

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTSdostarlimab
JEMPERLI 500 mg,
solution à diluer pour perfusion
Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 18 décembre 2024

- Cancer de l'endomètre
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication : « **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 ».

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans l'indication susmentionnée, JEMPERLI (dostarlimab), en association avec le carboplatine et le paclitaxel est un traitement de première ligne pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, avec un statut tumoral dMMR/ MSI-H.</p> <p>Au demeurant, il n'existe pas de donnée permettant de comparer, tant en termes d'efficacité que de tolérance, JEMPERLI (dostarlimab) à IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib).</p>
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du service médical rendu (ASMR)	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none">– la démonstration d'une supériorité dans l'étude de phase III RUBY du dostarlimab en association à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par dostarlimab, en termes de survie sans progression radiologique avec :<ul style="list-style-type: none">• chez les patientes avec un statut tumoral dMMR/MSI-H, un HR= 0,28 (IC95 % = [0,162 ; 0,495] , P< 0,0001 ; et une médiane de SSP : non atteinte [11,8 ; NA] versus 7,7 mois [5,6 ; 9,7]) dans le groupe comparateur ;• dans la population ITT un HR = 0,64 (IC95 % = [0,507 ; 0,800] , P< 0,0001 et une médiane de SSP de : 11,8 mois [9,6 ; 17,1] versus 7,9 mois [7,6 ; 9,5] dans le groupe comparateur ;

- la démonstration d'une supériorité du dostarlimab en association à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par dostarlimab, en termes de survie globale, dans la population ITT (comprenant 23 % de patientes dMMR/MSI-H) au travers d'une analyse intermédiaire ;
- l'existence d'une interaction quantitative significative sur le statut MMR concernant les critères d'évaluation (SSP et SG) attestant d'un effet plus important du dostarlimab chez les patientes avec un statut tumoral dMMR que chez celles avec un statut tumoral pMMR ;

et ce malgré :

- l'absence d'analyse de la survie globale spécifiquement prévue dans le protocole pour le sous-groupe de patientes ayant un statut tumoral dMMR/MSI-H dans l'étude RUBY ;
- un surcroît de toxicité ayant porté notamment sur les événements indésirables de grades ≥ 3 avec 72,2 % dans le groupe dostarlimab et 60,2 % dans le groupe placebo, les EI d'origine immunologique (58,5 % et 37,0 %), les EI graves (39,8 % et 28,0 %) ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie (critère exploratoire) ;

la Commission considère que JEMPERLI (dostarlimab) en association avec le carboplatine et le paclitaxel en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par JEMPERLI (dostarlimab) en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'association de carboplatine et paclitaxel dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, avec un statut tumoral dMMR/ MSI-H.

Population cible	La population cible est estimée entre 593 à 988 nouveaux cas par an.
Recommandations particulières	Sans objet.
Demande de données complémentaires	<p>La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude RUBY en cours (résultats attendus pour 2029).</p> <p>La Commission souhaite en particulier être destinataire des résultats finaux de survie globale lorsqu'ils seront disponibles. Ces résultats finaux devront également être soumis selon les sous-groupes d'intérêt à l'aide d'une méthodologie robuste.</p>

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude RUBY	9
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Données d'utilisation	16
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	20
5.6 Demande de données	21
5.7 Autres recommandations de la Commission	21

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 – Décembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions sur le contexte	<p>Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité JEMPERLI 500 mg (dostarlimab), solution à diluer pour perfusion. Le laboratoire demande l'inscription de JEMPERLI (dostarlimab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « 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 ».</p> <p>La spécialité JEMPERLI (dostarlimab) a été rendue disponible en France dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM obtenu le 27 septembre 2023 dans un périmètre d'indication plus large : « JEMPERLI est indiqué en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique »¹. Cette indication comprenait les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avec déficience du système de réparation des mésappariements des bases / instabilité microsatellitaire (dMMR/MSI-H), et sans déficience du système de réparation des mésappariements des bases / instabilité microsatellitaire (pMMR/MSS).</p> <p>A la date du présent avis, JEMPERLI (dostarlimab) dispose d'une AMM européenne portant uniquement dans 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 ». En date du 3 octobre 2024, la continuité et le renouvellement de l'accès précoce post-AMM ont été évalués et octroyés dans cette indication restreinte².</p> <p>Il est à noter que le périmètre non couvert par l'indication susmentionnée à savoir les CE avancés qui ne présentent pas de déficience du système de réparation des mésappariements des bases / instabilité microsatellitaire (pMMR/MSS) ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu et candidate à un traitement systémique qui l'était dans le cadre de l'accès précoce pré-AMM initial octroyé le 27 septembre 2023 a fait l'objet d'un nouvel accès précoce pré-AMM en date du 3 octobre 2024³.</p>
DCI (code ATC)	dostarlimab (L01FF07)
Présentation concernée*	JEMPERLI 500 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 550 808 6 2)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	GLAXOSMITHKLINE

¹HAS. Avis de la transparence et décision collège du 27/09/2023 relatifs à l'autorisation d'accès- précoce pré-AMM de la spécialité JEMPERLI (dostarlimab).

² HAS. Avis de la transparence et décision collège du 04/10/2024 relatifs à la modification d'accès- précoce post-AMM de la spécialité JEMPERLI (dostarlimab) dans la population dMMR/ MSI-H.

³ HAS. Avis de la transparence et décision collège du 04/10/2024 relatifs à la modification d'accès- précoce pré-AMM de la spécialité JEMPERLI (dostarlimab) dans la population pMMR/ MSS.

Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM : « JEMPERLI est indiqué en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, qui présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) et candidates à un traitement systémique ».</p>
AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 21/04/2021 – Date des rectificatifs et teneur : 07/12/2023</p> <p>Dans le cadre de l'AMM, une étude d'efficacité post-autorisation (PAES) a été demandée afin de caractériser davantage l'efficacité du dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre primitif, avancé ou récidivant déficient en réparation des mésappariements / instabilité microsatellitaire élevée et candidates à un traitement systémique.</p> <p>Par ailleurs, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'est engagé à soumettre les résultats finaux de l'étude RUBY, partie 1 avant le 30 juin 2029.</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – Médicament à prescription hospitalière – Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière au cours du traitement <p>Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none"> – ATU nominative (1ère en date du 06/05/2020) puis ATU de cohorte (du 03/11/2020 au : 30/06/2021) dans l'indication : « en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine, et sans aucune autre option thérapeutique. » – Accès précoce pré-AMM (27/09/2023) dans l'indication : « en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement des patientes adultes atteintes de cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique. » Cet AP a été renouvelé dans le cadre d'un accès précoce post-AMM (03/10/2024) uniquement dans l'indication : « 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 ». – Accès précoce pré-AMM (03/10/2024) dans l'indication : « en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes de cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, qui ne présente pas de déficience du système de réparation des mésappariements des bases (pMMR) / d'instabilité

	microsatellitaire (MSS) ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu, et candidates à un traitement systémique. »
Posologie dans l'indication évaluée	<p>La dose recommandée est de 500 mg de dostarlimab toutes les 3 semaines par voie intraveineuse en association avec le carboplatine et le paclitaxel toutes les 3 semaines pendant 6 cycles suivi de 1000 mg de dostarlimab par voie intraveineuse en monothérapie toutes les 6 semaines pour tous les cycles suivants.</p> <p>L'administration de dostarlimab doit se poursuivre selon le calendrier recommandé jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée allant jusqu'à 3 ans.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP</p>
Classe pharmacothérapeutique	Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et anticorps conjugués.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – En Europe, des demandes sont en cours d'évaluation. – Aux Etats-Unis : JEMPERLI (dostarlimab) a été autorisé dans une indication superposable à l'indication concernée par cette demande.
Autres indications de l'AMM	Pour rappel, JEMPERLI (dostarlimab) est également indiqué dans le cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine. ⁴
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 27 novembre 2024. • Date d'adoption : 18 décembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite de l'association IMAGYN) – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer de l'endomètre est la 4ème cause de cancer chez la femme en France. Après le cancer du sein, c'est le plus fréquent des cancers gynécologiques. Il touche généralement les femmes après la ménopause ; l'âge moyen au moment du diagnostic est de 68 ans.⁵ Parmi les principaux signes d'appels, on note les douleurs pelviennes et les saignements vaginaux. Le cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, est défini respectivement comme une maladie ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine ou avancée au-delà de l'endomètre, avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale.

⁴ Le SMR a été jugé insuffisant par la CT dans cette indication .

HAS. Avis Commission de la Transparence du 20 décembre 2023 relatif à l'évaluation de JEMPERLI. Disponible sur : Haute Autorité de Santé - JEMPERLI 500 mg (dostarlimab) (has-sante.fr)

⁵ InCa – Site : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Points-cles>

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

Les taux de survie à 5 ans varient de 74 % – 91 % aux stades FIGO⁶ I/II à 20 % – 26 % au stade FIGO IV. On estime qu'environ 25 % des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stades FIGO III/IV)⁷. Les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre présentent de multiples symptômes cliniques tels que la douleur, la fatigue, des hémorragies utérines post-ménopausiques et des métrorragies qui peuvent avoir un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle. Comme pour d'autres localisations tumorales, la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre peut être ainsi impactée durablement⁸. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Épidémiologie

Selon GLOBOCAN, en 2020 le cancer de l'endomètre (ou cancer du corps de l'utérus) se situe au 4ème rang des cancers les plus fréquents en France chez la femme avec une estimation de 10 982 nouveaux cas et 2 698 décès.⁹ Il survient majoritairement chez les femmes ménopausées. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans.¹⁰ Les facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont notamment la prise d'œstrogènes, un âge > 45 ans, l'obésité, l'utilisation de tamoxifène pendant > 2 ans, un syndrome de Lynch et des antécédents de radiothérapie pelvienne^{10,11}.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge actuelle du cancer de l'endomètre dépend notamment du stade de la maladie et du niveau de risque de récurrence. Selon les recommandations francophones pour la pratique clinique Saint-Paul de Vence 2023^{12,13} :

- **Aux stades avancés (stades FIGO III/IVA) : le traitement repose sur la chirurgie de cytoréduction en premier lieu si une résection complète est possible, ou après une chimiothérapie si la réponse est satisfaisante, associée à une chimiothérapie adjuvante par carboplatine/paclitaxel et à la radiothérapie externe. Le traitement par une curiethérapie complémentaire est possible dans certains cas.**

En 1ère ligne métastatique ou rechute :

- **L'hormonothérapie est recommandée uniquement chez un sous-groupe de patientes sélectionnées (maladie peu évolutive et carcinome endométrioïdes RH +, TP53 non muté, bas grade). Il n'y a pas de standard validé mais les progestatifs possèdent le meilleur niveau de preuve.**
- **La chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel est le traitement de référence dans les autres cas. Chez les patientes fragiles, la combinaison du carboplatine avec le paclitaxel fractionné, ou une monothérapie par carboplatine sont des options.**

⁶ Federation of Gynecology and Obstetrics

⁷ Bendifallah S, Ouldamer L, Lavoue V, Canlorbe G, et al. Patterns of recurrence and outcomes in surgically treated women with endometrial cancer according to ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference risk groups: Results from the FRANCOGYN study Group. Gynecol Oncol. 2017 Jan;144(1):107-112

⁸ INCa – La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Synthese>.

⁹ World Health Organization. The Global Cancer Observatory (GCO) Site : <https://gco.iarc.fr/>.

¹⁰ INCa – Cancer de l'endomètre. Disponible en ligne sur : <https://www.e-cancer.fr/Patientes-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Quelques-chiffres>.

¹¹ Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. Semin Oncol Nurs. 2019 Apr;35(2):157-165.

¹² Recommandation Saint Paul de Vence 2023. Cancer de l'endomètre localisé. Site : <https://www.arcagy.org/gineco/2659>.

¹³ Recommandation Saint Paul de Vence 2023. Prise en charge du cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute. Site : <https://www.arcagy.org/gineco/2659>

- **En cas de rechute dans l'année suivant une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante à base de platine, un traitement de 2ème ligne par lenvatinib/pembrolizumab peut être envisagé.**
- **En cas de statut dMMR, l'inclusion dans un essai clinique d'immunothérapie est une option.**

Il est à noter qu'il n'existe pas de données de comparaison directe entre la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Selon avis d'experts, la chimiothérapie doit être privilégiée dans les situations où l'hormonothérapie est considérée comme peu efficace.

Dans les recommandations américaines du NCCN 2024^{14,15}, il y a plus d'options de traitements adjuvants systémiques dans la prise en charge du cancer de l'endomètre par rapport aux traitements préconisés dans les recommandations françaises et européennes.

Il est à noter que le pembrolizumab en association à la chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel a fait l'objet d'une étude clinique comparative versus chimiothérapie seule chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé (stade III ou IV) ou récidivant¹⁶. A ce jour il n'a pas été évalué par la Commission dans cette indication et n'a pas été intégré dans les recommandations françaises.

Il est également à noter qu'IMFINZI (durvalumab) en association à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) s'est vu refuser une demande d'accès précoce pré-AMM, en date du 23/05/2024, dans les indications suivantes :

- IMFINZI (durvalumab) : « IMFINZI en association au carboplatine et au paclitaxel est indiqué en première ligne de traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui sont candidates à un traitement systémique, suivi d'un traitement par IMFINZI en association à l'olaparib dans le cancer de l'endomètre qui ne présente pas de déficience du système MMR (pMMR) ».
- LYNPARZA (olaparib) : « LYNPARZA est indiqué en association au durvalumab pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui présente une tumeur sans déficience du système MMR (pMMR), et dont la maladie n'a pas progressé durant la première ligne de traitement avec le durvalumab en association avec carboplatine et paclitaxel ».

A la date du présent avis, JEMPERLI (dostarlimab) est disponible via le dispositif d'accès précoce dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé qui présente ou ne présente pas une déficience du système de réparation des mésappariements des bases / instabilité microsatellitaire (dMMR/MSI-H ou pMMR/MSS) ainsi que pour les patientes dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu et candidate à un traitement systémique.

¹⁴ Abu-Rustum NR. Updates to the Management of Endometrial Cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. mai 2024;22(Supplement):e245014.

¹⁵ Abu-Rustum, Nadeem et al. "Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN vol. 21,2 (2023): 181-209. doi:10.6004/jnccn.2023.0006

¹⁶ Eskander, Ramez N et al. "Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer." The New England journal of medicine vol. 388,23 (2023): 2159-2170. doi:10.1056/NEJMoa2302312_Etude sponsorisée par le National Cancer Institute (NCI)

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique repose sur les options thérapeutiques suivantes : carboplatine/paclitaxel ou l'hormonothérapie. La chimiothérapie et l'hormonothérapie ne disposent pas d'une AMM dans l'indication considérée mais la chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel est considérée comme le standard de traitement dans les recommandations en vigueur sur la base d'études de phase III comparatives¹⁷.

Par ailleurs, IMFINZI (durvalumab) en association à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par IMFINZI (durvalumab) en monothérapie ou en association avec LYNPARZA (olaparib) s'est vu octroyer une AMM le 26 juillet 2024 pour IMFINZI (durvalumab) et le 12 août 2024 pour LYNPARZA (olaparib) dans les indications précédemment citées, mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

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

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de JEMPERLI (dostarlimab) repose sur les résultats d'une étude pivot de phase III (étude RUBY ; n°NCT03981796) réalisée chez 494 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé (stade III ou IV) ou récidivant dont l'objectif principal était d'évaluer l'ajout du dostarlimab à une chimiothérapie à base de carboplatine-paclitaxel en termes de survie sans progression et de survie globale dans cette population.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude RUBY

Objectif et schéma de l'étude

Les détails concernant l'étude RUBY ainsi que les principaux résultats d'efficacité et de tolérance ont précédemment été examinés par la Commission, et sont consultables dans l'avis du 20 septembre 2023¹. Ils seront décrits succinctement dans cet avis.

¹⁷ David S. Miller, Virginia L. Filiaci, Robert S. Mannel, et al. .Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209) . J Clin Oncol. 2020 Nov 20; 38(33): 3841–3850.

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du traitement par dostarlimab associé au carboplatine-paclitaxel suivi de dostarlimab en traitement d'entretien par rapport au placebo associé au carboplatine-paclitaxel suivi de placebo en traitement d'entretien en termes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) chez 494 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé (stade III ou IV) ou récidivant.

Plusieurs analyses intermédiaires de ces critères étaient prévues avant l'analyse finale prévue à environ 36 mois, 48 mois et à environ 64 ou 88 mois pour la SSP et la SG.

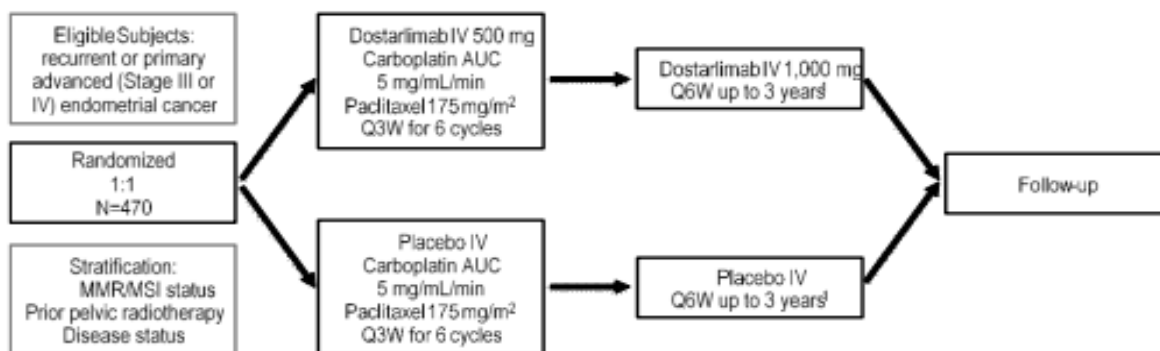


Figure 1 : Schéma de l'étude RUBY

Le laboratoire a fourni les résultats de la première analyse intermédiaire prévue à 36 mois (gel de la base en date du 28 septembre 2022) et de la deuxième analyse intermédiaire (gel de la base en date du 22 septembre 2023). L'étude a débuté le 07 août 2019 avec une phase d'inclusion allant jusqu'à janvier 2021. La phase de suivi en ouvert a débuté le 23 novembre 2022, et la fin de l'étude est prévue au troisième trimestre de 2025.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés selon un ratio d'allocation 1 : 1 pour recevoir :

➔ Groupe expérimental :

- dostarlimab IV 500 mg toutes les 3 semaines pendant 6 cycles en association au carboplatine 5 mg/ml/min + paclitaxel 175 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 6 cycles
- Puis dostarlimab IV toutes les 6 semaines à partir du cycle 7 jusqu'à 3 ans

➔ Groupe contrôle :

- placebo : IV toutes les 3 semaines pendant 6 cycles en association au carboplatine 5 mg/ml/min + paclitaxel 175 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 6 cycles
- Puis placebo : IV toutes les 6 semaines à partir du cycle 7 jusqu'à 3 ans

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

Critères de jugement

Le critère de jugement principal est un critère de jugement multiple. Il était composé de :

- **La survie sans progression (SSP)**¹⁸ qui a été hiérarchisé comme suit :

¹⁸ La survie sans progression est définie comme le délai entre la date de randomisation et le premier des événements comprenant l'évaluation radiographique de la progression de la maladie ou le décès toute cause en absence de progression de la maladie.

1. La survie sans progression (SSP) **chez les patients avec un statut tumoral dMMR/MSI-H**
2. La survie sans progression (SSP) **dans la population en intention de traiter (ITT)**
 - **La survie globale (SG)¹⁹ dans la population ITT**

La **survie sans progression** a été évaluée par l'investigateur, en aveugle, à partir des critères RECIST v.1.1.

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

Population de l'étude

Un total de 494 patientes, a été randomisé avec 245 patientes dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et 249 patientes dans le groupe placebo + chimiothérapie. Parmi ces patientes, 118 patientes (23,8 %) avaient un statut tumoral dMMR/MSI-H [population AMM], avec respectivement 53 patientes dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et 65 patientes dans le groupe placebo + chimiothérapie. Les patientes avec un statut pMMR/ MSS ont représenté 72,2 % des patientes incluses, aucune patiente pour laquelle le statut au regard de cette déficience n'était pas connu n'a été incluse (critère d'inclusion). Toutes les patientes randomisées ont été incluses dans l'analyse de la population ITT.

Les principales caractéristiques des patientes ont été comparables entre les 2 groupes.

A l'inclusion, l'âge médian des patientes était de 65 ans avec 51,2 % des patientes avec un âge \geq 65 ans. Toutes les patientes avaient un score ECOG 0 ou 1. Près d'un tiers des patientes avait un stade FIGO IV au diagnostic initial (31,6 %) puis un stade FIGO III (28,3 %) et un stade FIGO I (27,5 %). Les types de cancer de l'endomètre les plus fréquents étaient le carcinome endométrioïdes (54,7 %), l'adénocarcinome séreux (20,6 %) et le carcinosarcome (8,9 %). La moitié de l'effectif des patientes (50 %) avaient un grade 3 histologique au diagnostic. Il est à noter que 17,4 % des patientes avaient reçu une radiothérapie pelvienne externe antérieure et 20,2 % des patientes avaient reçu un traitement systémique anticancéreux. Les traitements systémiques anticancéreux antérieurs les plus fréquemment reçu étaient l'association paclitaxel-carboplatine pour 15,2 % des patientes, le carboplatine pour 2,8 % des patientes, le cisplatine pour 2,6 % des patientes et le paclitaxel pour 2,2 % des patientes.

Il est à noter que parmi l'ensemble des patientes incluses ($n = 494$), 10 patientes soit 8,5 % de la population ITT de l'étude et 7,5 % de la population dMMR ($n = 108$) incluse dans le groupe expérimental (4 patientes sur 53) avaient reçu une chimiothérapie antérieure à base de carboplatine + paclitaxel.

Résultats de l'étude sur les co- critères de jugement principaux :

Les résultats de survie sans progression dans les populations dMMR/MSI-H et ITT²⁰ sont issus de l'analyse principale sur ces critères. Elle a eu lieu lors de la survenue de 66 événements sur les 77 attendus dans la population dMMR/MSI-H et lors de la survenue de 312 événements sur les 333 attendus. Les seuils de p ajusté retenus pour les analyses de la SSP ont été 0,00630 dans la population dMMR/MSI-H et 0,02 dans la population ITT.

A la date de point du 28/09/2022, après un suivi médian de 36 mois :

- chez les patientes avec un statut tumoral dMMR/MSI-H : 19/53 (35,8 %) événements dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie versus 47/65 (72,3 %) dans le groupe placebo + chimiothérapie ;

¹⁹ La survie globale est définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient, quelle qu'en soit la cause.

²⁰ Dans cette population ITT, 76 % des patientes ne présentaient pas de déficience du système de réparation des mésappariements des bases / d'instabilité microsatellitaire (pMMR/MSS)

- dans la population ITT : 135/245 (55,1 %) d'événements dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie versus 177/249 (71,1 %) dans le groupe placebo + chimiothérapie.

Le dostarlimab en association à la chimiothérapie à base paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par dostarlimab a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine sur la survie sans progression au placebo avec :

- chez les patientes avec un statut tumoral dMMR/MSI-H : HR= 0,28 (IC95 % = [0,162 ; 0,495] ; p < 0,0001 et une médiane de SSP : non atteinte [11,8 ; NA] et de 7,7 mois [5,6 ; 9,7]) ;
- dans la population ITT : HR = 0,64 (IC95 % = [0,507 ; 0,800] ; p < 0,0001) et une médiane de SSP de : 11,8 mois [9,6 ; 17,1] et de 7,9 mois [7,6 ; 9,5].

Les **résultats de survie globale dans la population ITT²¹** sont issus d'une deuxième analyse intermédiaire, qui a eu lieu lors de la survenue de 253 décès sur les 221 attendus. Le seuil de p ajusté retenu a été 0,01101.

A la date de point du 22/09/2023, après un suivi médian de 47,2 mois, 109/245 (44,5 %) patientes sont décédées dans le groupe dostarlimab versus 144/249 (57,8 %) patientes dans le groupe contrôle.

Le dostarlimab en association à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par dostarlimab a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine sur la survie globale avec : un HR_{SG}= 0,69 (IC95 % = [0,539 ; 0,890] ; p = 0,0020) et une médiane de SG de 44,6 mois dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et de 28,2 mois dans le groupe placebo + chimiothérapie.

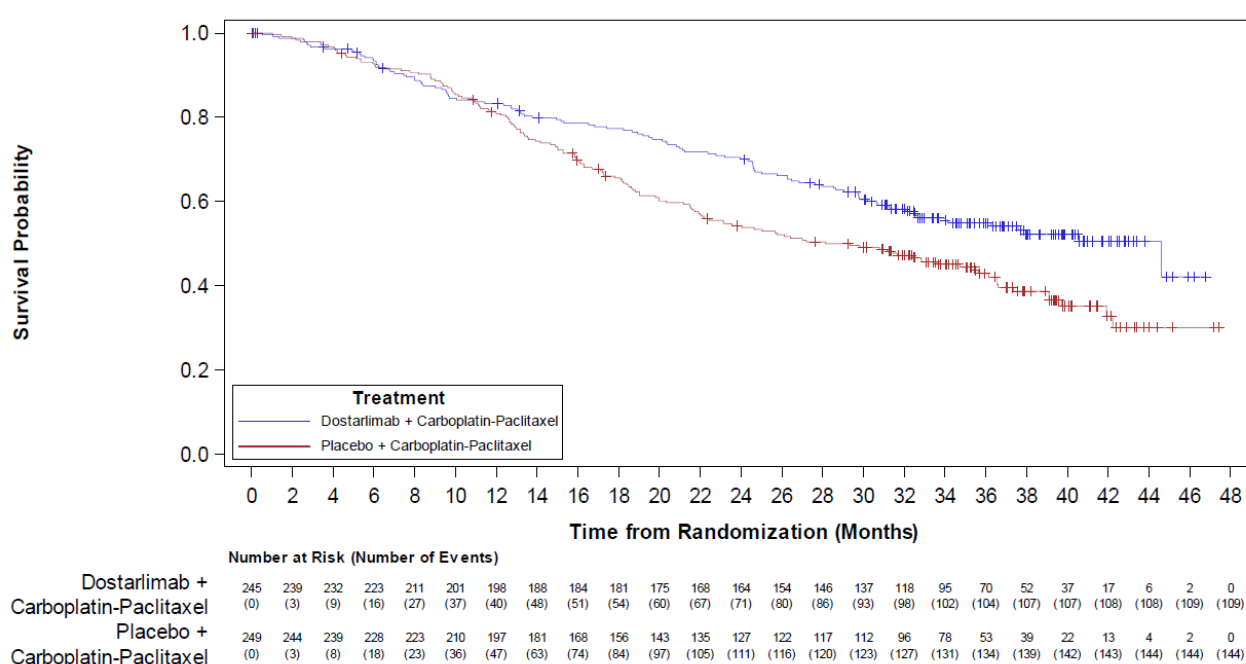


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale à la date de point du 22 septembre 2023 (population ITT – N = 494)

Il est à noter que des analyses en sous-groupes sans contrôle du risque alpha ont été réalisées.

²¹ Dans cette population ITT, 76 % des patientes ne présentaient pas de déficience du système de réparation des mésappariements des bases / d'instabilité microsatellitaire (pMMR/MSS)

Le tableau ci-après résume les données disponibles :

Tableau 1: Résumé des principales données d'efficacité disponibles après la 2ème analyse intermédiaire de l'étude RUBY (date de point : 22/09/2023)

n	Population ITT dMMR/ MSI-H + pMMR/MSS (n=494)		Population AMM dMMR/ MSI-H (n=118)		pMMR/MSS (n=376)	
	Groupe dos- tarlimab (n=245)	Groupe con- trôle (n=249)	Groupe dos- tarlimab (n=65)	Groupe con- trôle (n=53)	Groupe dos- tarlimab (n=192)	Groupe con- trôle (n=184)
Survie sans progression						
n,(%) d'événements	135 (55,1)	177 (71,1)	19 (35,8)	47 (72,3)	116 (60,4)	130 (70,7)
Médiane de SSP [IC95%], mois [*]	11,8 [9,6 ; 17,1]	7,9 [7,6 ; 9,5]	NR [11,8 ; NR]	7,7 [5,6 ; 9,7]	9,9 [9,0 ; 13,3]	7,9 [7,6 ; 9,8]
Hazard ratio [IC95%] ; p [*]	0,64 [0,51 ; 0,80] ; P< 0,0001		0,28 [0,16 ; 0,50] P< 0,0001		0,76 [0,60 ; 0,98]	
Survie globale						
n,(%) d'événements	109 (44,5)	144 (57,8)	12 (22,6)	35 (53,8)	97 (50,5)	109 (59,2)
Médiane de SG [IC95%], mois 2e analyse intermé- diaire [*]	44,6 [32,6 ; NR]	28,2 [22,1 ; 35,6]	NR [NR ; NR]	31,4 [20,3 ; NR]	34,0 [28,6 ; NR]	27,0 [21,5 ; 35,6]
Hazard ratio [IC95%] ; p [*]	0,69 [0,539 ; 0,890] ; p = 0,002		0,32 [0,166 ; 0,629]		0,79 [0,602 ; 1,044]	

* **Résultats obtenus lors d'analyses réalisées avec gestion du risque alpha.**

dMMR, déficience du système de réparation des mésappariements des bases ; MSI-H, instabilité microsatellitaire ; pMMR, absence de déficience du système de réparation des mésappariements des bases , MSS, absence d'instabilité microsatellitaire ; SSP, Survie sans progression ; SG, Survie Globale.

Le laboratoire a également fourni à la demande de la Commission les résultats de tests d'interaction afin d'évaluer l'homogénéité de l'effet traitement. Ces résultats sont résumés ci-après :

Selon le statut MMR (dMMR/MSI-H vs pMMR/MSS) :

Une interaction quantitative statistiquement significative a été observée sur la SSP (p = 0,0003) et sur la SG (p = 0,0107). Ces résultats sont donc en faveur d'une hétérogénéité d'effet du dostarlimab en fonction du statut tumoral dMMR/MSS | pMMR/MSI-H.

Selon la région géographique (Amérique du Nord vs Europe) :

Une interaction quantitative statistiquement significative a été observée en SG uniquement (p = 0,0143) mais non sur la SSP (p = 0,0619). Ces résultats sont en faveur d'une hétérogénéité d'effet en fonction la région géographique sur le critère de SG.

Qualité de vie

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

3.3 Profil de tolérance

Essai clinique

Lors de la seconde analyse intermédiaire, le gel de la base de données de l'étude RUBY a eu lieu le 22 septembre 2023, la durée médiane du suivi a été respectivement de 24,7 mois et 31,49 mois au sein de la population globale et du sous-groupe de patientes dMMR/MSI-H.

La tolérance a été évaluée chez 487 patientes (sur les 494 incluses), ayant reçu au moins une dose de traitement, ont été intégrées dans l'analyse de tolérance. La durée médiane (min – max) de traitement a été de 43,0 semaines (3,0 – 192,6 semaines) dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et de 36,0 semaines (2,1 – 193,1 semaines) dans le groupe placebo + chimiothérapie.

Les événements indésirables (EI) qui ont été rapportés dans le cadre de l'étude RUBY sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Résumé des événements indésirables signalés dans l'étude RUBY, deuxième analyse intermédiaire (22/09/2023)

Événements indésirables, n (%)	Groupe expérimental Dostarlimab + chimiothérapie (N=241)	Groupe contrôle Placebo + chimiothérapie (N=246)
Au moins un EI	241 (100,0)	246 (100,0)
EI d'origine immunologique	141 (58,5)	91 (37,0)
EI de grades ≥ 3	174 (72,2)	148 (60,2)
EI grave	96 (39,8)	69 (28,0)
EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement	60 (24,9)	40 (16,3)
EI ayant conduit à un décès	5 (2,1)	0

Ensemble des événements indésirables

La totalité des patientes (100 %) a rapporté des événements indésirables (EI).

Les EI les plus fréquents étaient notamment (respectivement dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et dans le groupe placebo + chimiothérapie) : la fatigue (52,3 % et 54,9 %), l'alopécie (53,9 % et 50,0 %), les nausées (54,4 % et 46,3 %).

Événements indésirables de grades ≥ 3

La proportion de patients ayant eu un EI de grades ≥ 3 a été de 72,2 % dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie versus 60,2 % dans le groupe placebo + chimiothérapie. Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents (≥ 8 % dans les deux groupes de traitement) ont été l'anémie (14,9 % dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et 16,7 % dans le groupe placebo + chimiothérapie), la diminution du nombre de neutrophiles (8,3 % dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et 13,8 % dans le groupe placebo + chimiothérapie) et la neutropénie (9,5 % dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et 9,3 % dans le groupe placebo + chimiothérapie).

Événements indésirables graves

Des EI graves (EIG) ont été signalés chez 96 (39,8 %) des patients du groupe dostarlimab + chimiothérapie et chez 69 (28,0 %) des patients du groupe placebo + chimiothérapie. Les EIG les plus fréquemment rapportés (≥ 2 %) dans le groupe expérimental incluaient le sepsis (3,3 %), les embolies pulmonaires (3,3 %), la pyrexie (2,9 %), la dyspnée (2,1 %) et la faiblesse musculaire (2,1 %). Les EIG

les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$) dans le groupe contrôle incluaient l'asthénie (2,4 %), l'anémie (2,4 %), les infections urinaires (2,0 %) et les embolies pulmonaires (2,0 %).

Événements indésirables ayant conduit à un arrêt de traitement

Les EI ayant conduit à un arrêt définitif du traitement ont été supérieurs dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie par rapport au groupe placebo + chimiothérapie : 46 (19,1 %) patients dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et 20 (8,1 %) patients dans le groupe placebo + chimiothérapie. Ce sont principalement ($\geq 2\%$ des patients) : les troubles hématologiques (respectivement 1,2 % et 2,0 %), les troubles généraux (respectivement 2,1 % et 0,4 %), les anomalies aux examens de biologie médicale (respectivement 2,5 % et 0,8 %).

Événements d'intérêt

Les EI d'origine immunologique ont été rapportés respectivement par 58,5 % et 37,0 % des patientes du groupe dostarlimab + chimiothérapie et du groupe dostarlimab + chimiothérapie. Les EI d'origine immunologique les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ des patientes dans l'un des deux groupes de traitement) ont été l'arthralgie, la survenue d'une réaction liée à l'injection, l'hypothyroïdie, la survenue d'une éruption cutanée/ maculo-papuleuse, le prurit, une élévation des transaminases.

Décès

Au total, les décès à la suite d'un EI ont concerné respectivement 2,1 % et 0 ; tous ces décès sont survenus avant le gel de la base pour la première analyse intermédiaire. Deux des 5 décès survenus à la suite d'un EI ayant eu lieu dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie ont été considérés comme liés au traitement (myélodépression et choc hypovolémique). Les décès considérés comme non liés au traitement ont été : une détérioration de l'état général, une infection COVID-19 et un cas de surdosage d'opiacés.

RCP

Selon le RCP les effets indésirables associés le plus fréquemment à dostarlimab étaient d'origine immunologique. La plupart de ces effets indésirables, incluant des effets indésirables sévères, se sont résolus après l'initiation d'un traitement médical approprié ou l'arrêt de dostarlimab. Chez les patients qui présentaient des tumeurs solides avancées ou récidivantes (N = 605), les effets indésirables les plus fréquents ($> 10\%$) étaient : anémie (28,6 %), diarrhées (26,0 %), nausées (25,8 %), vomissements (19,0 %), arthralgie (17,0 %), prurit (14,2 %), éruption cutanée (13,2 %), fièvre (12,4 %), augmentation de l'aspartate aminotransférase (11,2 %) et hypothyroïdie (11,2 %). JEMPERLI a été arrêté définitivement chez 38 patientes (6,3 %) en raison d'effets indésirables, la plupart d'origine immunologique. Les effets indésirables étaient graves chez 11,2 % des patientes ; les effets indésirables les plus graves étaient les effets indésirables d'origine immunologiques. Le profil de sécurité des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H dans l'étude GARNET (N=153) n'était pas différent de celui de l'ensemble de la population en monothérapie.

PGR

Le résumé des risques du PGR de JEMPERLI (dostarlimab) (version 2.1, 01/11/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Effets indésirables liés à l'immunité (tels que pneumonie, colite, endocrino-pathies, réactions cutanées, néphrite, syndrome de réponse inflammatoire systémique, myosite et autres)
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Tolérance à long terme

PBRER

Le laboratoire a fourni les informations relatives aux trois derniers PBRER : le PBRER couvrant la période du 21 avril 2022 au 22 octobre 2022, le PBRER couvrant la période du 23 octobre 2022 au 20 avril 2023 et celui du 21 avril 2023 au 20 octobre 2023.

Des signaux de tolérance précédemment identifiés ont conduit à l'ajout de deux EI à médiation immunitaire au cours de la période couverte par le PBRER du 21 avril 2022 au 22 octobre 2022 : Troubles du système nerveux (Encéphalite) ; Troubles gastro-intestinaux (Gastrite, Œsophagite). Les signaux « encéphalite » et « entérite » ont été clos car inclus dans les effets indésirables d'origine immunologique qui sont déjà des risques importants identifiés.

Aucun nouveau signal validé n'a été identifié au cours de la période couverte par le PBRER du 23 octobre 2022 au 20 avril 2023.

3.4 Données d'utilisation

Il est à noter qu'entre le 27/09/2023 et le 16/09/2024, 1070 patientes ont été incluses dans l'accès précoce de JEMPERLI dans l'indication : « en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique »²². Parmi ces 1070 patientes, 695 patientes (65 %) n'avaient pas de déficience du système de réparation des mésappariements (pMMR)/ sans instabilité microsatellitaire élevée (MSS) et le statut au regard de cette déficience n'était pas connu pour environ 128 patientes (12 %).

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

JEMPERLI (dostarlimab) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

3.6 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Le laboratoire ne déclare pas avoir d'autre étude en cours dans cette indication. Il est cependant à noter que les résultats de l'analyse finale sur la survie globale de l'étude RUBY sont attendus en juin 2029.

➔ Dans d'autres indications

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

Une étude académique est en cours dans le cancer de l'endomètre avancé ou métastatique en monothérapie en 1^{ère} ligne chez les patientes dMMR (étude académique DOMENICA²³).

²²HAS. Avis de la transparence et décision collège des 20/09/2023 et 27/09/2023 relatifs à l'autorisation d'accès- précoce pré-AMM de la spécialité JEMPERLI (dostarlimab).

²³ <https://arcagy.org/etudes-gineco/2609>

4. Discussion

Au total, JEMPERLI (dostarlimab) en association avec le carboplatine et le paclitaxel en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par JEMPERLI (dostarlimab) en monothérapie dans une étude comparative en double aveugle conduite chez 494 patientes atteintes de cancer de l'endomètre au stade avancé (stade III ou IV) non prétraité ou récidivant. Lors de la première analyse intermédiaire qui a constitué l'analyse finale de la SSP (à environ 36 mois de suivi) et d'une deuxième analyse intermédiaire sur la SG (suivi médian de 47,2 mois) d'une étude randomisée en double aveugle (RUBY), en termes de :

- survie sans progression dans la population dMMR/MSI-H (analyse prévue au protocole avec gestion du risque alpha) : HR = 0,28, (IC95 % = [0,162 ; 0,495], $p < 0,0001$). La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte, (IC95 % = [11,8 ; NA] dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et a été 7,7 mois, (IC95 % = [5,6 ; 9,7]) dans le groupe placebo + chimiothérapie.
- survie sans progression dans la population ITT : HR = 0,64, (IC95 % = [0,507 ; 0,800], $p < 0,0001$). La médiane de survie sans progression a été de 11,8 mois, (IC95 % = [9,6 ; 17,1] dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et a été 7,9 mois, (IC95 % = [7,6 ; 9,5]) dans le groupe placebo + chimiothérapie, soit un delta de 3,9 mois.
- survie globale dans la population ITT (l'analyse dans la population dMMR/MSI-H sur ce critère étant exploratoire) : HR = 0,69, (IC95 % = [0,539 ; 0,890], $p = 0,002$). La médiane de survie sans progression a été de 44,6 mois, (IC95 % = [32,6 ; NR] dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et a été 28,2 mois, (IC95 % = [22,1 ; 35,6]) dans le groupe placebo + chimiothérapie, soit un delta de 16,4 mois.

Les résultats d'analyse en sous-groupes selon le statut MMR, de nature exploratoire, ont suggéré des HR différents. La Commission a souhaité disposer de données complémentaires dans le cadre d'une autre instruction. Des tests d'interaction ont été fournis afin de mieux documenter l'hétérogénéité potentielle de l'effet du traitement dans les différentes sous-populations. Une interaction quantitative significative sur les critères de SSP et de SG avec le statut dMMR/pMMR a été retrouvée (respectivement avec $p=0,0003$ et $0,0107$). Ces résultats sont en faveur d'une hétérogénéité d'effet selon le statut MMR, l'effet du dostarlimab étant significativement plus important chez les patientes avec un statut dMMR que chez celles avec un statut pMMR.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la proportion d'événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 a été supérieure dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie en comparaison au groupe placebo + chimiothérapie (72,2 % versus 60,2 %). De même la proportion de patientes ayant eu un EIG a été supérieure dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie par rapport au groupe placebo + chimiothérapie 39,8 % et 28,0 %). Les événements indésirables d'origine immunologique sont plus fréquents dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie (58,5 %) par rapport au groupe placebo + chimiothérapie (37,0 %).
- un passage en ouvert de l'étude permis pour certaines patientes entre novembre 2020 et mars 2022, soit environ un an et trois mois après le début de la phase d'inclusion. La date de gel de la base de données est le 28 septembre 2022. Selon le rapport d'étude, ce passage en ouvert aurait seulement concerné quatre patientes aux Etats-Unis.
- les données de qualité de vie de nature exploratoire dont aucune conclusion formelle ne peut être tirée.

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de survie globale lorsqu'ils seront disponibles. Ces résultats finaux devront également être soumis selon les sous-groupes d'intérêt à l'aide d'une méthodologie robuste.

Au demeurant, il n'existe pas de donnée permettant de comparer, tant en termes d'efficacité que de tolérance, JEMPERLI (dostarlimab) à IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de JEMPERLI (dostarlimab) sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Jusqu'à la prise en compte des résultats des études pivotales RUBY (dostarlimab) et DUO-E (durvalumab), la stratégie thérapeutique du traitement du cancer de l'endomètre 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 reposait sur une chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine.

Dans l'indication susmentionnée, JEMPERLI (dostarlimab) en association avec le carboplatine et le paclitaxel en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par JEMPERLI (dostarlimab) en monothérapie est un traitement de première ligne.

Au demeurant, il n'existe pas de donnée permettant de comparer, tant en termes d'efficacité que de tolérance, JEMPERLI (dostarlimab) à IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer de l'endomètre est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de JEMPERLI (dostarlimab) est important.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques possédant une AMM mais n'ayant pas été évaluées par la CT à la date du présent avis (cf. paragraphe 2.2 : Comparateurs cliniquement pertinents).
- ➔ La spécialité JEMPERLI (dostarlimab) est un traitement de première ligne indiquée en association à la chimiothérapie à base de carboplatine + paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre 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.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical insuffisamment couvert,
- de la réponse au besoin identifiée avec :
 - un impact supplémentaire établi sur la morbidité ;
 - un impact supplémentaire attendu sur la mortalité malgré une efficacité établie de JEMPERLI (dostarlimab) seulement en population ITT (population plus large que la population AMM qui a représenté environ un quart des patientes incluses dans l'étude RUBY) ; avec toutefois, l'existence d'une interaction quantitative significative sur le statut MMR concernant les critères d'évaluation (SSP et SG) attestant d'un effet plus important du dostarlimab chez les patientes avec un statut dMMR que chez celles avec un statut pMMR ;
 - une absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie ;
 - une absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,
 - une absence d'impact démontré sur le parcours de soins et/ou de vie ;

JEMPERLI (dostarlimab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par JEMPERLI 500 mg (dostarlimab), solution à diluer pour perfusion, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de JEMPERLI 500 mg (dostarlimab), solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration d'une supériorité dans l'étude de phase III RUBY du dostarlimab en association à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par dostarlimab, en termes de survie sans progression radiologique avec :
 - **chez les patientes avec un statut tumoral dMMR/MSI-H un HR= 0,28 (IC95% = [0,162 ; 0,495] ; et une médiane de SSP : non atteinte [11,8 ; NA] versus 7,7 mois [5,6 ; 9,7]) dans le groupe comparateur ;**
 - **dans la population ITT un HR = 0,64 (IC95% = [0,507 ; 0,800] et une médiane de SSP de : 11,8 mois [9,6 ; 17,1] versus 7,9 mois [7,6 ; 9,5] dans le groupe comparateur ;**
- la démonstration d'une supériorité du dostarlimab en association à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par dostarlimab, en termes de survie globale, dans la population ITT (comprenant 23% de patientes dMMR/MSI-H) au travers d'une analyse intermédiaire ;
- l'existence d'une interaction quantitative significative sur le statut MMR concernant les critères d'évaluation (SSP et SG) attestant d'un effet plus important du dostarlimab chez les patientes avec un statut tumoral dMMR que chez celles avec un statut tumoral pMMR ;

et ce malgré :

- l'absence d'analyse de la survie globale spécifiquement prévue dans le protocole pour le sous-groupe de patientes dMMR/MSI-H dans l'étude RUBY ;

- un surcroît de toxicité ayant porté notamment sur les événements indésirables de grades ≥ 3 avec 72,2 % dans le groupe dostarlimab et 60,2 % dans le groupe placebo, les EI d'origine immunologique (58,5 % et 37,0 %), les EI graves (39,8 % et 28,0 %) ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie (critère exploratoire) ;

la Commission considère que JEMPERLI (dostarlimab) en association avec le carboplatine et le paclitaxel en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par JEMPERLI (dostarlimab) en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'association de carboplatine et paclitaxel dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, avec un statut tumoral dMMR/ MSI-H.

5.5 Population cible

La population cible de JEMPERLI (dostarlimab), en association avec le carboplatine et le paclitaxel, en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par JEMPERLI (dostarlimab) en monothérapie dans cette indication est représentée par les patientes adultes atteintes de cancer de l'endomètre 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.

Selon GLOBOCAN, le nombre de cas de cancers de l'endomètre est estimé à 10 982 nouveaux cas par an²⁴. La proportion de patientes atteintes de cancer de l'endomètre diagnostiquée à un stade avancé ou métastatique (stades FIGO III/IV) est estimée à environ 25 %^{25,26} (environ 2 745 patientes) et la proportion de patientes qui récidivent est estimée entre 10 et 30 %²⁷ (entre 1 098 et 3 295 patientes).

Selon avis d'experts, environ 80 % de ces patientes recevront un traitement systémique (entre 3 074 et 4 832 patientes).

Parmi elles, environ 15 à 25 %^{28,29} présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) (environ entre 593 et 988 cas).

La population cible est estimée entre 593 à 988 nouveaux cas par an.

²⁴ World Health Organization. The Global Cancer Observatory (GCO) Site : <https://gco.iarc.fr/>.

²⁵ McMeekin S, Dizon D, Barter J et al. Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Jul;138(1):18-23.

²⁶ Bendifallah S, Ouldamer L, Lavoue V, Canlorbe G, et al. Patterns of recurrence and outcomes in surgically treated women with endometrial cancer according to ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference risk groups: Results from the FRANCOGYN study Group. *Gynecol Oncol.* 2017 Jan;144(1):107-112

²⁷ de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* mars 2018;19(3):295-309.

²⁸ Nagle CM, O'Mara TA, Tan Y, Buchanan DD, Obermair A, Blomfield P, Quinn MA, Webb PM, Spurdle AB; Australian Endometrial Cancer Study Group. Endometrial cancer risk and survival by tumor MMR status. *J Gynecol Oncol.* 2018 May;29(3)

²⁹ IUCT-Oncopole Toulouse Classification morpho-moléculaire des carcinomes de l'endomètre OMS 2020 ESGO/ESTRO/ESP 2020 INCA 2021, Réunion régionale de biologie moléculaire Réunion régionale de biologie moléculaire « Classification moléculaire des cancers de l'endomètre »

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude RUBY en cours (résultats attendus pour 2029).

La Commission souhaite en particulier être destinataire des résultats finaux de survie globale lorsqu'ils seront disponibles. Ces résultats finaux devront également être soumis selon les sous-groupes d'intérêt à l'aide d'une méthodologie robuste.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.