Synthèse des données de survie globale

Tableau 15. Distributions retenues en analyse de référence et en scénario pour modéliser la SG des patientes des bras CP et D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

Distribution	Bras CP	Bras D+CP
Analyse de référence	Log-normale	Exponentielle
Analyses en scénario	Exponentielle (SCENARIO 1.A)	Log-normale (SCENARIO 2)
	Log-logistique (SCENARIO 1.B)	

Figure 15. Distribution retenues en analyse de référence et en scénarios pour modéliser la SG des patientes des bras CP (à gauche) et D+CP (à droite) – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H



Survie sans progression

Survie sans progression – bras CP

Figure 16. Résultats des extrapolations paramétriques de la SSP du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H et comparaison avec les résultats de l’étude Colomba et al. 2022 – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

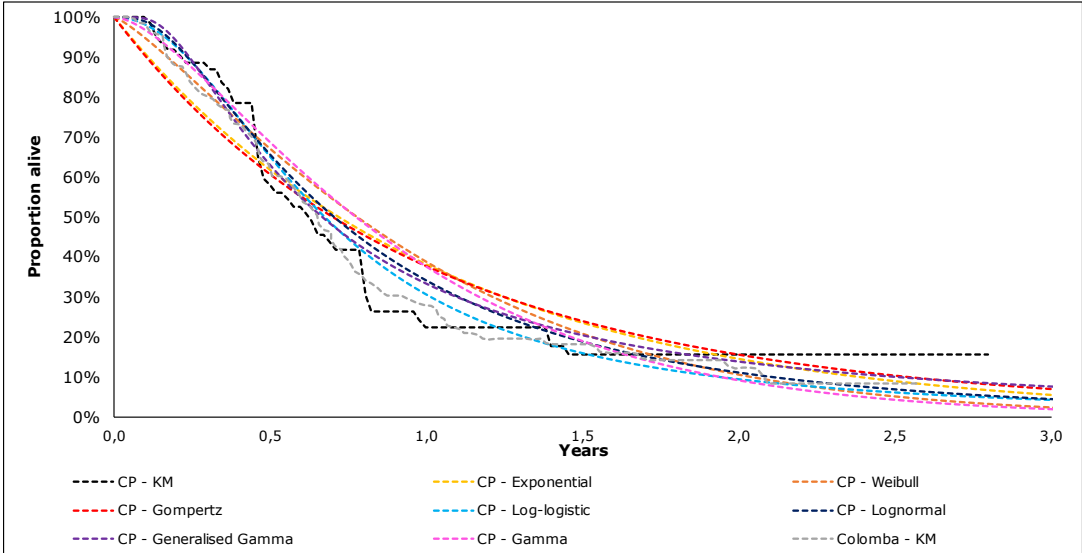


Tableau 16. Résultats des extrapolations paramétriques de la SSP du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

Distribution	6 mois	1 an	2 ans
KM – Colomba	62,0%	28,0%	12,3%
KM – RUBY	58,0%	24,4%	15,7%
Exponentielle	61,9%	38,3%	14,7%
Weibull	67,2%	39,0%	10,7%
Gompertz	60,8%	37,9%	15,7%
Log-logistique	65,2%	30,8%	9,5%
Log-normale	65,7%	34,3%	11,2%
Gamma généralisée	63,1%	33,5%	14,0%
Gamma	68,8%	37,8%	9,3%

Tableau 17. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SSP du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

Distribution	AIC	BIC	Rang AIC	Rang BIC
Exponentielle	471,3	473,5	6	6
Weibull	469,9	474,2	5	5
Gompertz	473,2	477,5	7	7
Log-logistique	455,8	460,1	1	1
Log-normale	457,0	461,4	3	2
Gamma généralisée	456,7	463,3	2	3

Gamma	466,5	470,9	4	4
-------	-------	-------	---	---

Figure 17. Extrapolation à 10 ans de la SSP du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

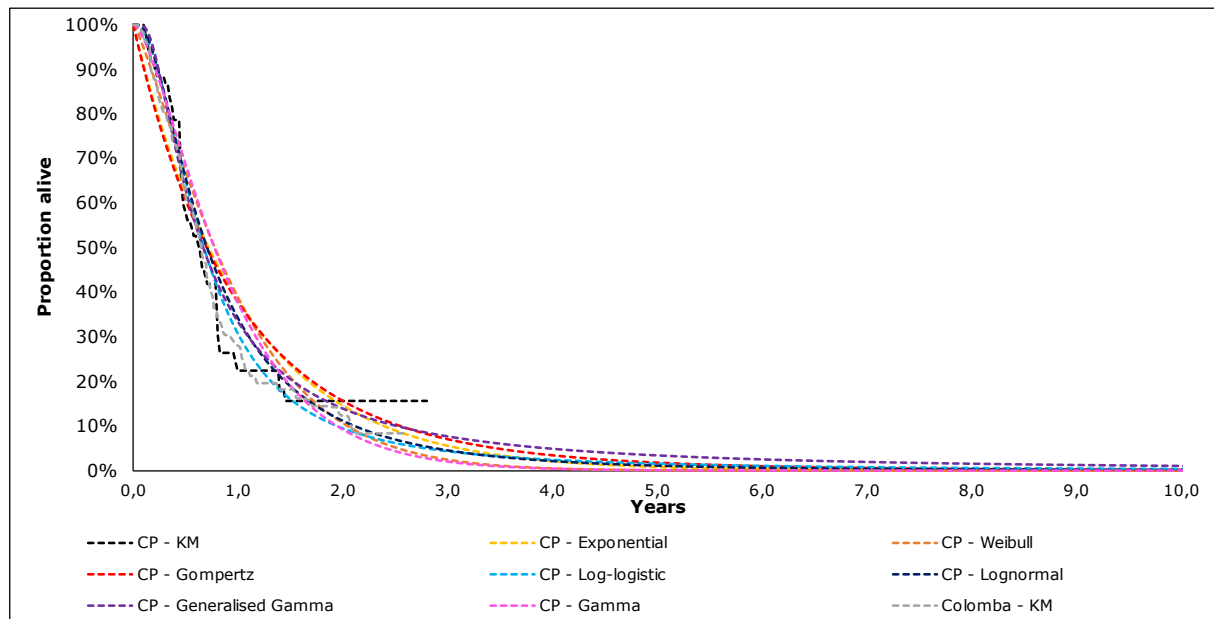


Tableau 18. Extrapolation à 35 ans de la SSP du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H

Distribution	6 mois	1 an	2 ans	5 ans	10 ans	15 ans	20 ans	25 ans	30 ans	35 ans
KM – Colomba	62,0%	28,0%	12,3%							
KM – RUBY	58,0%	24,4%	15,7%							
Exponentielle	61,9%	38,3%	14,7%	0,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Weibull	67,2%	39,0%	10,7%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gompertz	60,8%	37,9%	15,7%	1,8%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Log-logistique	65,2%	30,8%	9,5%	1,6%	0,4%	0,2%	0,1%	0,1%	0,0%	0,0%
Log-normale	65,7%	34,3%	11,2%	1,1%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gamma généralisée	63,1%	33,5%	14,0%	3,4%	1,0%	0,5%	0,3%	0,2%	0,1%	0,1%
Gamma	68,8%	37,8%	9,3%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Survie sans progression – bras D + CP

Figure 18. Résultats des extrapolations paramétriques de la SSP du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

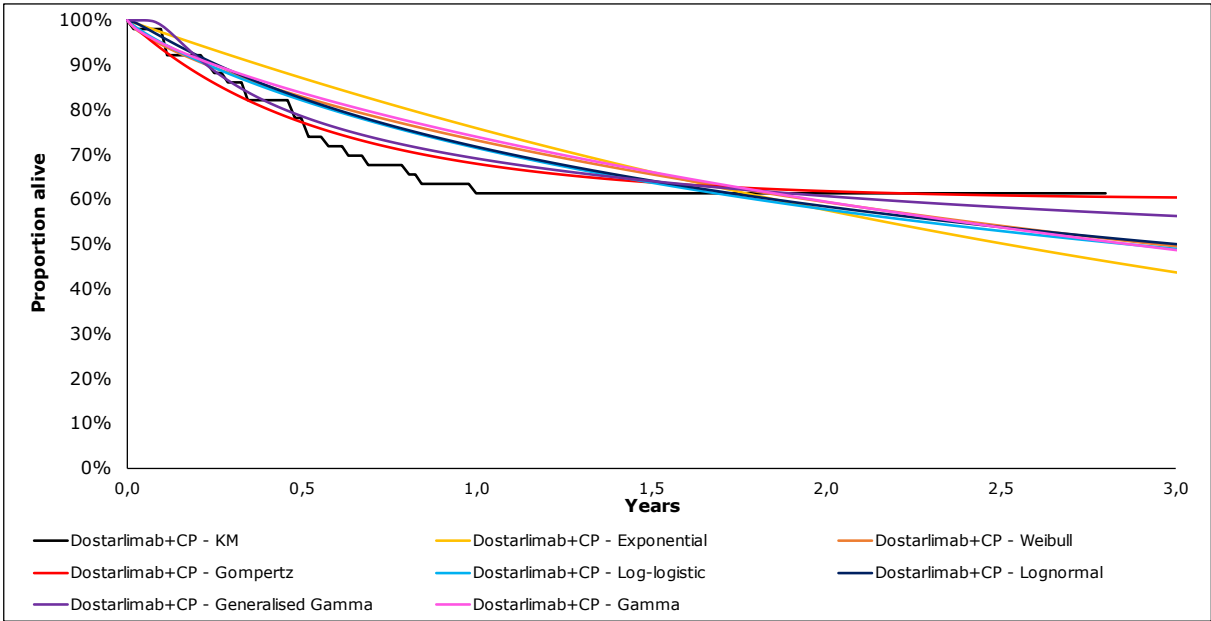


Tableau 19. Résultats des extrapolations paramétriques de la SSP du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

Distribution	6 mois	1 ans	2 ans
KM – RUBY	78,1%	63,5%	61,4%
Exponentielle	87,2%	76,0%	57,7%
Weibull	83,0%	73,3%	59,5%
Gompertz	77,3%	68,0%	61,9%
Log-logistique	82,2%	71,6%	57,9%
Log-normale	82,6%	71,8%	58,5%
Gamma généralisée	78,6%	69,2%	60,8%
Gamma	83,8%	74,0%	59,6%

Tableau 20. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SSP du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

Distribution	AIC	BIC	Rang AIC	Rang BIC
Exponentielle	239,2	241,2	6	5
Weibull	238,8	242,8	5	6
Gompertz	230,8	234,8	2	1
Log-logistique	236,8	240,8	4	4
Log-normale	234,7	238,6	3	3
Gamma généralisée	230,5	236,4	1	2
Gamma	239,6	243,5	7	7

Figure 19. Extrapolation à 35 ans de la SSP du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

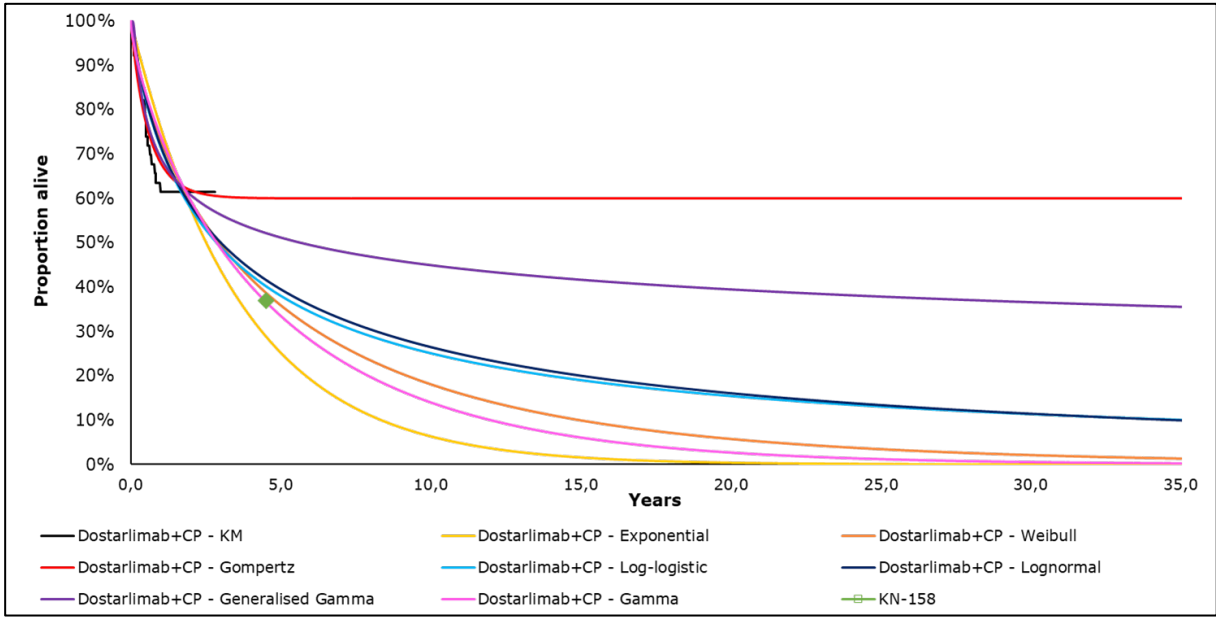


Tableau 21. Extrapolation à 35 ans de la SSP du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

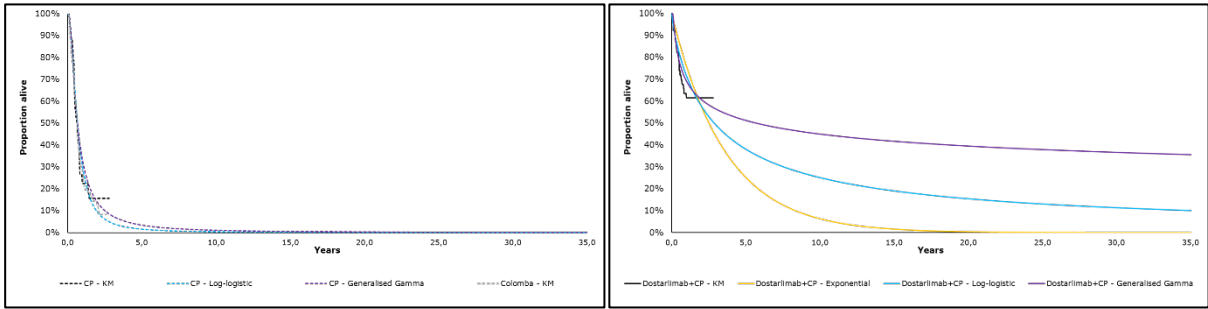
Distribution	6 mois	1 an	2 ans	5 ans	10 ans	15 ans	20 ans	25 ans	30 ans	35 ans
KM – RUBY	78,1%	63,5%	61,4%							
Exponentielle	87,2%	76,0%	57,7%	25,3%	6,4%	1,6%	0,4%	0,1%	0,0%	0,0%
Weibull	83,0%	73,3%	59,5%	36,0%	18,1%	10,0%	5,8%	3,5%	2,1%	1,3%
Gompertz	77,3%	68,0%	61,9%	60,0%	60,0%	60,0%	60,0%	60,0%	60,0%	60,0%
Log-logistique	82,2%	71,6%	57,9%	38,1%	25,1%	19,0%	15,5%	13,1%	11,4%	10,1%
Log-normale	82,6%	71,8%	58,5%	39,6%	26,5%	20,0%	16,1%	13,4%	11,5%	10,0%
Gamma généralisée	78,6%	69,2%	60,8%	51,2%	45,0%	41,7%	39,5%	37,9%	36,6%	35,6%
Gamma	83,8%	74,0%	59,6%	33,6%	14,0%	6,1%	2,7%	1,2%	0,5%	0,2%

Synthèse des données de survie sans progression

Tableau 22. Distributions retenues en analyse de référence et en scénario pour modéliser la SSP des patientes des bras CP et D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

Distribution	Bras CP	Bras D+CP
Analyse de référence	Gamma généralisée	Exponentielle
Analyses en scénario	Log-logistique (SCENARIO 3)	Log-logistique (SCENARIO 4.A)
		Gamma généralisée (SCENARIO 4.B)

Figure 20. Distributions retenues en analyse de référence et en scénario pour modéliser la SSP des patientes des bras CP (à gauche) et D+CP (à droite) – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024



Extrapolation de l’effet traitement dans le temps

Figure 21. Evolution du risque instantané de progression dans les bras CP et D+CP en analyse de référence en tenant compte d’une perte immédiate de l’effet traitement à partir de 3 ans – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

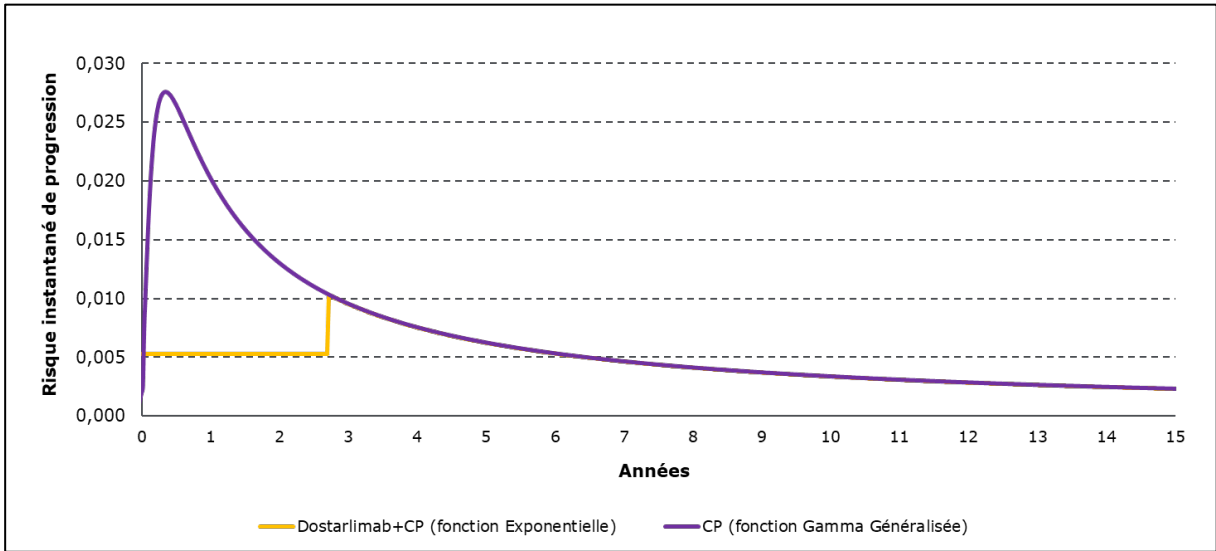
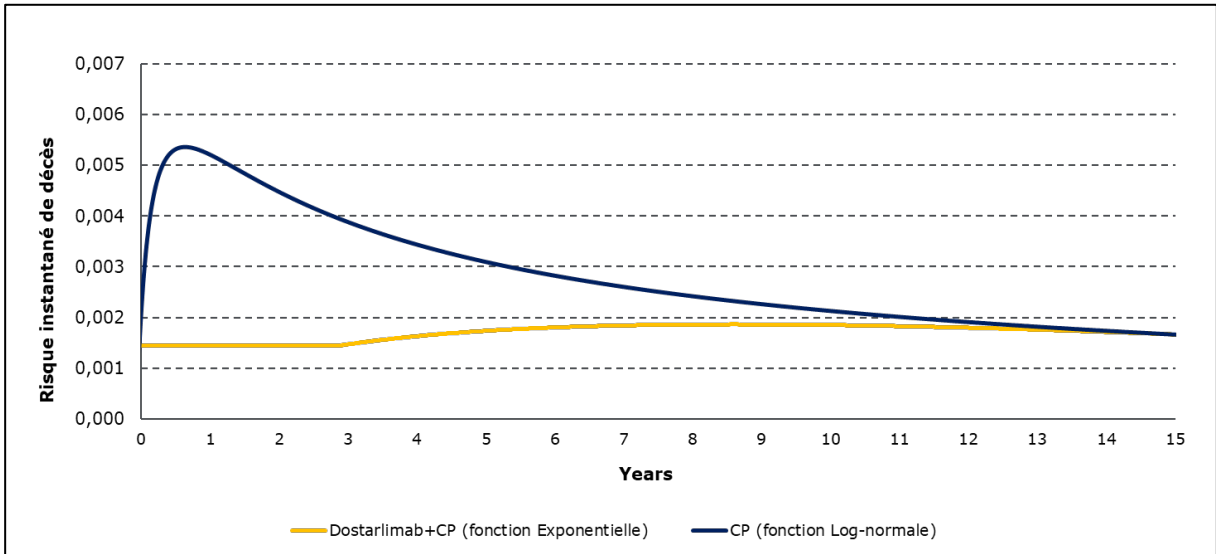


Figure 22. Evolution du risque instantané de décès dans les bras CP et D+CP en analyse de référence en tenant compte d’une perte progressive de l’effet traitement à partir de 3 ans jusqu’à la fin de la simulation (15 ans) – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024



Traitements ultérieurs

Tableau 23. Distribution des traitements ultérieurs reçus par les patientes en cas de progression dans les bras CP et D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

Distribution (%)	Bras Dostarlimab + CP (n=15)	Bras CP (n=38)
Chimiothérapie	46,7 %	23,6 %
Immunothérapie	60,0 %	65,8 %
Dostarlimab monothérapie	0 %	7,9%
Pembrolizumab monothérapie	26,6 %	52,6 %
Pembrolizumab en association (lenvatinib)	33,3 %	5,3 %
Hormonothérapie	20,0 %	23,7 %
Radiothérapie	13,3 %	21,0 %
TOTAL	140%	137%

Tableau 24. Distribution des traitements ultérieurs reçus par les patientes en cas de progression dans les bras CP et D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H (Scénario 8.B - Exclusion de pembrolizumab + lenvatinib) – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

Traitement	Analyse de référence		Analyse en scénario 8.B excluant pembrolizumab + lenvatinib des traitements ultérieurs	
	Bras D+CP	Bras CP	Bras D+CP	Bras CP
Chimiothérapie	46,7%	23,6%	46,7%	23,6%
Immunothérapie	60,0%	65,8%	60,0%	65,8%
Dostarlimab en monothérapie	0 %	7,9%	0%	10,5%
Pembrolizumab (monothérapie)	26,7%	52,6%	60,0%	55,3%
Pembrolizumab + lenvatinib	33,3%	5,3%	0%	0%
Hormonothérapie	20,0%	23,7%	20,0%	23,7%
Radiothérapie	13,3%	21,0%	13,3%	21,0%
TOTAL	140%	137%	140%	137%

4.2.4.3. Estimation des probabilités d'occurrence associées aux événements intercurrents

Arrêts de traitement

Figure 23. Résultats des extrapolations paramétriques de la TTD du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

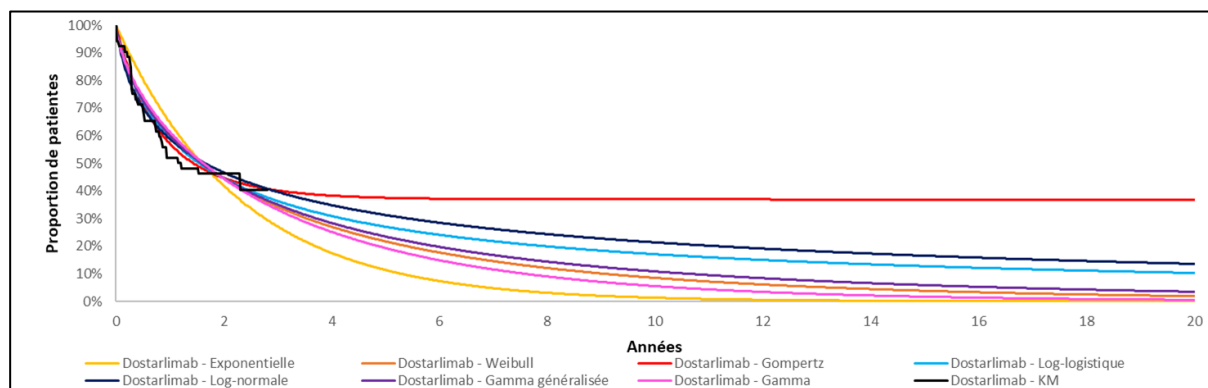


Tableau 25. Résultats des extrapolations paramétriques de la TTD du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

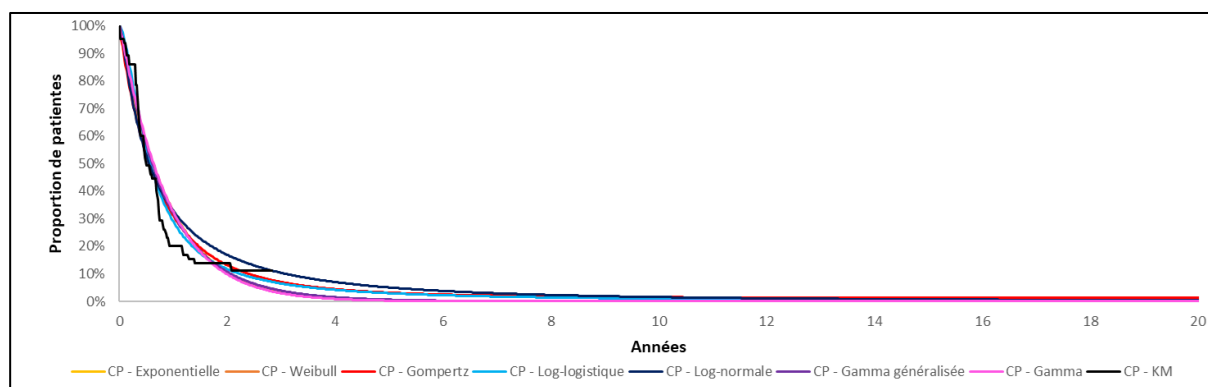


Tableau 26. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de TTD des bras D+CP et CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Distribution	Bras Dostarlimab + CP				Bras CP			
	AIC	BIC	Rang AIC	Rang BIC	AIC	BIC	Rang AIC	Rang BIC
Exponentielle	337,4	339,4	7	5	553,5	555,7	2	2
Weibull	333,8	337,8	3	3	555,5	559,8	5	5
Gompertz	332,5	336,5	1	1	553,7	558,1	3	3
Log-logistique	333,1	337,1	2	2	549,1	553,4	1	1
Log-normale	335,9	339,8	6	6	566,1	570,5	7	7
Gamma généralisée	335,7	341,6	5	7	556,4	562,9	6	6
Gamma	334,3	338,2	4	4	555,2	559,6	4	4

Figure 24. Extrapolation du TTD des bras D+CP et CP par la fonction Weibull retenue dans l'analyse en tenant compte des durées maximales de traitement – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

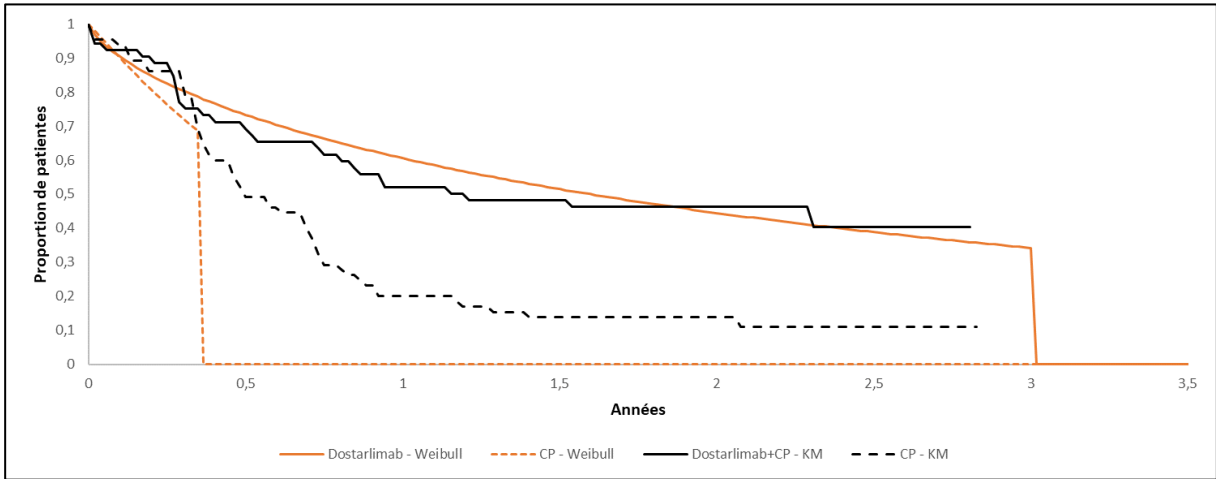


Tableau 27. Part des patientes ayant effectivement reçu au moins une dose de dostarlimab ou carboplatine-paclitaxel – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Cycle du modèle (1 cycle = 1 semaine)	Part des patientes ayant effectivement reçu au moins une dose de dostarlimab	Part des patientes ayant effectivement reçu au moins une dose de carboplatine-paclitaxel
Cycle 1	98,1%	98,3%
Cycle 4	90,6%	95,3%
Cycle 7	88,7%	92,0%
Cycle 10	90,6%	89,4%
Cycle 13	86,8%	87,3%
Cycle 16	83,0%	81,4%

Tableau 28. Part des patientes traitées par D+CP et CP extrapolée par la fonction Weibull des courbes de TTD – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H (analyse en scénario 5.A) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Cycle du modèle (1 cycle = 1 semaine)	Part des patientes traitée par D+CP (extrapolation paramétrique par la fonction Weibull)	Part des patientes traitée par CP (extrapolation paramétrique par la fonction Weibull)
Cycle 1	100,0%	100,0%
Cycle 4	93,3%	94,2%
Cycle 7	89,4%	88,5%
Cycle 10	86,2%	83,1%
Cycle 13	83,4%	78,0%
Cycle 16	80,9%	73,2%

Tableau 29. Part des patientes traitées dans le modèle en analyse de référence et en scénario – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

Cycle du modèle (1 cycle = 1 semaine)	Analyse de référence		Analyse en scénario 5.A	
	Part des patientes traitée par dostarlimab	Part des patientes traitée par carboplatine-paclitaxel	Part des patientes traitée par dostarlimab	Part des patientes traitée par dostarlimab
Cycle 1	98,1%	98,3%	Extrapolation TTD (Weibull)	Extrapolation TTD (Weibull)
Cycle 4	90,6%	95,3%		
Cycle 7	88,7%	92,0%		
Cycle 10	90,6%	89,4%		
Cycle 13	86,8%	87,3%		
Cycle 16	83,0%	81,4%		
Au-delà jusqu’à 3 ans	Extrapolation TTD (Weibull)	N/A		N/A

Événements indésirables

Tableau 30. Fréquence de survenue des EI de grade ≥3 survenus chez au moins 5% des patientes dans les bras CP et D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

EI de grade ≥3	Bras Dostarlimab + CP (N=52)	Bras Placebo + CP (N=65)
Anémie	8 (15,4%)	14 (21,5%)
Asthénie	2 (3,8%)	4 (6,2%)
Augmentation de la lipase	3 (5,8%)	0 (0,0%)
Diminution des globules blancs	2 (3,8%)	8 (12,3%)
Diminution des lymphocytes	3 (5,8%)	6 (9,2%)
Diminution des neutrophiles	4 (7,7%)	12 (18,5%)
Douleur abdominale	1 (1,9%)	4 (6,2%)
Embolie pulmonaire	1 (1,9%)	4 (6,2%)
Hypertension	5 (9,6%)	4 (6,2%)
Hypokaliémie	3 (5,8%)	4 (6,2%)
Infection du tractus urinaire	0 (0,0%)	4 (6,2%)
Neutropénie	9 (17,3%)	8 (12,3%)
Rash	3 (5,8%)	0 (0,0%)
Thrombocytopénie	1 (1,9%)	4 (6,2%)

4.2.4.4. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation

Tableau 31. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Libellé	Hypothèse / Choix méthodologique	Justification / Référence	Analyses de sensibilité
Population simulée	Population française de patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, qui présentent une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR) / une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) et candidates à un traitement systémique.	Adéquation avec la population d'AMM et pour laquelle un remboursement est revendiqué (dMMR/MSI-H), et la population de l'étude RUBY.	Variation des caractéristiques des patientes susceptibles d'impacter les résultats dans les analyses de sensibilité.
Structure du modèle	Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé (pré-progression, post-progression et décès).	Modèle permettant d'intégrer les résultats de l'essai clinique sur le critère de jugement principal (survie sans progression et survie globale) afin de caractériser l'évolution à long-terme de la maladie et le temps passé dans chaque état de santé.	N/A
Horizon temporel	15 ans en analyse de référence.	Justifié au regard de l'âge moyen de la population simulée et de la maturité des résultats de survie des patientes. Horizon temporel permettant de capturer les effets de santé et coûts associés à l'évolution à long terme de la maladie.	Analyses en scénario de 10 ans à en vie entière (37 ans) (Scénarios 7).
Durée des cycles	1 semaine (7 jours).	Durée qui autorise une modélisation fine des événements et en adéquation avec le schéma posologique du traitement.	N/A
Intégration des données cliniques	Modélisation indépendante de la survie globale (SG) des patientes traitées par CP ou D+CP à partir des résultats de l'étude RUBY en population dMMR/MSI-H par une fonction Log-normale pour le bras CP et par une fonction Exponentielle pour le bras D+CP.	Hypothèse de proportionnalité des risques de décès et de progression entre les bras de traitement non respectée. Sélection des fonctions d'extrapolations paramétriques indépendantes de la SG et la SSP sur la base des critères d'ajustement (AIC/BIC), de l'inspection visuelle des	Analyse en scénario retenant la fonction Exponentielle pour l'extrapolation de la SG des patientes traitées par CP (Scénario 1.A) ou une fonction Log-logistique (Scénario 1.B). Analyse en scénario retenant la fonction log-normale pour l'extrapolation de la SG des patientes traitées par D+CP (Scénario 2).

	Modélisation indépendante de la survie sans progression (SSP) des patientes traitées par CP ou D+CP à partir des résultats de l'étude RUBY en population dMMR/MSI-H par une fonction Gamma généralisée pour le bras CP et par une fonction Exponentielle pour le bras D+CP.	courbes et de la plausibilité clinique des extrapolations à long terme sur la base des données de la littérature et l'avis d'experts.	Analyse en scénario retenant la fonction Log-logistique pour l'extrapolation de la SSP des patientes traitées par CP (Scénario 3). Analyse en scénario retenant la fonction Log-logistique pour l'extrapolation de la SSP des patientes traitées par D+CP (Scénario 4.A) ou une fonction Gamma généralisée (Scénario 4.B).
Effet traitement	Effet traitement de dostarlimab capturé par l'extrapolation à long terme des résultats de SG et de SSP du bras D+CP à partir des résultats RUBY en population dMMR/MSI-H. Compte-tenu du degré d'incertitude pouvant résider autour de l'extrapolation des données de survie des patientes traitées par D+CP dans le modèle et de la difficulté à obtenir un ajustement satisfaisant des fonctions d'extrapolations aux courbes de KM de SSP et de SG dans le bras D+CP (celle-ci s'expliquant tout particulièrement par la taille des effectifs et du faible nombre d'événements mesurés dans la population de patientes dMMR/MSI-H dans l'étude RUBY et des très bons résultats de l'essai clinique), deux hypothèses ont été considérées dans l'analyse de référence concernant l'application de l'effet traitement sur la durée totale de la simulation (15 ans) chez les patientes traitées par D+CP : - une perte immédiate de l'effet traitement par dostarlimab sur le risque de progression à partir de 3 ans (au moment les patientes arrêtent leur traitement en cohérence avec la durée maximale de traitement par dostarlimab) - une perte progressive de l'effet traitement par dostarlimab sur le risque de décès à partir de 3 ans jusqu'à la fin de la simulation (15 ans)	La modélisation de l'effet traitement repose sur la différence de risque de progression et de décès modélisés au cours du temps, au regard de l'approche de modélisation et de l'extrapolation indépendante des résultats de SSP et de SG des bras D+CP et CP, mais aussi de la qualité de l'ajustement des extrapolations.	Analyse en scénario (Scénario 6.A) considérant l'absence de la perte immédiate de l'effet traitement par dostarlimab sur le risque de progression. Analyse en scénario (Scénario 6.B) considérant l'absence de la perte progressive de l'effet traitement par dostarlimab sur le risque de décès Analyse en scénario extrême (Scénario 6.C) considère une perte immédiate de l'effet traitement par dostarlimab sur le risque de décès. Analyse en scénario exploratoire (Scénario 6.D) dans laquelle il est considéré - une perte immédiate de l'effet traitement par dostarlimab sur le risque de progression à partir de 2 ans, ainsi que - une perte progressive de l'effet traitement par dostarlimab sur le risque de décès à partir de 2 ans jusqu'à la fin de la simulation (15 ans)
Traitements ultérieurs	Taux de recours aux traitements ultérieurs en cas de progression dans les bras D+CP et CP à partir des	Résultats de l'étude RUBY cohérents avec les recommandations de prise en charge et l'avis des experts.	Analyses en scénario en considérant un taux de recours aux traitements ultérieurs en cas de progression identique dans les deux bras D+CP et CP

	résultats de l'étude RUBY en population dMMR/MSI-H.		(Scénario 8.A) ou l'absence de pembrolizumab + lenvatinib comme alternative de traitement ultérieur (Scénario 8.B)
Arrêts de traitement	Arrêts de traitement durant les 6 premiers cycles de traitement par CP ou D+CP modélisés à partir des taux de patientes ayant effectivement reçu au moins une dose de carboplatine-paclitaxel ou dostarlimab dans l'essai clinique en population dMMR/MSI-H. Au-delà, les arrêts de traitement sont modélisés à partir des courbes de TTD extrapolés par la fonction Weibull dans le bras D+CP et en tenant compte d'une durée maximale de traitement de 3 ans.	Durées maximales de traitement par CP et D+CP justifiées par les recommandations de prise en charge, les RCP des traitements et le schéma posologique dans l'étude RUBY. Ajustement des arrêts de traitement les 6 premiers cycles de traitement par D+CP et CP par le nombre de patientes ayant effectivement reçu au moins une dose de traitement d'intérêt justifié car les courbes de TTD surestiment les arrêts de traitement (en considérant l'arrêt de traitement par placebo) et rendent plus fidèlement compte-tenu des patientes effectivement sous traitement.	Analyse en scénario retenant les résultats extrapolés par la fonction Weibull des courbes de TTD dans les bras CP et D+CP (Scénario 5.A). Analyse en scénario retenant les résultats extrapolés de SPP utilisés comme proxy des arrêts de traitement dans les CP et D+CP (Scénario 5.B).
Evènements indésirables	Modélisation des EI de grade ≥ 3 survenus chez $\geq 5\%$ des patientes à partir des résultats de l'étude RUBY en population dMMR/MSI-H.	EI de grade ≥ 3 susceptibles d'impacter la qualité de vie des patientes et les coûts de prise en charge associés.	Analyse en scénario retenant uniquement les EI de grade ≥ 3 survenus chez au moins 5% des patientes dans le bras D+CP (Scénario 11.A).

4.3. Identification, mesure et valorisation des utilités

4.3.1. Source de données

Tableau 32. Résumé des questionnaires EQ-5D-5L remplis sur les visites de suivi, des données manquantes et du taux de données manquantes chez les patientes dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

	Bras Dostarlimab + CP (N=49)			Bras placebo + CP (N=61)			Total (N=110)		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Questionnaire EQ-5D-5L	721	6	0,83	637	7	1,10	1 358	13	0,96
Visite de suivi	724	3	0,41	641	4	0,62	1 365	7	0,51

Tableau 33. Résumé des effectifs de patientes qui répondent aux questionnaires EQ-5D-5L aux différentes visites de suivi selon le statut de progression de leur maladie

Visites		Bras Dostarlimab + CP (N=49)		Bras placebo + CP (N=61)		Total (N=110)	
		N	n	N	n	N	n
Inclusion	Pré-progression	49	49	60	60	109	109
	Progression		0		0		0
Cycle 2 – J1	Pré-progression	48	48	60	60	108	108
	Progression		0		0		0
Cycle 3 – J1	Pré-progression	47	46	56	54	103	100
	Progression		1		2		3
Cycle 4 – J1	Pré-progression	46	45	56	54	102	99
	Progression		1		2		3
Cycle 5 – J1	Pré-progression	46	43	55	53	101	96
	Progression		3		2		5
Cycle 6 – J1	Pré-progression	43	40	54	51	97	91
	Progression		3		3		6
Cycle 7 – J1	Pré-progression	39	38	47	46	86	84
	Progression		1		1		2
Cycle 8 – J1	Pré-progression	36	33	38	33	74	66
	Progression		3		5		8

Cycle 9 – J1	Pré-progression	34	32	31	27	65	59
	Progression		2		4		6
Cycle 10 – J1	Pré-progression	34	30	27	23	61	53
	Progression		4		4		8
Cycle 11 – J1	Pré-progression	31	28	19	15	50	43
	Progression		3		4		7
Cycle 12 – J1	Pré-progression	29	27	14	11	43	38
	Progression		2		3		5
Cycle 13 – J1	Pré-progression	27	25	14	11	41	36
	Progression		2		3		5
Cycle 14 – J1	Pré-progression	24	23	13	10	37	33
	Progression		1		3		4
Cycle 15 – J1	Pré-progression	25	23	12	10	37	33
	Progression		2		2		4
Cycle 16 – J1	Pré-progression	25	23	10	8	35	31
	Progression		2		2		4
Cycle 17 – J1	Pré-progression	24	23	9	7	33	30
	Progression		1		2		3
Cycle 18 – J1	Pré-progression	21	20	9	7	30	27
	Progression		1		2		3
Cycle 19 – J1	Pré-progression	17	16	9	7	26	23
	Progression		1		2		3
Cycle 20 – J1	Pré-progression	14	14	9	7	23	21
	Progression		0		2		2
Cycle 21 – J1	Pré-progression	12	12	8	6	20	18
	Progression		0		2		2
Cycle 22 – J1	Pré-progression	11	11	5	4	16	15
	Progression		0		1		1

Cycle 23 – J1	Pré-progression	9	9	4	4	13	13
	Progression		0		0		0
Cycle 24 – J1	Pré-progression	7	7	4	4	11	11
	Progression		0		0		0
Cycle 25 – J1	Pré-progression	7	7	2	2	9	9
	Progression		0		0		0
Cycle 26 – J1	Pré-progression	5	5	2	2	7	7
	Progression		0		0		0
Cycle 27 – J1	Pré-progression	4	4	2	2	6	6
	Progression		0		0		0
Cycle 28 – J1	Pré-progression	1	1	1	1	2	2
	Progression		0		0		0
Visite à la fin du traitement	Pré-progression	21	7	43	6	64	13
	Progression		14		37		51
Visite de suivi de la tolérance	Pré-progression	13	4	29	2	42	6
	Progression		9		27		36
Visite de suivi 1	Pré-progression	6	1	11	0	17	1
	Progression		5		11		16
Visite de suivi 2	Pré-progression	7	2	15	1	22	3
	Progression		5		14		19
Visite de suivi 3	Pré-progression	4	0	11	2	15	2
	Progression		4		9		13
Visite de suivi 4	Pré-progression	4	1	5	1	9	2
	Progression		3		4		7
Visite de suivi 5	Pré-progression	2	1	4	0	6	1
	Progression		1		4		5
Visite de suivi 7	Pré-progression	1	0	0	0	1	0
	Progression		1		0		1

Tableau 34. Analyse multivariée de l'impact d'autres covariables d'intérêt sur les résultats des modèles de régression de l'utilité – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Covariable (effect-modifiers)		P-value
Groupe d'âge	< 65 ans	0,9331
ECOG	0	0,4053
Radiothérapie pelvienne antérieure	Non	0,9250
Chirurgie antérieure	Non	0,5526
Statut de la maladie	Stade III	0,5800
	Stade IV	0,8537

Tableau 35. Résultats des modèles de régression d'utilité – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

	Coefficient	Ecart-type	Intervalle de confiance (IC95%)		P-value
			Borne basse	Borne haute	
Intercept	-0,7777	0,1677	-1,1064	-0,4490	<0,0001
Utilité à l'inclusion	0,7268	0,1769	0,3801	1,0736	<0,0001
Progression					
Post-progression	-0,0730	0,0265	-0,1250	-0,0211	0,0059
Sans progression	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	
Traitement					
Dostarlimab	0,0206	0,0201	-0,0188	0,0600	0,3057
Placebo	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	
Progression / Traitement					
Post-progression / Dostarlimab	0,0470	0,0348	-0,0211	0,1151	0,1764
Post-progression / Placebo	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	
Sans progression / Dostarlimab	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	
Sans progression / Placebo	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	

Tableau 36. Sources de données utilisées pour les désutilités liées aux EI – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

Auteur	Pathologie
Nafees 2008 (29)	CBNPC métastatique
Swinburn 2010 (30)	Carcinome rénale métastatique
Lloyd 2006 (31)	Cancer du sein métastatique
Doyle 2008 (32)	CBNPC avancé

4.3.2. Intégration dans le modèle

Tableau 37 : Valeurs d’utilité par état de santé estimées à partir du MMRM et des réponses au questionnaire EQ-5D-5L dans l’étude RUBY – Population dMMR/MSI-H (analyse de référence) – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

Etat de santé du modèle	Bras D+CP	Bras CP
	Score d’utilité (IC95%)	Score d’utilité (IC95%)
Pré-progression	0,896 (0,878 – 0,915)	0,896 (0,878 – 0,915)
Post-progression	0,853 (0,819 – 0,888)	0,853 (0,819 – 0,888)

Tableau 38. Scores d'utilité de la population générale française par âge rapportés par Szende et al. 2014 – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

	Âge						
	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75+
Score d'utilité	0,953	0,941	0,910	0,920	0,843	0,771	0,717

Tableau 39 : Désutilités associées aux EI de grade ≥3 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

EI de grade ≥3	Désutilité	Sources et hypothèses
Anémie	-0,119	Swinburn (2010) (30)
Asthénie	-0,073	Nafees (2008) (29)
Augmentation de la lipase	-0,000	Hypothèse (supposée nulle)
Diminution des globules blancs	-0,090	Hypothèse (supposée égale à neutropénie)
Diminution des lymphocytes	-0,090	Hypothèse (supposée égale à neutropénie)
Diminution des neutrophiles	-0,090	Hypothèse (supposée égale à neutropénie)
Douleur abdominale	-0,069	Doyle et al. (2008) (32)
Embolie pulmonaire	-0,200	Avis économique de nivolumab dans le mésothéliome pleural malin(40)
Hypertension	-0,153	Swinburn (2010) (30)
Hypokaliémie	-0,000	Hypothèse
Infection du tractus urinaire	-0,070	Armstrong et al (2009) (34)
Neutropénie	-0,090	Nafees et al (2008) (29)
Eruption cutanée	-0,032	Nafees et al (2008) (29)
Thrombocytopénie	-0,090	Supposée égale à la neutropénie

4.3.3. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie

Tableau 40. Synthèse des hypothèses et choix de mesure et de valorisation des utilités – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Libellé	Hypothèse / Choix méthodologique	Justification / Référence	Analyses de sensibilité
Scores d'utilité associés aux états du modèle	Indépendants du traitement reçu par les patientes D+CP ou CP.	Données d'utilité, issues de l'étude RUBY recueillies à partir des questionnaires EQ-5D-5L, estimées pour chaque état de santé (pré-progression et post-progression) à partir d'un MMRM. Ajustement des utilités produites par le MMRM par les utilités en population générale en France.	Variation des valeurs d'utilité dans les analyses de sensibilité autour de leur intervalle de confiance IC95%. Analyses en scénario considérant les bornes basses et hautes des valeurs d'utilités estimées par le MMRM dans les deux bras D+CP et CP (Scénarios 10.A et 10.B). Analyse en scénario retenant les utilités estimées par le MMRM selon l'état de santé et le traitement reçu par les patientes (Scénario 10.C).
Désutilités associées aux EI	Désutilités associées aux EI modélisés issues de la littérature.	Aucune donnée spécifique relative aux désutilités liées aux EI modélisés n'a été mesurée dans l'étude RUBY.	Variation des valeurs de désutilités associées aux EI dans les analyses de sensibilité. Analyse en scénario considérant la non prise en compte des EI (et des désutilités associées) dans le bras CP (Scénario 11.A). Analyse en scénario ne considérant pas les désutilités associées aux EI modélisés dans les deux bras D+CP et CP (Scénario 11.B).

4.4. Identification, mesure et valorisation des coûts

4.4.1. Méthode d'estimation des coûts par poste

Tableau 41. INSEE – Indice des prix à la consommation (IPC – Ensemble des ménages, France métropolitaine, série services de santé) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Année	Indice des prix à la consommation, biens et services de santé
2024	102,54
2023	101,89
2022	102,12
2021	102,21
2020	102,75
2019	102,39
2018	101,49
2017	101,93
2016	100,23
2015	100,00

4.4.1.1. Coûts des traitements

Coûts d'acquisition des traitements

Tableau 42. Posologies des traitements par dostarlimab et chimiothérapie (carboplatine-paclitaxel) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Traitement	Dosage	Source
Dostarlimab	500 mg toutes les 3 semaines pendant 6 cycles	Recommandations de prise en charge
	500 mg toutes les 6 semaines à partir du 7ème cycle, jusqu'à 3 ans	
Carboplatine	5 mg/ml/min toutes les 3 semaines pendant 6 cycles	Etude RUBY
Paclitaxel	175 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 6 cycles	

Coûts d'administration des traitements

Tableau 43. Estimation du coût d'administration des traitements – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Secteur	ENC		Effectifs (2023)	Tarifs GHS
	Taux de sondage	ERE		
28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances »				
Public	18,20%	Bon	2 383 269	462,85€
Privé	9,37%	Bon	838 400	339,31€
Coût total d'administration des traitements				430,70€

Coûts de suivi des patientes

Tableau 44. Fréquence des consultations et examens de suivi – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

Fréquences des consultations et examens de suivi	En absence de progression de la maladie	En cas de progression de la maladie
Médecin généraliste	2 fois / an	
Gynécologue	2 fois / an	
Oncologue	2 fois / an	4 fois / an
Radiologue	2 fois / an	4 fois / an
IRM	2 fois / an	4 fois / an
Scanner TAP	2 fois / an	4 fois / an
Bilan biologique	2 fois / an	4 fois / an
Radiothérapeute	N/A	En cas de séances de radiothérapie
Oncologue + Radiologue + IRM + Scanner TAP + PET-Scan + Bilan biologique	1 fois à la progression	

Tableau 45. Coût unitaire des consultations – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

Spécialité	Tarifs consultations	Dépassements d’honoraires moyens (€2024)	Coût d’une consultation (€2024)
Médecin généraliste	26,50 €	0,25 €	26,75 €
Gynécologie médicale	31,50 €	7,79 €	39,29 €
Oncologue médicale	31,50 €	0,62 €	32,12 €
Radiologue	31,50 €	4,59 €	36,09 €
Radiothérapeute	31,50 €	0,26 €	31,76 €

Tableau 46. Coût unitaire des actes techniques – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

Examen	Code CCAM	Libellé de l’acte	Tarif (€2024)
IRM	ZCQN001	Remnographie [IRM] de l'abdomen et du petit bassin [pelvis], sans injection intraveineuse de produit de contraste	69,00
Scanner thoraco abdomino-pelvien (TAP)	ECQH011	Scanographie des vaisseaux du thorax et/ou du cœur, avec scanographie des vaisseaux de l'abdomen et/ou du petit bassin [angioscanner thoracique avec angioscanner de l'abdomen et/ou du pelvis]	50,54
PET-Scan	ZZQL016	Tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, avec tépographe [caméra TEP] dédié	89,54

Tableau 47. Coûts des actes biologiques – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Examen	Coût (€)
Hémogramme	5,20 €
Ionogramme	5,20 €
Bilan hépatique	5,46 €
Bilan lipidique	2,86 €
Calcémie	1,56 €
Créatinémie	1,56 €
Phosphatases alcalines	1,30 €
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient	4,42 €
Forfait de sécurité pour échantillon sanguin	1,30 €
Forfait de prélèvement du patient	3,78 €
Total	32,64 €

Coûts des traitements ultérieurs en cas de progression

Concernant la chimiothérapie

- Il a été considéré que les patientes traitées par chimiothérapie en cas de progression de leur cancer de l'endomètre reçoivent un total de 6 cycles de traitement de chimiothérapie à base de carboplatine + paclitaxel ± doxorubicine toutes les 3 semaines, tel qu'indiqué dans les recommandations de prise en charge et conduit dans l'essai GOG-209. ((23))
- La carboplatine, paclitaxel et doxorubicine étant financés intra-GHS, aucun coût d'acquisition n'est considéré. Le coût d'administration de la chimiothérapie a quant à lui été considéré comme identique au coût d'administration de dostarlimab et de chimiothérapie par CP (estimé à 430,70€ [en €2024]).

Concernant l'immunothérapie

- Il a été considéré que les patientes recevant une immunothérapie étaient traitées jusqu'à progression, celle-ci étant estimée à partir de la médiane de SSP dans les essais cliniques correspondants, et selon les schémas posologiques recommandés dans les RCP des produits.
- Le coût d'acquisition des immunothérapies a été estimé à partir de la base de données des médicaments de l'Assurance Maladie et des PPTTC listés en sus en 2024.
- Le coût d'administration des régimes d'immunothérapie chez ces patientes a également été considéré comme identique au coût d'administration de dostarlimab et de chimiothérapie par CP (estimé à 430,70€ [en €2024]).

Tableau 48. Schémas posologiques, durées de traitement (médiane de SSP) et coût d'acquisition des traitements ultérieurs d'immunothérapie – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Immunothérapie	Présentation	Coût unitaire (€2024)	Posologie	Médiane de SSP (étude clinique)
Dostarlimab monothérapie	DOSTARLIMAB 500 MG FL10ML	6 198,07 €	Dostarlimab 500 mg toutes les 3 semaines pour les 4 premiers cycles puis 1000 mg toutes les 6 semaines pour les cycles suivants	5,6 mois (GARNET)
Pembrolizumab monothérapie	PEMBROLIZUMAB 25 MG/ML FL4ML	2 482,05 €	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines	13,1 mois (KN-158)
Pembrolizumab en association (lenvatinib)	PEMBROLIZUMAB 25 MG/ML FL4ML LENVIMA 10 MG BT/30	2 482,05 € 1 537,35 €	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines par voie intraveineuse en association au lenvatinib 20 mg par voie orale, une fois par jour	7,2 mois (KN-775)

Concernant l'hormonothérapie

- Il a été considéré que les patientes pouvaient également recevoir un traitement par hormonothérapie à base d'acétate de mégestrol, létrozole ou fulvestrant. Ces traitements d'hormonothérapie étant administrés en ville, leur coût d'acquisition a été estimé à partir de la base de données des médicaments de l'Assurance Maladie en tenant compte de leur dosage et schéma posologique, et en considérant une distribution homogène entre les différents traitements d'hormonothérapie. Ainsi, un coût mensuel moyen d'hormonothérapie a ainsi été estimé à 101,28 € (Tableau 64).
- Par ailleurs, il a été considéré que le traitement par hormonothérapie était reçu par les patientes jusqu'à la progression de leur cancer de l'endomètre, soit selon une durée moyenne de 3,2 mois issue de l'étude de Mileschkin et al.(41)
- Enfin, ces traitements d'hormonothérapie étant délivrés en ville et administrés per os, aucun coût d'administration associé n'a été considéré.

Tableau 49. Coût d'acquisition (coût mensuel moyen) des traitements ultérieurs par hormonothérapie – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Hormonothérapie	Présentation - Posologie	Coût unitaire (€2024)	Coût mensuel moyen (€ 2024)
Acétate de mégestrol	MEGACE 160MG BT30 – 160 mg/jour	76,67 €	101,28 €
Létrozole	LETROZOLE 2,5MG BT/30 – 2,5 mg/jour	41,47 €	
Fulvestrant	FULVESTRANT 250MG BT/2 – 500mg/mois	185,69 €	

Concernant la radiothérapie

- Il a été considéré que les patientes qui recevaient une radiothérapie suite à une progression de leur cancer de l'endomètre, recevaient un total de 25 séances (correspondant à 5 séances hebdomadaires de 1,8 à 2 Gy durant 5 semaines afin de recevoir un total de 45 à 50 Gy).
- Le coût unitaire d'une séance de radiothérapie a été estimé à partir du coût d'une séance ou d'un séjour hospitalier pour une radiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre dans l'étude MOONBEAM (SNDS), à 1 122,27€ (en €2024).

Ainsi, au regard de ces éléments et des taux de recours aux traitements ultérieurs chez les patientes traitées en première intention par D+CP ou CP, un coût moyen de traitement ultérieur de 43 822,84 € et de 52 383,35 € a été appliqué aux patientes du bras D+CP et CP et en progression dans le modèle à chaque cycle, respectivement. Toutefois, afin d’explorer l’incertitude relative à la distribution des traitements ultérieurs, une analyse en scénario considérant la même distribution des traitements ultérieurs du bras CP dans le bras D+CP (Scénario 8) est réalisée. Dans cette analyse en scénario, un même coût moyen de traitement ultérieur de 52 383,35 € est ainsi appliqué aux patientes en progression dans le modèle à chaque cycle.

Coûts de prise en charge des évènements indésirables

Tableau 50. Coûts des évènements indésirables de grade ≥3 modélisés – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

El de grade ≥3	GHM	Coût
Anémie	16M11, 16M17	1 678,77 €
Asthénie	23M20, 23K02, 23K03	3 479,94 €
Augmentation de la lipase	23M20, 23K03	3 479,94 €
Diminution des globules blancs	16M09	3 479,94 €
Diminution des lymphocytes	16M09	3 479,94 €
Diminution des neutrophiles	16M09	987,65 €
Douleur abdominale	06M12, 06K04, 06K02, 06K05, 06K06, 06C15, 06C09, 06K03, 06C04	1 636,42 €
Embolie pulmonaire	04M10, 04M24	1 229,37 €
Hypertension	05M15	2 065,31 €
Hypokaliémie	10M15, 10M16	571,32 €
Infection du tractus urinaire	11M04, 11M03, 11C13, 11C07, 11K06, 11K05, 11K03	3 467,35 €
Neutropénie	16M09	3 210,12 €
Eruption cutanée	09M14	710,14 €
Thrombocytopénie	16M13	1 300,15 €

Coûts de transport sanitaire

Tableau 51. Coût de transport considéré dans l’analyse – source : rapport technique de l’industriel après échange technique - Novembre 2024

Type de transport sanitaire	Montants remboursés par l’Assurance Maladie (M€ en 2020)	Distribution en 2020	Nombre de trajets en France (en millions)	Coût moyen
Ambulances	1 655 €	22%	13,65	121,27 €
Taxis	1 839 €	48%	29,64	62,04 €
VSL	710 €	30%	18,46	38,45 €
Coût moyen pour l’Assurance Maladie (€2020)				73,13 €

Coût moyen pour un trajet aller-simple (€2024)	72,52 €
--	---------

Coût des soins de fin de vie

Tableau 52. Estimation du coût des soins palliatifs en MCO à titre de comparaison – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Secteur	ENC		Effectifs (2023)	Tarifs GHS
	Taux de sondage	ERE		
GHM 23Z02Z « Soins palliatifs, avec ou sans acte »				
Public (ex-DG)	13,55 %	Bon	66 752	7 486,76 €
Privé (ex-OQN)	8,64 %	Bon	20 908	5 203,64 €
Coût total de soins de fin de vie				6 942,21 €

4.4.2. Synthèse des coûts par cycle du modèle

Tableau 53. Résumé des ressources consommées et coûts unitaires ou par cycle en analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Ressource	Volume / Fréquence	Coût unitaire ou par cycle	Sources
Coûts d'acquisition			
Dostarlimab	Une dose toutes les 3 semaines pendant les 6 premiers cycles, puis une dose toutes les 6 semaines.	6 198,07 €	RCP ; PPTTC ; RUBY
CP	Une dose toutes les 3 semaines pendant les 6 premiers cycles.	0 € (intra-GHS)	
Coût d'administration			
Séance ou séjour hospitalier	Une toutes les 3 semaines pendant les 18 premiers cycles, puis une toutes les 6 semaines.	430,70 €	ENC ; tarifs de l'Assurance Maladie
Coûts de traitement ultérieurs			
Hormonothérapie (Léetrozole, acétate de mégestrol, fulvestrant)	Acétate de mégestrol 160 mg par jour Léetrozole 2,5 mg par jour Fulvestrant 500 mg par mois	101,28 €	RCP ; PPTTC ; Recommandations de prise en charge ; MOONBEAM
Pembrolizumab	200 mg toutes les 3 semaines	2 482,05 €	
Lenvatinib	20 mg par jour	1 537,35 €	
Chimiothérapie	Une dose toutes les 3 semaines pendant les 6 premiers cycles	0 € (Intra-GHS)	
Radiothérapie	5 séances de radiothérapie par semaine pendant 5 semaines	1 122,27 €	
Coûts de suivi			
Médecin généraliste		26,75 €	Recommandations de prise en charge ;
Gynécologie médicale		39,29 €	

Oncologue médicale	Deux à quatre fois par an selon l'état pré- ou post-progression et une fois au moment de la progression	32,12 €	tarifs de l'Assurance Maladie ; CCAM ; NABM
Radiologue		36,09 €	
Radiothérapeute		31,76 €	
IRM		69,00 €	
Scanner TAP		50,54 €	
PET-Scan		89,54 €	
Bilan biologique		32,64 €	
Coût de prise en charge des EI			
EI de grade ≥3 (+ coût de transport)	Appliqué une fois aux patientes au début de la simulation	1 932,89 € (bras D + CP)	ENC ; tarifs de l'Assurance Maladie ; RUBY
		2 992,17 € (bras CP)	
Coût des soins de fin de vie			
Soins palliatifs (+ coût de transport aller simple)	Appliqué une fois aux patientes qui décèdent	7 289,73 € (+ 72,52€)	MOONBEAM

4.4.3. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts

Tableau 54. Synthèse des hypothèses et choix de mesure et de valorisation des coûts – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Libellé	Hypothèse / Choix méthodologique	Justification / Référence	Analyse de sensibilité
Prix de dostarlimab	Prix de dostarlimab revendiqué par l'industriel.	N/A.	Prix de dostarlimab alternatifs testés en analyse en scénario (Scénario 9).
Coût des traitements ultérieurs	Déterminés à partir des recommandations de prise en charge et des tarifs de l'Assurance Maladie et ajustés au taux de recours aux différents traitements ultérieurs dans les bras D+CP et CP de l'essai clinique.	Recommandations de prise en charge en vigueur et données de l'étude RUBY.	Analyse en scénario considérant le même coût de traitement ultérieur dans les deux bras D+CP et CP (Scénario 8).
Coût des EI	Estimées à partir des données de l'ENCC et de l'Assurance Maladie et ajustés à la fréquence de survenue dans les bras D+CP et CP de l'essai clinique.	Conforme aux recommandations de la HAS.	Absence de prise en compte des coûts associés aux EI (Scénario 11.C).

4.5. Validation du modèle

4.5.1. Validation interne

4.5.1.1. Survie globale

Tableau 55. Comparaison de la SG modélisée et observée dans l'étude RUBY – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Bras		6 mois	12 mois	24 mois
D+CP	SG observée (KM - RUBY)	90,1%	90,1%	83,3%
	SG modélisée (exponentielle)	96,3%	92,8%	86,0%
CP	SG observée (KM - RUBY)	90,8%	79,6%	55,1%
	SG modélisée (log-normale)	91,0%	79,2%	61,4%

Figure 25. Kaplan-Meier de la survie globale - Population dMMR/SMI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

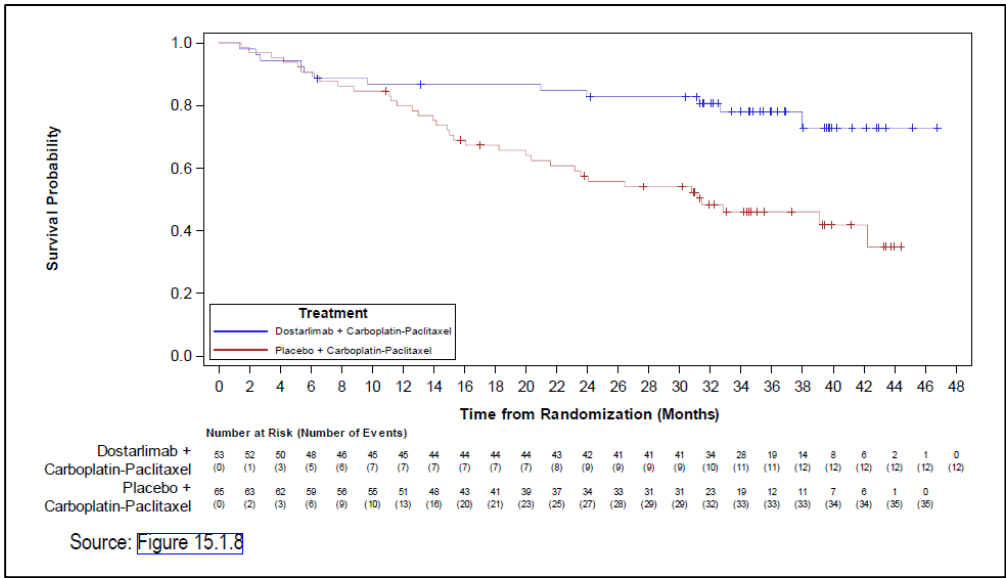


Figure 26. Kaplan-Meier de la survie globale - Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Category subcategory	Dostar + carbo/pac (N=53)	Placebo + carbo/pac (N=65)
OS status, n (%)		
Events observed	12 (22.6%)	35 (53.8%)
Censored	41 (77.4%)	30 (46.2%)
Estimates for OS (months) Quartile (95% CI) ^a		
25%	38.0 (9.7, NR)	14.2 (8.8, 20.0)
50%	NR (NR, NR)	31.4 (20.3, NR)
75%	NR (NR, NR)	NR (42.2, NR)
OS probability (95% CI)		
Month 12	86.8% (74.2%, 93.5%)	79.9% (67.9%, 87.8%)
Month 18	86.8% (74.2%, 93.5%)	67.3% (54.4%, 77.3%)
Month 24	82.8% (69.5%, 90.7%)	57.5% (44.4%, 68.6%)
Month 30	82.8% (69.5%, 90.7%)	54.1% (41.0%, 65.5%)
Hazard ratio (95% CI) ^b	0.32 (0.166, 0.629)	
Nominal p-value of 1-sided stratified log-rank test	0.0002	

Abbreviations: carbo=carboplatin; dMMR=mismatch repair deficient; Dostar=dostarlimab; ITT=intent-to-treat; MSI-H=microsatellite instability-high; NR=not reached; OS=overall survival; pac=paclitaxel.

NOTE: Results presented were performed on analysis set based on source verified MMR status.

^a 95% Confidence intervals generated using the method of Brookmeyer and Crowley (1982).

^b Stratified Cox regression model

Source: [Table 14.2.1.8](#)

4.5.1.2. Survie sans progression

Tableau 56. Comparaison de la SSP modélisé et observée dans l'étude RUBY et dans l'étude Colomba – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Bras		6 mois	12 mois	24 mois
D+CP	SSP observée (KM - RUBY)	78,1%	63,5%	61,4%
	SSP modélisée (log-logistique)	82,2%	71,6%	57,9%
CP	SSP observée (KM - RUBY)	58,0%	22,4%	15,7%
	SSP modélisée (gamma-généralisée)	63,1%	33,5%	14,0%

4.5.2. Validation externe

Figure 27. Résultats de SG des patientes traitées par CP dans l'étude de Miller et al. 2020 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

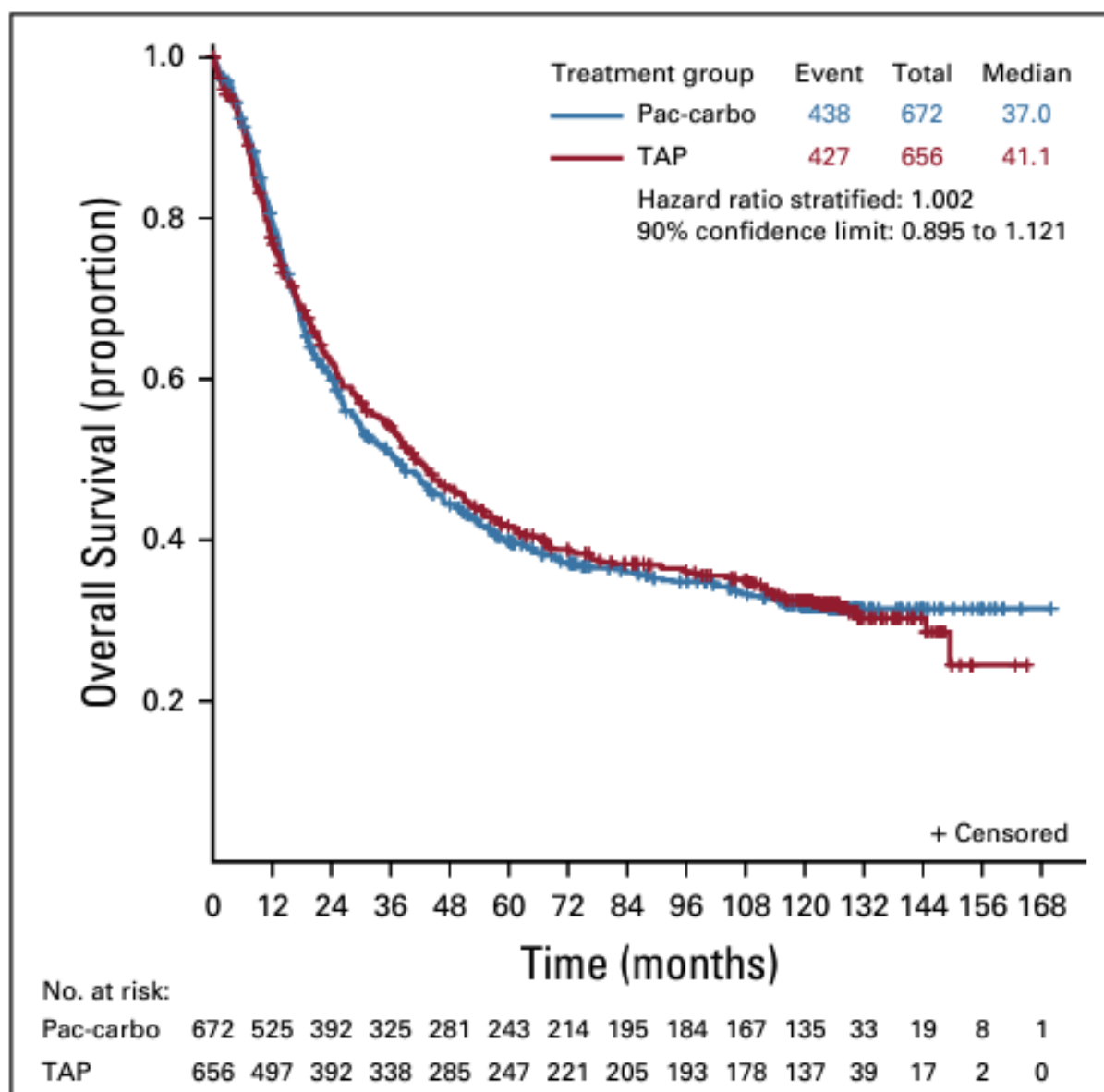


Tableau 57. Comparaison pour le bras CP de la SG modélisée et de la SG des patientes de l'étude de Miller et al. (validation externe) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Bras		1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans
CP	SG observée (KM – Miller et al. 2020)	78,9%	60,0%	50,6%	44,4%	39,9%	37,2%
	SG modélisée (log-normale)	79,2%	61,4%	49,3%	40,7%	34,3%	29,3%

4.6. Exploration de l'incertitude

Tableau 58. Lois de distribution des paramètres en analyse de sensibilité probabiliste (Briggs et al. 2006) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Paramètre	Distribution
Paramètre dont la valeur est comprise entre 0 et 1 : Probabilités Utilités et désutilités Parts des patients traités à chaque cycle Répartitions des traitements ultérieurs (multinomiale)	Beta Dirichlet (variables multinomiales)
Paramètre dont la valeur est continue et supérieure ou égale à 0 : Coûts	Gamma
Paramètre dépendant d'au moins deux variables : Données d'efficacité extrapolées (hors distribution exponentielle)	Cholesky (distribution normale multivariée)
Autres paramètres : Données d'efficacité extrapolées par une distribution exponentielle	Normale

4.6.1. Analyses de sensibilité déterministes et probabilistes

Tableau 59. Variations et distributions associées aux paramètres dans les analyses de sensibilité (ASD et ASP) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Paramètre	Valeur de référence	Valeur basse (ASD)	Valeur haute (ASD)	Distribution ASD	Distribution ASP
Age moyen (années)	63,30	45,15	84,46	IC95%	GAMMA
Poids (moyen)	89,17	57,71	127,37	± 20 %	GAMMA
Survie sans progression – Dostarlimab + CP (fonction exponentielle : rate)	0,0053	0,0034	0,0083	IC 95%	Décomposition Cholesky
Survie sans progression – CP (fonction gamma-généralisée : μ , σ et Q)	3,3716 0,8553 -0,6022	3,0003 0,6947 -1,3662	3,7430 1,0529 0,1618	IC95%	Décomposition Cholesky
Survie globale – Dostarlimab + CP (fonction exponentielle - rate)	0,0014	0,0007	0,0030	IC95%	Décomposition Cholesky
Survie globale – CP (fonction log-normale – meanlog, sdlog)	5,0257 1,3192	4,5499 0,9597	5,5015 1,8134	IC95%	Décomposition Cholesky
Durée de traitement (TTD) – Dostarlimab + CP (fonction Weibull : shape et scale)	0,6921 140,9420	0,4982 80,3748	0,9616 247,1502	IC95%	Décomposition Cholesky
Durée de traitement (TTD) – CP (fonction Weibull : shape et scale)	1,0260 46,6591	0,336 36,1102	1,2627 60,2897	IC95%	Décomposition Cholesky
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – Dostarlimab + CP : Dostarlimab (cycle 1)	0,98	0,98	0,98	± 20 %	BETA
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – Dostarlimab + CP : Dostarlimab (cycle 4)	0,91	0,31	1,00	± 20 %	BETA

Part de patientes traitées par cycle (semaine) – Dostarlimab + CP : Dostarlimab (cycle 7)	0,89	0,35	1,00	± 20 %	BETA
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – Dostarlimab + CP : Dostarlimab (cycle 10)	0,91	0,31	1,00	± 20 %	BETA
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – Dostarlimab + CP : Dostarlimab (cycle 13)	0,87	0,37	1,00	± 20 %	BETA
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – Dostarlimab + CP : Dostarlimab (cycle 16)	0,83	0,40	1,00	± 20 %	BETA
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – Dostarlimab + CP : CP (cycle 1)	0,98	0,98	0,98	± 20 %	BETA
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – Dostarlimab + CP : CP (cycle 4)	0,95	0,05	1,00	± 20 %	BETA
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – Dostarlimab + CP : CP (cycle 7)	0,92	0,27	1,00	± 20 %	BETA
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – Dostarlimab + CP : CP (cycle 10)	0,89	0,34	1,00	± 20 %	BETA
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – Dostarlimab + CP : CP (cycle 13)	0,87	0,37	1,00	± 20 %	BETA
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – Dostarlimab + CP : CP (cycle 16)	0,81	0,40	1,00	± 20 %	BETA
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – CP (cycle 1)	0,98	0,98	0,98	± 20 %	BETA
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – CP (cycle 4)	0,95	0,05	1,00	± 20 %	BETA
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – CP (cycle 7)	0,92	0,27	1,00	± 20 %	BETA
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – CP (cycle 10)	0,89	0,34	1,00	± 20 %	BETA
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – CP (cycle 13)	0,87	0,37	1,00	± 20 %	BETA
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – CP (cycle 16)	0,81	0,40	1,00	± 20 %	BETA
Coût d'administration jusqu'au cycle 18 – Dostarlimab	430,70	278,73	615,22	± 20 %	GAMMA
Coût d'administration à partir du cycle 19 – Dostarlimab	430,70	278,73	615,22	± 20 %	GAMMA
Coût d'administration – CP	430,70	278,73	615,22	± 20 %	GAMMA

Coût d'une consultation - Oncologue	32,12	20,79	45,88	± 20 %	GAMMA
Coût d'une consultation - Gynécologue	39,29	25,43	56,12	± 20 %	GAMMA
Coût d'une consultation – Radiothérapeute	31,76	20,55	45,37	± 20 %	GAMMA
Coût d'une séance d'imagerie médicale (IRM, scanner TAP, consultation radiologue)	155,63	100,72	222,30	± 20 %	GAMMA
Coût des examens biologiques	32,64	21,12	46,62	± 20 %	GAMMA
Coût d'une consultation - Généraliste	26,75	17,31	38,21	± 20 %	GAMMA
Coût d'une séance de PET-scan	89,54	57,95	127,90	± 20 %	GAMMA
Coût moyen associé aux effets indésirables – Dostarlimab + CP	1 932,89	1 250,86	2 760,94	± 20 %	GAMMA
Coût moyen associé aux effets indésirables – CP	2 992,17	1 936,38	4 274,02	± 20 %	GAMMA
Coût moyen total associé à un traitement ultérieur par Dostarlimab	54 122,09	35 024,96	77 308,20	± 20 %	GAMMA
Coût moyen total associé à un traitement ultérieur par Chimiothérapie	4 802,44	3 107,89	6 859,83	± 20 %	GAMMA
Coût moyen total associé à un traitement ultérieur par Pembrolizumab	101 853,11	65 913,97	145 487,39	± 20 %	GAMMA
Coût moyen total associé à un traitement ultérieur par Pembrolizumab et lenvatinib	82 617,43	53 465,64	118 011,06	± 20 %	GAMMA
Coût moyen total associé à un traitement ultérieur par Hormonothérapie	328,82	212,80	469,69	± 20 %	GAMMA
Coût moyen total associé à un traitement ultérieur par Radiothérapie	32 588,28	21 089,41	46 549,22	± 20 %	GAMMA
Part des patientes recevant un traitement ultérieur par Dostarlimab – Dostarlimab + CP	0	0	0	± 20 %	GAMMA
Part des patientes recevant un traitement ultérieur par Chimiothérapie – Dostarlimab + CP	0,47	0,29	0,65	± 20 %	GAMMA
Part des patientes recevant un traitement ultérieur par Pembrolizumab – Dostarlimab + CP	0,27	0,17	0,38	± 20 %	GAMMA

Part des patientes recevant un traitement ultérieur par Pembrolizumab et lenvatinib – Dostarlimab + CP	0,33	0,21	0,47	± 20 %	GAMMA
Part des patientes recevant un traitement ultérieur par Hormonothérapie – Dostarlimab + CP	0,20	0,13	0,28	± 20 %	GAMMA
Part des patientes recevant un traitement ultérieur par Radiothérapie – Dostarlimab + CP	0,13	0,09	0,19	± 20 %	GAMMA
Part des patientes recevant un traitement ultérieur par Dostarlimab –CP	0,08	0,05	0,11	± 20 %	GAMMA
Part des patientes recevant un traitement ultérieur par Chimiothérapie – CP	0,24	0,15	0,34	± 20 %	GAMMA
Part des patientes recevant un traitement ultérieur par Pembrolizumab – CP	0,53	0,32	0,73	± 20 %	GAMMA
Part des patientes recevant un traitement ultérieur par Pembrolizumab et lenvatinib – CP	0,05	0,03	0,08	± 20 %	GAMMA
Part des patientes recevant un traitement ultérieur par Hormonothérapie – CP	0,24	0,15	0,34	± 20 %	GAMMA
Part des patientes recevant un traitement ultérieur par Radiothérapie – CP	0,21	0,13	0,30	± 20 %	GAMMA
Coût de fin de vie	7 289,73	4 717,53	10 412,68	± 20 %	GAMMA
Coût de transport	72,52	46,93	103,59	± 20 %	GAMMA
Utilité – Etat pré-progression	0,90	0,88	0,91	IC 95%	BETA
Utilité – Etat post-progression	0,85	0,82	0,89	IC 95%	BETA
Désutilité moyenne totale associée aux effets indésirables – Dostarlimab + CP	0,08	0,05	0,11	± 20 %	BETA
Désutilité moyenne totale associée aux effets indésirables – CP	0,11	0,07	0,16	± 20 %	BETA

4.6.2. Analyses en scénario

4.6.2.1. Scénario 8 : Traitements ultérieurs

Tableau 60. Distribution des traitements ultérieurs reçus par les patientes en cas de progression dans les bras CP et D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H (Scénario 8.A) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Distribution (%)	Analyse de référence		Scénario 8.A	
	Bras D+CP	Bras CP	Bras D+CP	Bras CP
Chimiothérapie	46,7 %	23,6 %	23,6 %	23,6 %
Immunothérapie	60,0 %	65,8 %	65,8 %	65,8 %
Dostarlimab monothérapie	0 %	7,9%	7,9%	7,9%
Pembrolizumab monothérapie	26,6 %	52,6 %	52,6 %	52,6 %
Pembrolizumab en association (lenvatinib)	33,3 %	5,3 %	5,3 %	5,3 %
Hormonothérapie	20,0 %	23,7 %	23,7 %	23,7 %
Radiothérapie	13,3 %	21,0 %	21,0 %	21,0 %
TOTAL	140%	137%	137%	137%

Tableau 61. Distribution des traitements ultérieurs reçus par les patientes en cas de progression dans les bras CP et D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H (Scénario 8.B - Exclusion de pembrolizumab + lenvatinib) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Distribution (%)	Analyse de référence		Scénario 8.B	
	Bras D+CP	Bras CP	Bras D+CP	Bras CP
Chimiothérapie	46,7%	23,6%	46,7%	23,6%
Immunothérapie	60,0%	65,8%	60,0%	65,8%
Dostarlimab monothérapie	0 %	7,9%	0%	10,5%
Pembrolizumab monothérapie	26,7%	52,6%	60,0%	55,3%
Pembrolizumab en association (lenvatinib)	33,3%	5,3%	0%	0%
Hormonothérapie	20,0%	23,7%	20,0%	23,7%
Radiothérapie	13,3%	21,0%	13,3%	21,0%
TOTAL	140%	137%	140%	137%

4.6.2.2. Scénario 10 : Utilités

Tableau 62. Valeurs d'utilité par état de santé estimées à partir du MMRM et des réponses au questionnaire EQ-5D-5L dans l'étude RUBY – Population dMMR/MSI-H (analyse en scénario 10.A) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Etat de santé du modèle	Bras D+CP Score d'utilité	Bras CP Score d'utilité
Pré-progression	0,878	0,878
Post-progression	0,819	0,819

Tableau 63. Valeurs d'utilité par état de santé estimées à partir du MMRM et des réponses au questionnaire EQ-5D-5L dans l'étude RUBY – Population dMMR/MSI-H (analyse en scénario 10.B) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Etat de santé du modèle	Bras D+CP Score d'utilité	Bras CP Score d'utilité
Pré-progression	0,915	0,915
Post-progression	0,888	0,888

Tableau 64. Valeurs d'utilité par état de santé et traitement estimées à partir du MMRM et des réponses au questionnaire EQ-5D-5L dans l'étude RUBY – Population dMMR/MSI-H (analyse en scénario 10.C) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Etat de santé du modèle	Bras D+CP Score d'utilité (IC95%)	Bras CP Score d'utilité (IC95%)
Pré-progression	0,905 (0,879 – 0,933)	0,887 (0,863 – 0,912)
Post-progression	0,882 (0,835 – 0,931)	0,824 (0,777 – 0,875)

Tableau 65. Valeurs d'utilité par état de santé estimées à partir de la publication de Zhao et al. 2022 (analyse en scénario 10.D) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Etat de santé du modèle	Bras D+CP Score d'utilité	Bras CP Score d'utilité
Pré-progression	0,896	0,896
Post-progression	0,750	0,750

4.7. Résultats de l'analyse de référence

4.7.1. Résultats désagrégés

Tableau 66. Résultats de santé désagrégés par patient, actualisés (analyse de référence) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Résultat de santé	Dostarlimab + CP	CP	Résultat différentiel Dostarlimab + CP vs. CP
Années de vie gagnées (AVG)			
Etat pré-progression	3,06	1,17	1,89 (+162%)
Etat post-progression	4,35	3,19	1,16 (+36%)
Total	7,41	4,36	3,05 (+70%)
Années de vie gagnées pondérées par la qualité de vie (QALY)			
Etat pré-progression	2,60	1,02	1,59 (+156%)
Etat post-progression	3,38	2,52	0,86 (+34%)
Total	5,98	3,53	2,45 (+69%)

Tableau 67. Résultats de coûts désagrégés par patient, actualisés (analyse de référence) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

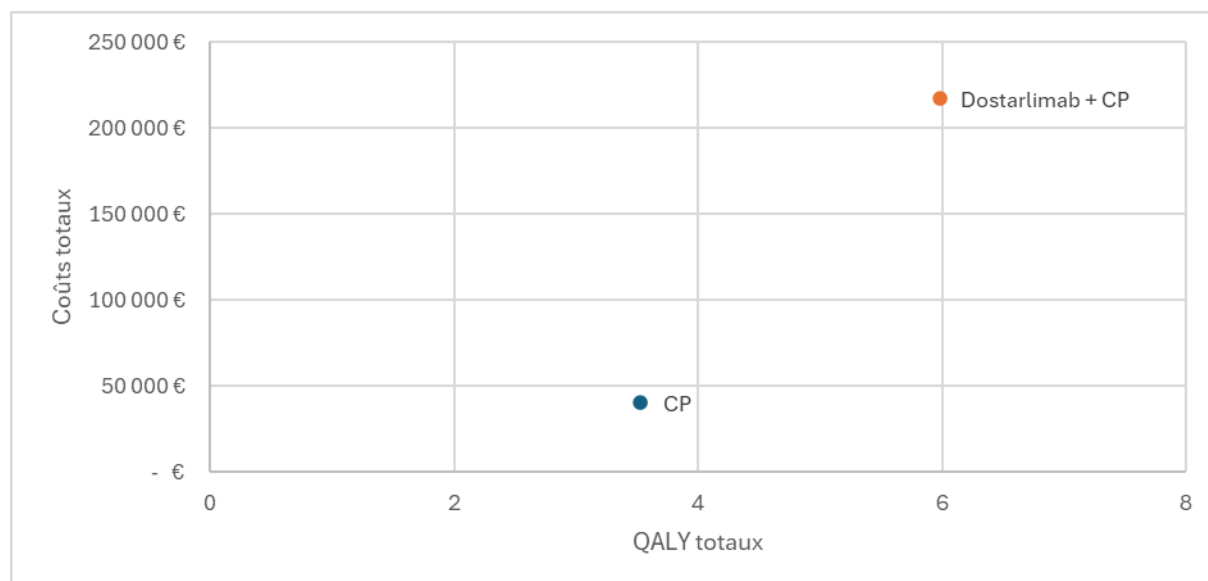
Postes de coûts	Dostarlimab + CP	CP	Résultat différentiel Dostarlimab + CP vs. CP
Acquisition et administration des traitements	184 801 €	3 120 €	181 681 € (+5 823%)
Suivi	10 946 €	9 991 €	955 € (+10%)
Prise en charge des EI	1 933 €	2 992 €	-1 059 € (-35%)
Traitements ultérieurs	19 456 €	24 288 €	-4 831 € (-20%)
Total	217 136 €	40 391 €	176 745 € (+438%)

4.7.2. Résultats de l'analyse coût-résultat

Tableau 68. Résultats actualisés de l'analyse coûts-résultats (analyse de référence) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Intervention	Coût total	AVG	QALY	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
Bras CP	40 391 €	4,36	3,53	Référence	Référence
Bras D+CP	217 136 €	7,41	5,98	57 938 € / AVG	72 256 € / QALY
Différentiel	+ 176 145 €	+ 3,05	+ 2,45	-	-

Figure 28. Frontière d'efficacité de l'analyse coût-utilité (€/QALY) (analyse de référence) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024



4.7.3. Exploration de l'incertitude dans l'analyse de référence

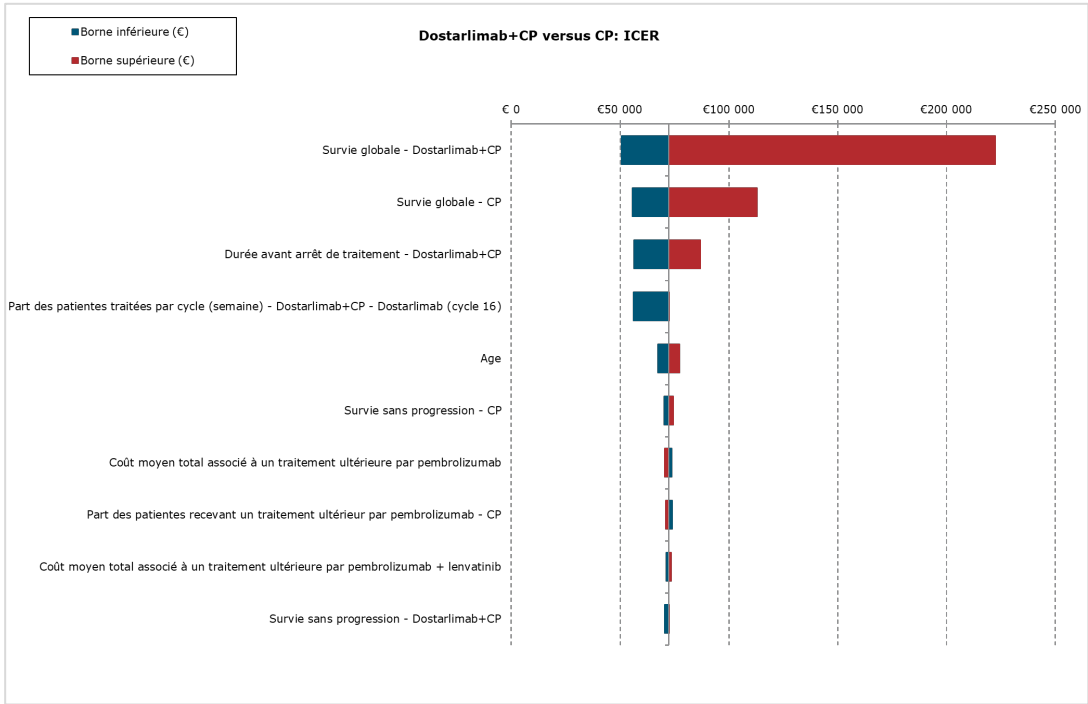
4.7.3.1. Exploration de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

Tableau 69. Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR de dostarlimab + CP versus CP dans l'ASD (analyse de référence) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Paramètre	RDCR (€/QALY)	
	Borne basse	Borne haute
Analyse de référence	72 256	
Survie globale – Dostarlimab + CP (distribution exponentielle)	50 686 (-30%)	222 485 (208%)
Survie globale – CP (distribution Log-normale)	55 543 (-23%)	112 885 (56%)
Durée traitement (TTD) – Dostarlimab + CP (distribution Weibull)	56 423 (-22%)	87 045 (20%)
Part de patientes traitées par cycle (semaine) – Dostarlimab + CP : Dostarlimab (cycle 16)	55 984 (-23%)	72 514 (0%)
Age moyen des patientes	67 210 (-7%)	77 400 (7%)
Survie sans progression – bras CP (distribution Gamma-généralisée)	70 108 (-3%)	74 497 (3%)
Coût moyen total associé à un traitement ultérieur par pembrolizumab	73 670 (2%)	70 539 (-2%)
Part des patientes recevant un traitement ultérieur par pembrolizumab – Dostarlimab + CP	73 973 (2%)	71 021 (-2%)
Coût moyen total associé à un traitement ultérieur par pembrolizumab + lenvatinib	71 203 (-1%)	73 535 (2%)
Survie sans progression – bras dostarlimab + CP (distribution exponentielle)	70 435 (33%)	72 589 (0%)

Figure 29. Diagramme en tornade pour l'ASD sur le RDCR de dostarlimab + CP versus CP (résultats en €/QALY, pour les 10 paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats (analyse de référence)



Analyse probabiliste

Tableau 70. Résultats moyens des ASP pour 1 000 itérations de l'analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Intervention	Coût total	AVG	QALY	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
CP	30 518 €	4,36	3,54	Référence	Référence
D+CP	207 322 €	7,49	6,04	56 629 € / AVG	70 663 € / QALY
Différentiel	+176 804 €	+3,12	+2,50	-	-

Figure 30. Résultats des 1 000 itérations de l'ASP – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

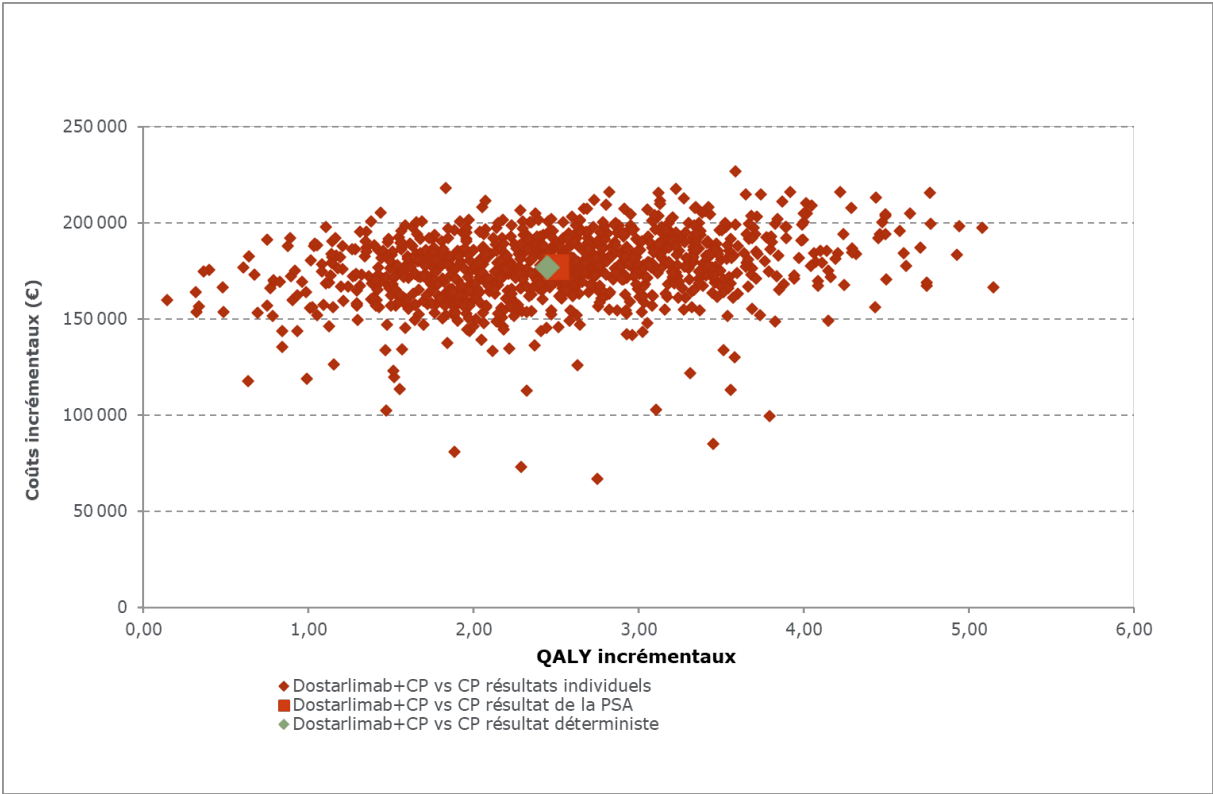
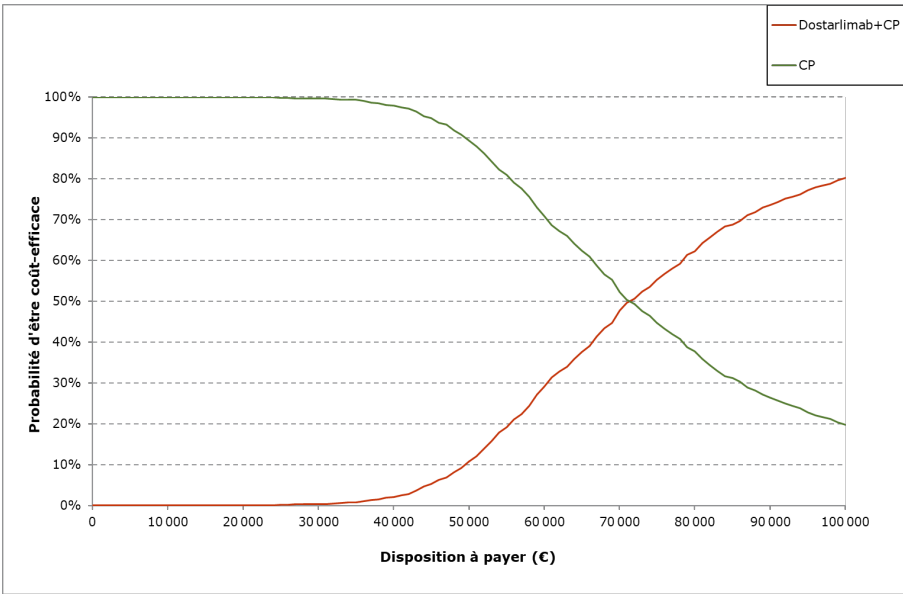


Figure 31. Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024



4.7.3.2. Exploration de l'incertitude liée aux choix structurants et aux choix de modélisation via des scénarios alternatifs

Tableau 71. Résultats différentiels pour les analyses en scénario – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024

Intervention	Coût total	QALY	RDCR (€/QALY)
Analyse de référence			
Bras CP	40 391 €	3,53	Référence

Bras D+CP	217 136 €	5,98	72 256 €/QALY
Différentiel	176 145 €	2,45	-
Scénario 1.A : Extrapolation de la SG du bras CP par la fonction exponentielle			
Bras CP	40 473 €	3,04	Référence
Bras D+CP	217 081 €	5,53	71 108 €/QALY
Différentiel	176 608 €	2,48	-2%
Scénario 1.B : Extrapolation de la SG du bras CP par la fonction log-logistique			
Bras CP	40 491 €	3,30	Référence
Bras D+CP	216 969 €	5,91	67 515 €/QALY
Différentiel	176 478 €	2,61	-7%
Scénario 2 : Extrapolation de la SG du bras D+CP par la fonction log-normale			
Bras CP	40 391 €	3,53	Référence
Bras D+CP	220 404 €	6,68	57 204 €/QALY
Différentiel	180 013 €	3,15	-21%
Scénario 3 : Extrapolation de la SSP du bras CP par la fonction log-logistique			
Bras CP	42 687 €	3,53	Référence
Bras D+CP	218 826 €	5,97	72 084 €/QALY
Différentiel	176 138 €	2,44	0%
Scénario 4.A : Extrapolation de la SSP du bras D+CP par la fonction log-logistique			
Bras CP	40 391 €	3,53	Référence
Bras D+CP	216 497 €	5,98	71 933 €/QALY
Différentiel	176 106 €	2,45	— 0%
Scénario 4.B : Extrapolation de la SSP du bras D+CP par la fonction gamma-généralisée			
Bras CP	40 391 €	3,53	— Référence
Bras D+CP	215 996 €	5,99	— 71 516 €/QALY
Différentiel	175 606 €	2,46	— -1%
Scénario 5.A : Arrêts de traitement (courbes de TTD)			
Bras CP	40 238 €	3,53	Référence
Bras D+CP	220 897 €	5,98	73 857 €/QALY
Différentiel	180 660 €	2,45	+2%
Scénario 5.B : Arrêts de traitement (courbes de SSP)			
Bras CP	40 391 €	3,53	Référence
Bras D+CP	253 309 €	5,98	87 045 €/QALY
Différentiel	212 919 €	2,45	+20%
Scénario 6.A : Absence de la perte immédiate de l'effet traitement par dostarlimab sur le risque de progression			

Bras CP	40 391 €	3,53	Référence
Bras D+CP	214 532 €	5,99	70 914 €/QALY
Différentiel	174 142 €	2,46	-2%
Scénario 6.B : Absence de la perte progressive de l'effet traitement par dostarlimab sur le risque de décès			
Bras CP	40 391 €	3,53	Référence
Bras D+CP	217 655 €	6,26	65 093 €/QALY
Différentiel	177 265 €	2,72	-10%
Scénario 6.C : Perte immédiate de l'effet traitement par dostarlimab sur le risque de décès			
Bras CP	40 391 €	3,53	Référence
Bras D+CP	212 623 €	5,07	111 843 €/QALY
Différentiel	172 232 €	1,54	+55%
Scénario 6.D : Perte immédiate de l'effet traitement par dostarlimab sur le risque de progression à partir de 2 ans + perte progressive de l'effet traitement par dostarlimab sur le risque de décès à partir de 2 ans jusqu'à la fin de la simulation (15 ans)			
Bras CP	40 391 €	3,53	Référence
Bras D+CP	216 549 €	5,88	75 049 €/QALY
Différentiel	176 158 €	2,35	+4%
Scénario 7.A : Horizon temporel de 10 ans			
Bras CP	39 530 €	3,15	Référence
Bras D+CP	215 129 €	5,05	92 475 €/QALY
Différentiel	175 599 €	1,90	+28%
Scénario 7.B : Horizon temporel à 20 ans			
Bras CP	40 839 €	3,74	Référence
Bras D+CP	218 222 €	6,49	64 469 €/QALY
Différentiel	177 383 €	2,75	-11%
Scénario 7.C : Horizon temporel à 25 ans			
Bras CP	41 102 €	3,87	Référence
Bras D+CP	218 858 €	6,81	60 494 €/QALY
Différentiel	177 756 €	2,94	-16%
Scénario 7.D : Horizon temporel à 30 ans			
Bras CP	41 283 €	3,95	Référence
Bras D+CP	219 298 €	6,99	58 413 €/QALY
Différentiel	178 015 €	3,05	-19%
Scénario 7.E : Horizon temporel à 37 ans			
Bras CP	41 474 €	4,00	Référence
Bras D+CP	219 699 €	7,11	57 131 €/QALY

Différentiel	178 225 €	3,12	-21%
Scénario 8.A : Traitements ultérieurs (identique entre les bras CP et D+CP)			
Bras CP	40 391 €	3,53	Référence
Bras D+CP	221 307 €	5,98	73 962 €/QALY
Différentiel	180 917 €	2,45	+2%
Scénario 8.B : Traitements ultérieurs (exclusion de pembrolizumab + lenvatinib des traitements ultérieurs)			
Bras CP	40 352 €	3,53	Référence
Bras D+CP	219 318 €	5,98	73 164 €/QALY
Différentiel	178 966 €	2,45	+1%
Scénario 9.A : Prix de dostarlimab remisé -20%			
Bras CP	40 391 €	3,53	Référence
Bras D+CP	181 790 €	5,98	57 806 €/QALY
Différentiel	141 399 €	2,45	-20%
Scénario 9.B : Prix de dostarlimab remisé -40%			
Bras CP	40 391 €	3,53	Référence
Bras D+CP	146 444 €	5,98	43 356 €/QALY
Différentiel	106 053 €	2,45	-40%
Scénario 9.C : Prix de dostarlimab remisé -60%			
Bras CP	40 391 €	3,53	Référence
Bras D+CP	111 098 €	5,98	28 906 €/QALY
Différentiel	70 708 €	2,45	-60%
Scénario 10.A : Utilités (borne basse du MMRM)			
Bras CP	40 391 €	3,41	Référence
Bras D+CP	217 136 €	5,79	74 271 €/QALY
Différentiel	176 745 €	2,38	+3%
Scénario 10.B : Utilités (borne haute du MMRM)			
Bras CP	40 391 €	3,66	Référence
Bras D+CP	217 136 €	6,17	70 286 €/QALY
Différentiel	176 745 €	2,51	-3%
Scénario 10.C : Utilités (spécifiques par bras de traitement)			
Bras CP	40 391 €	3,44	Référence
Bras D+CP	217 136 €	6,12	65 878 €/QALY
Différentiel	176 745 €	2,68	-9%
Scénario 10.D : Utilités (données de la littérature)			
Bras CP	40 391 €	3,23	Référence

Bras D+CP	217 136 €	5,57	75 451 €/QALY
Différentiel	176 745 €	2,34	+4%
Scénario 11.A : Evènements indésirables (non pris en compte dans le bras CP)			
Bras CP	37 398 €	3,54	Référence
Bras D+CP	217 136 €	5,98	73 544 €/QALY
Différentiel	179 737 €	2,44	+2%
Scénario 11.B : Evènements indésirables (aucunes désutilités associées)			
Bras CP	40 391 €	3,54	Référence
Bras D+CP	217 136 €	5,98	72 277 €/QALY
Différentiel	176 745 €	2,45	0%
Scénario 11.C : Evènements indésirables (aucun coûts associés)			
Bras CP	37 398 €	3,53	Référence
Bras D+CP	215 203 €	5,98	72 689 €/QALY
Différentiel	177 804 €	2,45	+1%
Scénario 12.A : Taux d'actualisation 0%			
Bras CP	41 753 €	3,94	Référence
Bras D+CP	225 201 €	6,84	63 193 €/QALY
Différentiel	183 448 €	2,90	-13%
Scénario 12.B : Taux d'actualisation 4,5%			
Bras CP	39 447 €	3,27	Référence
Bras D+CP	211 263 €	5,42	79 835 €/QALY
Différentiel	171 817 €	2,15	+10%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	89
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	90

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- le rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (version actualisée du 04/11/2024) ;
- le rapport technique « JEMPERLI_PHE Rapport technique_CEM_VF_Echanges techniques » (version actualisée du 04/11/2024) ;
- la version électronique du modèle économique « FINAL_Dostarlimab_RUBY IA1_CEM_version adaptation France_VF_ET_version du 24 octobre 2024 » (version actualisée du 04/11/2024) ;
- les réponses aux questions techniques adressées le 18/10/2024.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographie du rapport technique.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS à la date du 4 novembre 2024.

Avertissements

L'échange technique est à l'initiative du SEM et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse principale sont recommandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

DONNEES CLINIQUES

1. Pouvez-vous proposer une présentation qui clarifie le contexte de la demande de remboursement de JEMPERLI dans cette aire thérapeutique au cours du temps ?
2. Pouvez-vous clarifier si l'analyse de la survie globale dans la sous-population de patients dMMR/MSI-H était prévue au protocole et faisait partie de la séquence hiérarchique mise en place afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des analyses ? Dans le cas contraire, pouvez-vous discuter l'impact sur les résultats et leur interprétation ?
3. Concernant les données cliniques dans la sous-population de patients dMMR/MSI-H, pouvez-vous :
 - discuter de la faible proportion de patients dans cette sous population et préciser si la puissance statistique requise était disponible dans cette sous-population pour estimer un effet traitement relatif ?
 - discuter du faible nombre d'évènements observés dans cette sous-population et la robustesse des extrapolations proposées dans le modèle d'efficience ?
4. **Pouvez-vous discuter l'impact sur les résultats du déséquilibre du nombre de patients entre les deux bras de traitement dans la sous-population de patients dMMR/MSI-H ?**

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Comparateurs

5. Pouvez-vous préciser si les recommandations présentées correspondent aux dernières recommandations françaises et européennes publiées dans l'indication ?
6. Concernant le choix des comparateurs retenus dans l'analyse, pouvez-vous :
 - documenter les taux d'utilisation des traitements en pratique clinique, à partir de données françaises disponibles, notamment l'étude MOONBEAM ou les autres études identifiées dans la littérature (à titre d'exemple non exhaustif les études Gaudet Chardonnet et al. et Colomba et al.) ?
 - justifier le choix de ne pas inclure l'hormonothérapie comme comparateur, au regard des recommandations de prise en charge et documenter l'utilisation de ce traitement en pratique clinique ?
 - justifier le choix de ne pas inclure l'association pembrolizumab + lenvatinib, au regard du libellé d'AMM de cette dernière et de la possibilité d'un traitement par chimiothérapie au stade (néo)adjuvant ?

Explication : Il est attendu une clarification du positionnement de l'association pembrolizumab + lenvatinib par rapport au dostarlimab, compte-tenu des recommandations de prise en charge européennes qui semble positionner ces alternatives au même stade de la prise en charge et du libellé d'AMM de l'association. Une discussion quant au nombre de lignes ultérieures reçues est attendue ainsi qu'une documentation du taux d'utilisation en pratique clinique en France.

7. Pouvez-vous présenter dans la section « Considérations pratiques de faisabilité » une étude de faisabilité d'une comparaison indirecte incluant les comparateurs actuellement non retenus dans l'analyse ?
8. Pouvez-vous justifier le choix de ne retenir que l'association carboplatine + paclitaxel comme chimiothérapie, au regard des recommandations de prise en charge ? Le cas échéant, discuter de l'impact de leur exclusion sur les résultats compte-tenu de l'objectif de l'analyse.

Explication : Bien que l'association carboplatine + paclitaxel soit à privilégier selon les recommandations de prise en charge, ces dernières mentionnent également d'autres chimiothérapies alternatives. Actuellement, ces alternatives ne sont pas mentionnées dans le dossier. Il est attendu une discussion sur la place de ces alternatives dans la stratégie thérapeutique et une justification quant à l'exclusion de ces dernières.

Horizon temporel

9. **Sauf argumentation convaincante, il est attendu un horizon temporel plus court en analyse de référence, compte-tenu notamment de l'incertitude liée à l'extrapolation des données de survie, de l'espérance de vie des femmes dans la population générale et du maintien de l'effet traitement sur tout l'horizon temporel. Davantage d'analyses de sensibilité en scénarios explorant d'autres horizons temporels sont également attendues.**

CHOIX DE MODELISATION

10. Pouvez-vous décrire davantage la méthode de recueil d'avis d'experts et discuter la robustesse de cette dernière, en particulier la représentativité de la pratique clinique des experts sollicités ?

Population simulée

11. Pouvez-vous comparer les caractéristiques de la population simulée à celles de la population de l'étude MOONBEAM ? Une analyse de sensibilité en scénario considérant les caractéristiques de cette étude est attendue.
12. En lien avec la question 6, pouvez-vous documenter la proportion de patients ayant reçu une chimiothérapie au stade (néo)adjuvant et comparer ces données à celles de l'essai clinique évaluant l'efficacité de l'association pembrolizumab + lenvatinib ?

Choix et structure du modèle

13. Pouvez-vous discuter le choix d'un recours à un modèle de survie partitionnée au regard de l'immaturation des données de survie globale, et l'absence de recours à un modèle alternatif ?

Événements intercurrents

Événements indésirables

14. Pouvez-vous clarifier si les fréquences de survenue des événements indésirables (EIs) intégrées dans le modèle tiennent compte de la récurrence des EIs pour un même patient ? Dans le cas contraire, il est attendu une modification en ce sens.
15. Pouvez-vous justifier le choix du seuil de moins de 5% dans la méthode de sélection des EIs et présenter les proportions d'EIs modélisés par rapport à l'ensemble de EIs de grade 3-4 survenus au cours de l'essai clinique ?

Explication : La méthode de sélection des EI doit permettre de modéliser la majorité des EI survenus au cours de l'essai clinique. Le seuil de moins de 5% retenu actuellement dans la modélisation semble trop élevé pour ce faire. Par conséquent, des modifications quant à la méthode de sélection des EI sont attendues.

16. Pouvez-vous justifier le choix d'appliquer les EI en une fois au début du modèle, compte-tenu notamment de la durée de résolution de ces derniers ?
17. Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique d'une prise en charge des événements indésirables plus onéreuse dans le bras chimiothérapie par rapport au dostarlimab en association à une chimiothérapie ? Une modélisation plausible et à minima conservatrice (au regard de la définition arbitraire d'un seuil de sélection des EIs de grade 3-4) de la tolérance aux traitements est attendue en analyse de référence.
18. Pouvez-vous discuter le profil de tolérance observé dans l'essai RUBY par rapport à celui observé usuellement pour les immunothérapies, compte-tenu de la durée de suivi de l'essai RUBY ?

Traitements ultérieurs

19. Concernant les traitements ultérieurs, pouvez-vous :
- discuter les données de traitements ultérieurs observées dans l'étude RUBY avec des données de la littérature documentant la pratique clinique, et notamment l'utilisation de pembrolizumab + lenvatinib en pratique clinique ?

- présenter une analyse de sensibilité en scénario excluant l'association pembrolizumab + lenvatinib des traitements ultérieurs, compte-tenu de sa possible utilisation au même stade de la stratégie de prise en charge que dostarlimab en pratique courante ?

Arrêts de traitement

20. Pouvez-vous discuter la transposabilité des règles d'arrêt de traitement à la pratique clinique afin de justifier le choix de les modéliser en analyse de référence ?
21. **Pouvez-vous clarifier le besoin d'ajuster les données par la part des patientes ayant effectivement reçu au moins une dose des traitements d'intérêt durant ces 6 premiers cycles de traitement, au regard de la population initialement retenue pour estimer la durée de traitement ?**

Gestion de la dimension temporelle

22. **Il est attendu une justification étayée quant au choix d'appliquer un effet traitement constant sur la totalité de l'horizon temporel. L'analyse la plus plausible cliniquement devra être privilégiée en analyse de référence. Des analyses de sensibilité en scénario explorant les différentes hypothèses et paramètres relatifs à la modélisation du maintien de l'effet traitement devront également être conduites.**

Méthode d'estimation des courbes de survie

De manière générale, il est attendu une vérification des choix relatifs à l'extrapolation des données de survie, en particulier pour le bras dostarlimab. Ces choix de modélisation interrogent notamment au regard de :

- la difficulté à ajuster la courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression (SSP) à l'ensemble des fonctions d'extrapolation proposées ;
- la surestimation de la survie globale (SG), qui nécessite un ajustement des fonctions d'extrapolation pour les faire décroître dans le temps.

Il est attendu en analyse de référence de privilégier des fonctions d'extrapolation qui ne sont pas en faveur du produit.

De manière générale, des méthodes d'extrapolation alternatives peuvent être proposées pour pallier les incohérences observées actuellement dans le dossier. Une mise à jour des choix d'extrapolation des données de survie est attendue, afin de tenir compte de la plausibilité clinique de ces dernières, notamment pour le bras dostarlimab.

23. Pouvez-vous discuter le recours à la fonction exponentielle pour extrapoler les données de SG ?
24. En lien avec le préambule de ces questions, pouvez-vous discuter de la difficulté à ajuster la courbe de Kaplan Meier de la SSP du bras dostarlimab aux fonctions d'extrapolation standard proposées, au regard d'un potentiel rationnel clinique, lié au mécanisme d'action du produit ?
25. En fonction des éléments réponses apportés aux questions précédentes, pouvez-vous retenir en analyse de référence la fonction Gamma généralisée pour extrapoler les données de SSP du bras placebo et la fonction Log logistique pour extrapoler les données de SG du bras placebo ?

26. Pouvez-vous présenter la méthode retenue pour faire décroître dans le temps les fonctions d'extrapolation de la survie globale du bras dostarlimab ? Il est attendu une justification du recours à cette méthode. En l'absence d'argumentation convaincante, il est attendu de ne pas retenir cette méthode en analyse de référence et de privilégier des méthodes d'extrapolation alternatives.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

27. Pouvez-vous présenter le pourcentage de complétion au questionnaire EQ-5D dans le tableau 46 ?
28. Concernant la méthode d'estimation des scores d'utilités via un modèle mixte à mesure répétées (MMMR) :
- il est attendu que la spécification du MMMR la plus cliniquement pertinente, **et la plus économétriquement robuste, soit documentée et sélectionnée dans l'analyse de référence. Les résultats des autres spécifications doivent être retenus dans les analyses de sensibilité en scénario.**
 - pouvez-vous présenter clairement le modèle statistique retenu en analyse de référence ainsi que les covariables considérées afin d'estimer les scores d'utilité ? Le cas échéant, une documentation clinique justifiant le bien-fondé de l'ajustement du score d'utilité aux scores EQ-5D-5L à l'inclusion est attendue.
29. Pouvez-vous clarifier si les données d'utilités ont été ajustées sur l'âge des patients et justifier le choix de l'approche retenue (au regard des alternatives possibles) ? Le cas échéant pouvez-vous justifier le recours à l'étude de Szende et al. compte tenu du recueil de questionnaires EQ-5D-5L dans l'essai RUBY ? Il est attendu une présentation de la documentation et de la méthode d'ajustement des données sur l'âge.
30. Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité considérant des données d'utilité issues de la littérature ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

31. Pouvez-vous considérer les données de l'étude nationale des coûts (ENC) de 2022 ?
32. Pouvez-vous clarifier la source de données retenue pour documenter le coût d'administration des traitements, compte-tenu de l'absence de résultats dans l'étude MOONBEAM. De manière générale, en analyse référence, il est attendu de privilégier une valorisation de ce poste de coût à partir de l'ENC.
33. Pouvez-vous justifier le choix de ne pas appliquer un coût de transport aller simple lors de l'application des coûts de fin de vie, correspondant à une prise en charge hospitalière des patients ?

VALIDATION

34. En lien avec les questions de la section « Méthode d'estimation des courbes de survie », il est attendu une mise à jour des exercices de validation interne et externe.
35. **Pouvez-vous actualiser le paragraphe 5.8 du rapport technique de l'analyse de l'efficacité et réaliser un exercice de validation croisée à l'aide des évaluations économiques soumises auprès d'autres agences évaluant des technologies de santé, notamment l'évaluation en cours réalisée par le NICE ?**
- Il est attendu une discussion quant aux différences observées, notamment en termes de modélisation, d'approche d'extrapolation, de RDCR (€/QALY) estimés et de prise en compte des coûts de traitements ultérieurs.**

ANALYSES DE SENSIBILITE

36. Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité en scénario considérant une décroissance progressive de l'efficacité relative de l'intervention débutant à partir de l'année 2 ?
37. Pouvez-vous présenter la méthode retenue afin d'intégrer les paramètres relatifs à la survie sans progression, à la survie globale et aux durées de traitement dans l'analyse de sensibilité probabiliste (i.e. tableau 70 « Cholesky ») ?
38. Pouvez-vous justifier le choix des lois de distributions retenues pour l'analyse de sensibilité probabiliste ?
39. Pouvez-vous clarifier les scénarios 6.A et 6.B proposés pour explorer l'incertitude autour du maintien de l'effet traitement ?
40. **Pouvez-vous présenter l'ensemble des résultats de l'analyse déterministe univariée sans restriction sur le nombre de variables ayant le plus d'impact sur les résultats ?**

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé	17
Figure 2. Partie 1 de l'étude RUBY – Analyses en sous-groupes de la PFS évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1. (patientes dMMR/MSI-H) – Source CSR de l'étude RUBY partie 1 – Figure 21 p.97	31
Figure 3. Partie 1 de l'étude RUBY – Analyses en sous-groupes de la survie globale (patientes dMMR/MSI-H ; population ITT) CSR de l'étude RUBY partie 1 – Figure 24 p.99	31
Figure 4. Structure du modèle de survie partitionnée à 3 états de santé – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	33
Figure 5. Algorithme de sélection des fonctions d'extrapolation selon Latimer et al. 2013 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	35
Figure 6. Résidus de Schoenfeld de la SG (à gauche) et de la SSP (à droite) de l'étude RUBY (population dMMR/MSI-H) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	36
Figure 7. Courbes des risques instantanés de décès (à gauche) et de progression (à droite) au cours du temps de l'étude RUBY (population dMMR/MSI-H) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	36
Figure 8. Courbes log-cumulés des risques de décès (SG – à gauche) et de progression (SSP – à droite) de l'étude RUBY (population dMMR/MSI-H) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	37
Figure 9. Diagramme quantile-quantile du risque de décès (SG – à gauche) et de progression (SSP – à droite) de l'étude RUBY (population dMMR/MSI-H) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	37
Figure 10. Résultats des extrapolations paramétriques de la SG du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	38
Figure 11. Comparaison des résultats des extrapolations paramétriques de la SG du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H avec les résultats de l'étude Colomba et al. 2022 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	39
Figure 12. Extrapolation à 35 ans de la SG du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	39
Figure 13. Résultats des extrapolations paramétriques de la SG du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	40
Figure 14. Extrapolation à 35 ans de la SG du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	41
Figure 15. Distribution retenues en analyse de référence et en scénarios pour modéliser la SG des patientes des bras CP (à gauche) et D+CP (à droite) – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H	42

Figure 16. Résultats des extrapolations paramétriques de la SSP du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H et comparaison avec les résultats de l'étude Colomba et al. 2022 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	43
Figure 17. Extrapolation à 10 ans de la SSP du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	44
Figure 18. Résultats des extrapolations paramétriques de la SSP du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	45
Figure 19. Extrapolation à 35 ans de la SSP du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	46
Figure 20. Distributions retenues en analyse de référence et en scénario pour modéliser la SSP des patientes des bras CP (à gauche) et D+CP (à droite) – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	47
Figure 21. Evolution du risque instantané de progression dans les bras CP et D+CP en analyse de référence en tenant compte d'une perte immédiate de l'effet traitement à partir de 3 ans – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	47
Figure 22. Evolution du risque instantané de décès dans les bras CP et D+CP en analyse de référence en tenant compte d'une perte progressive de l'effet traitement à partir de 3 ans jusqu'à la fin de la simulation (15 ans) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	47
Figure 23. Résultats des extrapolations paramétriques de la TTD du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	49
Figure 24. Extrapolation du TTD des bras D+CP et CP par la fonction Weibull retenue dans l'analyse en tenant compte des durées maximales de traitement – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	50
Figure 25. Kaplan-Meier de la survie globale - Population dMMR/SMI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	69
Figure 26. Kaplan-Meier de la survie globale - Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	70
Figure 27. Résultats de SG des patientes traitées par CP dans l'étude de Miller et al. 2020 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	71
Figure 28. Frontière d'efficience de l'analyse coût-utilité (€/QALY) (analyse de référence)	80
Figure 29. Diagramme en tornade pour l'ASD sur le RDCR de dostarlimab + CP versus CP (résultats en €/QALY, pour les 10 paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats (analyse de référence)	82
Figure 30. Résultats des 1 000 itérations de l'ASP	83
Figure 31. Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence	83

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Essais cliniques en cours	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 3. Scores d'utilité introduits dans le modèle - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	24
Tableau 4. Comparaison des caractéristiques des patientes de l'étude RUBY population dMMR/MSI-H et celles des patientes françaises des études Colomba et Gaudet Chardonnet – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	32
Tableau 5. Survie des patientes en analyse de référence (durée de simulation : 15 ans) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	34
Tableau 6. Résultats des extrapolations paramétriques de la SG du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	38
Tableau 7. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SG du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	38
Tableau 8. Extrapolation à 35 ans de la SG du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	40
Tableau 9. Résultats des extrapolations paramétriques de la SG du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	41
Tableau 10. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SG du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	41
Tableau 11. Extrapolation à 35 ans de la SG du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	42
Tableau 12. Distributions retenues en analyse de référence et en scénario pour modéliser la SG des patientes des bras CP et D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	42
Tableau 13. Résultats des extrapolations paramétriques de la SSP du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	43
Tableau 14. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SSP du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	43
Tableau 15. Extrapolation à 35 ans de la SSP du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H	44
Tableau 16. Résultats des extrapolations paramétriques de la SSP du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	45

Tableau 17. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SSP du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	45
Tableau 18. Extrapolation à 35 ans de la SSP du bras D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	46
Tableau 19. Distributions retenues en analyse de référence et en scénario pour modéliser la SSP des patientes des bras CP et D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	46
Tableau 20. Distribution des traitements ultérieurs reçus par les patientes en cas de progression dans les bras CP et D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	48
Tableau 21. Distribution des traitements ultérieurs reçus par les patientes en cas de progression dans les bras CP et D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H (Scénario 8.B - Exclusion de pembrolizumab + lenvatinib) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	48
Tableau 22. Résultats des extrapolations paramétriques de la TTD du bras CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	49
Tableau 23. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de TTD des bras D+CP et CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	49
Tableau 24. Part des patientes ayant effectivement reçu au moins une dose de dostarlimab ou carboplatine-paclitaxel – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	50
Tableau 25. Part des patientes traitées par D+CP et CP extrapolée par la fonction Weibull des courbes de TTD – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H (analyse en scénario 5.A) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	50
Tableau 26. Part des patientes traitées dans le modèle en analyse de référence et en scénario – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	51
Tableau 27. Fréquence de survenue des EI de grade ≥ 3 survenus chez au moins 5% des patientes dans les bras CP et D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	51
Tableau 28. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	52
Tableau 29. Résumé des questionnaires EQ-5D-5L remplis sur les visites de suivi, des données manquantes et du taux de données manquantes chez les patientes dMMR/MSI-H – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	55
Tableau 30. Résumé des effectifs de patientes qui répondent aux questionnaires EQ-5D-5L aux différentes visites de suivi selon le statut de progression de leur maladie	55
Tableau 31. Analyse multivariée de l'impact d'autres covariables d'intérêt sur les résultats des modèles de régression de l'utilité – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	58

Tableau 32. Résultats des modèles de régression d'utilité – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	58
Tableau 33. Sources de données utilisées pour les désutilités liées aux EI – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	59
Tableau 34 : Valeurs d'utilité par état de santé estimées à partir du MMRM et des réponses au questionnaire EQ-5D-5L dans l'étude RUBY – Population dMMR/MSI-H (analyse de référence) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	59
Tableau 35. Scores d'utilité de la population générale française par âge rapportés par Szende et al. 2014 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	59
Tableau 36 : Désutilités associées aux EI de grade ≥ 3 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	60
Tableau 37. Synthèse des hypothèses et choix de mesure et de valorisation des utilités – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	61
Tableau 38. INSEE – Indice des prix à la consommation (IPC – Ensemble des ménages, France métropolitaine, série services de santé) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	62
Tableau 39. Posologies des traitements par dostarlimab et chimiothérapie (carboplatine-paclitaxel) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	62
Tableau 40. Estimation du coût d'administration des traitements – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	62
Tableau 41. Fréquence des consultations et examens de suivi – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	63
Tableau 42. Coût unitaire des consultations – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	63
Tableau 43. Coût unitaire des actes techniques – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	63
Tableau 44. Coûts des actes biologiques – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	64
Tableau 45. Schémas posologiques, durées de traitement (médiane de SSP) et coût d'acquisition des traitements ultérieurs d'immunothérapie – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	65
Tableau 46. Coût d'acquisition (coût mensuel moyen) des traitements ultérieurs par hormonothérapie – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	65
Tableau 47 . Coûts des événements indésirables de grade ≥ 3 modélisés – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	66
Tableau 48. Coût de transport considéré dans l'analyse – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	66
Tableau 49. Estimation du coût des soins palliatifs en MCO à titre de comparaison – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	67

Tableau 50. Résumé des ressources consommées et coûts unitaires ou par cycle en analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	67
Tableau 51. Synthèse des hypothèses et choix de mesure et de valorisation des coûts – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	68
Tableau 52. Comparaison de la SG modélisée et observée dans l'étude RUBY – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	69
Tableau 53. Comparaison de la SSP modélisé et observée dans l'étude RUBY et dans l'étude Colomba – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	70
Tableau 54. Comparaison pour le bras CP de la SG modélisée et de la SG des patientes de l'étude de Miller et al. (validation externe) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	71
Tableau 55. Lois de distribution des paramètres en analyse de sensibilité probabiliste (Briggs et al. 2006) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	72
Tableau 56. Variations et distributions associées aux paramètres dans les analyses de sensibilité (ASD et ASP) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	73
Tableau 57. Distribution des traitements ultérieurs reçus par les patientes en cas de progression dans les bras CP et D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H (Scénario 8.A) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	77
Tableau 58. Distribution des traitements ultérieurs reçus par les patientes en cas de progression dans les bras CP et D+CP – Etude RUBY – Population dMMR/MSI-H (Scénario 8.B - Exclusion de pembrolizumab + lenvatinib) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	77
Tableau 59. Valeurs d'utilité par état de santé estimées à partir du MMRM et des réponses au questionnaire EQ-5D-5L dans l'étude RUBY – Population dMMR/MSI-H (analyse en scénario 10.A) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	78
Tableau 60. Valeurs d'utilité par état de santé estimées à partir du MMRM et des réponses au questionnaire EQ-5D-5L dans l'étude RUBY – Population dMMR/MSI-H (analyse en scénario 10.B) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	78
Tableau 61. Valeurs d'utilité par état de santé et traitement estimées à partir du MMRM et des réponses au questionnaire EQ-5D-5L dans l'étude RUBY – Population dMMR/MSI-H (analyse en scénario 10.C) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	78
Tableau 62. Valeurs d'utilité par état de santé estimées à partir de la publication de Zhao et al. 2022 (analyse en scénario 10.D) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Novembre 2024	78
Tableau 63. Résultats de santé désagrégés par patient, actualisés (analyse de référence)	79
Tableau 64. Résultats de coûts désagrégés par patient, actualisés (analyse de référence)	79
Tableau 65. Résultats actualisés de l'analyse coûts-résultats (analyse de référence)	80
Tableau 66. Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR de dostarlimab + CP versus CP dans l'ASD (analyse de référence) Erreur ! Signet non défini.	
Tableau 67. Résultats moyens des ASP pour 1 000 itérations de l'analyse de référence	82

Références bibliographiques

1. Ghabri S, Dawoud D, Drummond M. Methods for Including Adverse Events in Economic Evaluations: Suggestions for Improvement. *Value in Health*. 1 juill 2024;27(7):936-42.
2. Singh V, Sheikh A, Abourehab MAS, Kesharwani P. Dostarlimab as a Miracle Drug: Rising Hope against Cancer Treatment. *Biosensors (Basel)*. 8 août 2022;12(8):617.
3. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 8 juin 2023;388(23):2145-58.
4. Costa B, Vale N. Dostarlimab: A Review. *Biomolecules*. 26 juill 2022;12(8):1031.
5. GSK. MOONBEAM : Epidemiologic burden of endometrial cancer and its management in France from 2016 to 2021.
6. Santé Publique France. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990 [Internet]. [cité 30 août 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/incidence-des-principaux-cancers-en-france-metropolitaine-en-2023-et-tendances-depuis-1990>
7. Institut National du Cancer. Quelques chiffres - Cancer de l'endomètre [Internet]. [cité 18 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Quelques-chiffres>
8. Bendifallah S, Ouldamer L, Lavoue V, Canlorbe G, Raimond E, Coutant C, 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*. janv 2017;144(1):107-12.
9. Ballester M, Bendifallah S, Daraï E. Nouvelles recommandations EMSO, ESGO, ESTRO sur la prise en charge des cancers de l'endomètre. *Bulletin du Cancer*. 1 déc 2017;104(12):1032-8.
10. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. janv 2021;31(1):12-39.
11. Dudley JC, Lin MT, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res*. 15 févr 2016;22(4):813-20.
12. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 1 août 2019;30(8):1232-43.
13. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileskin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 10 oct 2020;38(29):3388-97.
14. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, Miya J, Wing MR, Chen HZ, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017:PO.17.00073.
15. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2 mai 2013;497(7447):67-73.
16. Soumerai TE, Donoghue MTA, Bandlamudi C, Srinivasan P, Chang MT, Zamarin D, et al. Clinical Utility of Prospective Molecular Characterization in Advanced Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res*. 1 déc 2018;24(23):5939-47.
17. Kloor M, von Knebel Doeberitz M. The Immune Biology of Microsatellite-Unstable Cancer. *Trends Cancer*. mars 2016;2(3):121-33.
18. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 28 juill 2017;357(6349):409-13.
19. Martínez A, Chargari C, Kalbacher E, Gaillard AL, Leary A, Koskas M, et al. Recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul-de-Vence 2022–2023 : prise en charge du cancer de l'endomètre localisé. *Bulletin du Cancer*. 1 juin 2023;110(6, Supplément):6S20-33.
20. Alexandre J. EM-Consulte. [cité 2 nov 2023]. Prise en charge du cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute. Recommandations 2020 pour la pratique clinique (Colloque de Nice-Saint Paul de Vence). Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1397647/prise-en-charge-du-cancer-de-l-endometre-metastati>
21. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordelli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. sept 2022;33(9):860-77.

22. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter B, Burger RA, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 1 oct 2004;22(19):3902-8.
23. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, 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*. 20 nov 2020;38(33):3841-50.
24. INSEE. Tables de mortalité par sexe, âge et niveau de vie [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3311422?sommaire=3311425>
25. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, et al. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 9 déc 2021;7(1):88.
26. Colomba E, Alexandre J, Le Teuff G, Genestie C, Coupey D, Coquard IR, et al. Response to first line platinum-based chemotherapy in mismatch repair deficient (MMRd)/ microsatellite instability high (MSI-high) endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology*. févr 2023;169:78-84.
27. Gaudet Chardonnet A, Azaïs H, Ballester M, Raimond E, Bendifallah S, Ouldamer L, et al. Prognostic Value and Risk Factors of Peritoneal Carcinomatosis Recurrence for Patients with Endometrial Cancer: A Multicenter Study from the FRANCOGYN Group. *Ann Surg Oncol*. janv 2021;28(1):212-21.
28. INSEE. Tables de mortalité par sexe, âge et niveau de vie – Tables de mortalité par niveau de vie | Insee [Internet]. [cité 10 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3311422?sommaire=3311425>
29. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 21 oct 2008;6:84.
30. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Current Medical Research and Opinion*. 1 mai 2010;26(5):1091-6.
31. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 18 sept 2006;95(6):683-90.
32. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. déc 2008;62(3):374-80.
33. HAS. Opdivo (nivolumab) en association avec YERVOY (ipilumab) - Avis économique [Internet]. 2022 [cité 10 janv 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/opdivo_29032022_avis_economique.pdf
34. Armstrong N, Vale L, Deverill M, Nabi G, McClinton S, N'Dow J, et al. Surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: cost effectiveness study. *BMJ*. 16 avr 2009;338:b1288.
35. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, Pouvourville G de. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 8 janv 2020;38(4):413.
36. Szende A, Janssen B, Cabases J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Springer; 2014 [cité 29 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500356/>
37. Zhao Q, Trueman D, Burn O, Bodnar C. Health-related Quality of Life in Patients with Advanced or Recurrent Endometrial Cancer Who Have Disease Progression on or Following Prior Treatment with a Platinum-Containing Therapy: Analysis of EQ-5D Utility Scores. 2022;
38. Mileskin L, Edmondson R, O'Connell RL, Sjoquist KM, Andrews J, Jyothirmayi R, et al. Phase 2 study of anastrozole in recurrent estrogen (ER)/progesterone (PR) positive endometrial cancer: The PARAGON trial – ANZGOG 0903. *Gynecologic Oncology*. 1 juill 2019;154(1):29-37.
39. Assemblée Nationale. RAPPORT D'INFORMATION - Commission des Affaires Sociales de l'Assemblée nationale. 2020;
40. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé. [cité 11 avr 2024]. Avis économique de Opdivo dans le mésothéliome pleural malin. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3308678/fr/opdivo/yervoy-nivolumab/ipilimumab-mesotheliome-pleural-malin
41. Mileskin L, Edmondson R, O'Connell RL, Sjoquist KM, Andrews J, Jyothirmayi R, et al. Phase 2 study of anastrozole in recurrent estrogen (ER)/progesterone (PR) positive endometrial cancer: The PARAGON trial – ANZGOG 0903. *Gynecologic Oncology*. 1 juill 2019;154(1):29-37.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse Coût Efficacité
ACU	Analyse Coût Utilité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMO	Assurance Maladie Obligatoire
ASD	Analyse de Sensibilité Déterministe
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ASP	Analyse de Sensibilité Probabiliste
AVG	Années de Vie Gagnées
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CE	Cancer de l'endomètre
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CP	Carboplatine-Paclitaxel
CSP	Code de la Santé Publique
D + CP	Dostarlimab en association au carboplatine et paclitaxel
dMMR	Déficience du système de réparation des mésappariements des bases
EI	Evènement indésirable
EIG	Evènement Indésirable grave
ENC	Etudes Nationales de Coûts à Méthodologie Commune
GHM	Groupe Homogène de Malade
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard ratio
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IPC	Indice des Prix à la Consommation
ITT	Intention to treat
KM	Kaplan-Meier
LPPR	Liste des produits et prestations remboursables
MSI-H	Instabilité microsatellitaire élevée
MMMR	Modèle mixte à mesures répétées
NA	Non applicable
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NR	Non reporté
OS	Overall survival
PFHT	Prix fabricant hors taxe
PFS	Progression free survival

PPTC	Prix public toutes taxes comprises
QALY	Quality adjusted life years
RCP	Résumé des caractéristiques produits
RDCR	Ratio différentiel coût résultats
SG	Survie globale
SMR	Service médical rendu
SPP	Survie post-progression
SSP	Survie sans progression
TTC	Toutes taxes comprises
TTD	Time to treatment duration

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

