

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

dostarlimab

JEMPERLI 500 mg,

solution à diluer pour perfusion

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 16 juillet 2025

→ Cancer de l'endomètre

→ Adulte

→ Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication : « JEMPERLI est indiqué en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement de première ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique. »

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

Jusqu'à la prise en compte des résultats des études pivotales RUBY (dostarlimab) DUO-E (durvalumab ± olaparib) et KEYNOTE-868 (pembrolizumab), la stratégie thérapeutique du traitement du cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, chez les patientes qui sont candidates à un traitement systémique reposait sur une chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine.

La spécialité IMFINZI (durvalumab) en monothérapie constitue une alternative thérapeutique dans la sous-population des patientes ayant un statut tumoral dMMR/MSI-H, tandis que l'association IMFINZI (durvalumab) + LYNPARZA (olaparib) constitue une alternative dans la population des patientes ayant un statut tumoral pMMR/MSS. Il est à noter que le pembrolizumab s'est récemment vu octroyer une AMM dans le même périmètre d'indication, indépendamment du statut MMR susmentionné.

Ainsi, dans l'indication susmentionnée :

- **Statut tumoral dMMR/MSI-H** : 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.
- **Statut tumoral pMMR/MSS ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu** : 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 une option de traitement.

Au demeurant, il n'existe pas de données robustes permettant de comparer, tant en termes d'efficacité que de tolérance, JEMPERLI (dostarlimab) à l'association IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib), à IMFINZI (durvalumab) ainsi qu'à KEYTRUDA (pembrolizumab).

	Par conséquent, le choix du traitement en première ligne prendra en compte le niveau de preuve de chaque molécule, son profil de tolérance, et les caractéristiques des patientes.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
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)	Population dMMR/MSI-H : la Commission maintient ses conclusions de l'avis du 18 décembre 2024 à savoir : Un progrès thérapeutique 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 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. 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] 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] 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.

Population pMMR/MSS ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu :

Pas de progrès 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 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 pMMR/MSS ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu.

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 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 76 % de patientes pMMR/MSS) au travers d'une analyse intermédiaire ;

mais prenant en compte :

- l'absence de gestion du risque d'erreur pour l'analyse de la survie sans progression et de la survie globale pour le sous-groupe de patientes pMMR/MSS, représentant pourtant 76 % des patientes incluses dans l'étude RUBY, rendant ces résultats exploratoires ;
- l'existence d'une interaction quantitative significative sur le statut MMR concernant les critères d'évaluation (SSP et SG) ; en faveur d'un effet moins important du dostarlimab chez les patientes avec un statut tumoral pMMR que chez celles avec un statut tumoral dMMR ;
- 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 500 mg (dostarlimab) n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) 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 pMMR/MSS ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu.

Population cible	La population cible est estimée entre 2 733 et 4 294 patientes.
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.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Environnement médical	9
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	9
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.2.1 Etude RUBY	13
3.3 Profil de tolérance	17
3.4 Synthèse des données d'utilisation	20
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
4. Discussion	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.4.1 Population dMMR/MSI-H	23
5.4.2 Population pMMR/MSS ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu	24
5.5 Population cible	25
5.6 Demande de données	25
5.7 Autres recommandations de la Commission	25

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 – Juillet 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	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 de première ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique. » La spécialité JEMPERLI (dostarlimab) a été rendue disponible en France dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM obtenu le 27 septembre 2023¹, dans ce même périmètre d'indication. Cette indication comprenait les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avec déficience du système de réparation des mésappariements des bases/une instabilité microsatellitaire élevée (dMMR/MSI-H), et sans déficience du système de réparation des mésappariements des bases/instabilité microsatellitaire (pMMR/MSS). À la suite de l'obtention de l'AMM dans une indication plus restreinte, à savoir : « 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 continuité et le renouvellement de l'accès précoce post-AMM ont été évalués et octroyés dans l'indication susmentionnée² en date du 03 octobre 2024. En date du 18 décembre 2024, la Commission a octroyé à JEMPERLI (dostarlimab) dans le cadre du droit commun un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans cette indication restreinte³. 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/d'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 03 octobre 2024⁴. A la date du présent avis, JEMPERLI (dostarlimab) a fait l'objet d'une extension d'AMM européenne portant sur l'indication concernée par cette demande. Ce nouveau périmètre d'indication comprend l'ensemble de la population de patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique soit :

¹ HAS. Avis de la Commission 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 Commission de la transparence et décision collège du 03/10/2024 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 Commission de la transparence du 18/12/2024 relatif à l'inscription de la spécialité JEMPERLI (dostarlimab) dans la population dMMR/MSI-H.

⁴ HAS. Avis de la Commission 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.

	– avec déficience du système de réparation des mésappariements des bases/ une instabilité microsatellitaire élevée (dMMR/MSI-H) ; – sans 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.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « JEMPERLI est indiqué en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement de première ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	dostarlimab (L01FF07) 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
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 21 avril 2021 Date des rectificatifs et teneur : – 07 décembre 2023 (extension d'indication) – 15 janvier 2025 (extension d'indication) PGR (v 3.2 du 8 octobre 2023) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière au cours du traitement (SPT) Statut particulier – ATU nominative (1ère en date du 06 mai 2020) puis ATU de cohorte (du 03 novembre 2020 au 30 juin 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. »
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 500 mg de dostarlimab 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. 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. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et anticorps conjugués.

Mécanisme d'action	Dostarlimab est un AcM humanisé d'isotype IgG4 qui se lie aux récepteurs PD 1 et bloque la liaison à ses ligands PD-L1 et PD-L2.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : des demandes sont en cours d'évaluation. – Pour les 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 en monothérapie 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 ⁵ .
Rappel des évaluations précédentes	– Autorisation initiale d'accès précoce (AP) pré AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 27 septembre 2023¹ dans l'indication suivante : « en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement des patientes adultes atteintes de cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique. » Cette indication est dans le même périmètre concerné par cette demande. Cet AP a été renouvelé dans le cadre d'un accès précoce post-AMM, le 03 octobre 2024 uniquement dans l'indication² : « 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. » – Autorisation initiale d'accès précoce pré AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 03 octobre 2024 dans l'indication⁴ : « 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. » – La Commission a déjà évalué JEMPERLI (dostarlimab) en droit commun 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. » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III (modérée) (avis du 18 décembre 2024)³.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 14 mai 2025. • Date d'adoption : 28 mai 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 16 juillet 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite de l'association IMAGYN)

⁵ Le SMR a été jugé insuffisant par la CT dans cette indication.

HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 20 décembre 2023 relatif à la réévaluation de JEMPERLI (dostarlimab).

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 ans⁶. Parmi les principaux signes d'appel, 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.

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 FIGO⁷ 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)⁸. 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 durablement⁹. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Épidémiologie

Selon GLOBOCAN, en 2022 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 9 760 nouveaux cas et 2 841 décès¹⁰. Il survient majoritairement chez les femmes ménopausées. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans⁶. Les facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont notamment la prise d'œstrogènes, un âge avancé, l'obésité, le diabète, l'utilisation de tamoxifène et un syndrome de Lynch^{6,11}.

2.2 Prise en charge actuelle

Jusqu'à récemment, la chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel, sans immunothérapie, constituait le traitement de référence¹². Toutefois, de nouvelles recommandations francophones publiées en mars

⁶ InCa – Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Points-cles>

⁷ Federation of Gynecology and Obstetrics

⁸ 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

⁹ INCa – La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Disponible en ligne : <https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/la-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-rapport>

¹⁰ World Health Organization. The Global Cancer Observatory (GCO) – Disponible en ligne : <https://gco.iarc.fr>

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 Recommandations pour la Pratique Clinique Saint Paul de Vence 2023 : Prise en charge du cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute. Disponible en ligne : [Endomètre avancé Préparation RPC Saint Paul 2023](#)

2025¹³, ont actualisé la stratégie thérapeutique de première ligne dans le cancer de l'endomètre métastatique ou en rechute. Par rapport aux recommandations de 2023¹², ces mises à jour tiennent notamment compte de la disponibilité du dostarlimab (JEMPERLI) en accès précoce. La chimiothérapie seule demeure néanmoins une option, en fonction du profil du patient et de la maladie.

Ainsi, selon les recommandations pour la pratique clinique Saint-Paul de Vence 2025¹³ :

En 1ère ligne métastatique ou en rechute :

- Si pas de chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine ou en cas de récurrence métastatique survenant plus de 12 mois suivant ce traitement, la combinaison carboplatine/paclitaxel ± dostarlimab est proposée selon le statut MMR :
 - en cas de statut dMMR : dostarlimab (en association avec le carboplatine et le paclitaxel) systématique ;
 - en cas de statut pMMR : dostarlimab (en association avec le carboplatine et le paclitaxel) à privilégier en cas de maladie cliniquement agressive ou contre-indication au lenvatinib en 2ème ligne.

L'hormonothérapie peut être proposée uniquement chez un sous-groupe de patientes sélectionnées (maladie peu évolutive et carcinome endométrioïde bas grade RH+).

- En cas de récurrence métastatique survenant de 6 à 12 mois suivant une chimiothérapie adjuvante à base de sel de platine, une chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel ± dostarlimab selon le statut MMR, ou l'association lenvatinib/pembrolizumab peuvent être envisagées.
- En cas de récurrence métastatique survenant dans les 6 mois suivant une chimiothérapie adjuvante à base de sel de platine, le traitement repose sur l'association lenvatinib/pembrolizumab.

En 2ème ligne, le choix dépend de la prise d'une immunothérapie en première ligne :

- En cas de traitement de 1ère ligne par chimiothérapie seule, l'association lenvatinib/pembrolizumab est recommandée. La chimiothérapie à base de sels de platine si statut pMMR et intervalle libre long ainsi que l'hormonothérapie si maladie lentement évolutive et RH+ sont des options.
- Dans les autres cas, le traitement de référence reste une chimiothérapie en fonction de l'intervalle libre, sans réel consensus sur le délai.

Il est à noter que le pembrolizumab en association à la chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel a obtenu récemment une AMM sur la base 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 récidivant¹⁴. Il n'a à ce jour pas été intégré dans les recommandations françaises, et n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis.

Dans les recommandations américaines du NCCN 2025¹⁵, il existe 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.

¹³ Recommandations pour la Pratique Clinique Saint Paul de Vence 2025. Cancer de l'endomètre Endomètre avancé ou en rechute. Disponible en ligne : [Endomètre avancé Préparation RPC Saint Paul 2025](#)

¹⁴ 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)

¹⁵ Abu-Rustum, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Uterine Neoplasms - version 2.2025. National Comprehensive Cancer Network, 2025.

Par ailleurs, chez les patientes ayant une déficience du système MMR (dMMR), IMFINZI (durvalumab), s'est vu octroyer par la Commission un SMR important et une ASMR IV (mineure) par rapport à l'association de carboplatine et paclitaxel¹⁶ dans l'indication : « IMFINZI, en association à une chimiothérapie à base de platine, suivi par IMFINZI en monothérapie, est indiqué en première ligne de traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent avec déficience du système MMR (dMMR). »

Concernant les patientes sans déficience du système MMR (pMMR), l'association IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib), s'est vu octroyer par la Commission un SMR important et une ASMR IV (mineure) par rapport à l'association de carboplatine et paclitaxel¹⁷ dans les indications :

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. »

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

La chimiothérapie et l'hormonothérapie ne disposent pas d'une AMM dans l'indication considérée ; cependant la chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel a été reconnue comme l'un des traitements de référence dans les recommandations en vigueur^{12,13}, sur la base d'études de phase III comparatives¹⁸. Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Population dMMR/MSI-H				
Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de PD-1/PDL-1				
IMFINZI (durvalumab) AstraZeneca	« en association à une chimiothérapie à base de platine, suivi par IMFINZI en monothérapie, est indiqué en première ligne de traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent avec déficience du système MMR (dMMR). »	15/01/2025	Important (pas d'iSP)	(ASMR IV) 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 récurrent, avec un statut tumoral dMMR.

Population pMMR/MSS ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu

Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de PD-1/PDL-1 et inhibiteurs de PARP

¹⁶ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 15/01/2025 relatif à l'inscription de la spécialité IMFINZI (durvalumab) dans la population dMMR.

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 15/01/2025 relatif à l'inscription des spécialités IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) dans la population pMMR.

¹⁸ 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.

IMFINZI (durvalumab) + LYNPARZA (olaparib) AstraZeneca	« 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 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. »	15/01/2025	Important (pas d'ISP)	(ASMR IV) 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 récurrent, avec un statut tumoral pMMR.
--	--	------------	--------------------------	--

KEYTRUDA (pembrolizumab) dispose d'une AMM dans l'indication : « KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant qui sont éligibles à un traitement systémique. » mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis.

Il est à noter que l'association IMFINZI (durvalumab) + LYNPARZA (olaparib), IMFINZI (durvalumab), ainsi que KEYTRUDA (pembrolizumab) n'étaient pas disponibles à la date de réalisation de l'étude RUBY de JEMPERLI (dostarlimab), compte tenu d'un développement concomitant.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement 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 d'étude

Les détails concernant la méthodologie de l'étude RUBY ainsi que les premiers résultats d'efficacité et de tolérance ont précédemment été examinés par la Commission, et sont consultables dans l'avis du 27 septembre 2023¹. Ils seront décrits succinctement dans cet avis.

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 et de survie globale 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 ou 48 mois pour la SSP et à environ 64 ou 88 mois pour la SG.

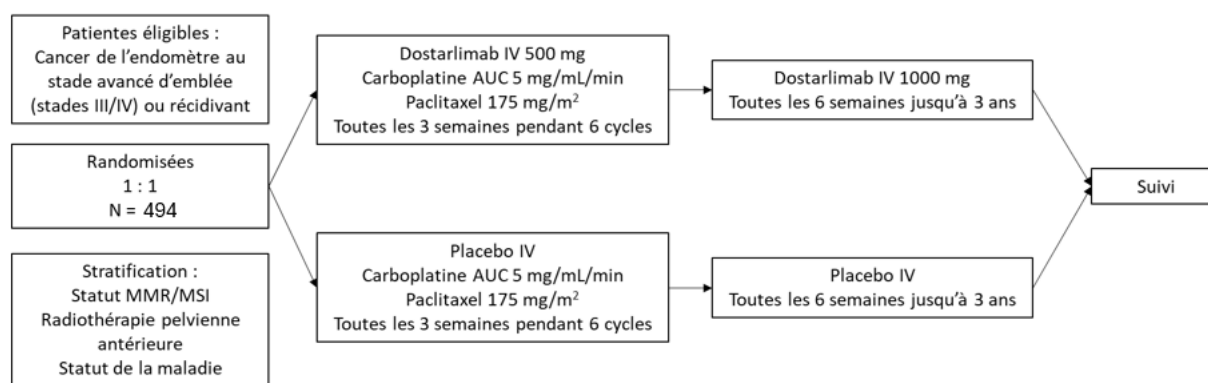


Figure 1 : Schéma de l'étude RUBY

Le laboratoire a fourni les résultats de la première analyse intermédiaire, après un suivi médian de 25,4 mois (gel de la base en date du 28 septembre 2022) et de la deuxième analyse intermédiaire, après un suivi médian de 37,2 mois (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).

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, 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 376 patientes (76,2 %) des patientes incluses, avec respectivement 192 patientes dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et 184 patientes dans le groupe placebo + chimiothérapie. 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 endométrioides (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.

Critères de jugement

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

- **La survie sans progression (SSP)¹⁹ qui a été hiérarchisé comme suit :**
 - 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)²⁰ 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.

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

Résultats sur les co-critères de jugement principaux

Population dMMR/MSI-H :

Les détails concernant les résultats d'efficacité dans la population dMMR/MSI-H ont précédemment été examinés par la Commission, et sont consultables dans l'avis du 18 décembre 2024³. Ils seront décrits succinctement dans cet avis.

Les résultats de survie sans progression dans les populations dMMR/MSI-H et ITT²¹ 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 dans la population ITT. 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.

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, suivi du placebo sur la survie sans progression 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 ; NR] versus 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] versus 7,9 mois [7,6 ; 9,5].

Les résultats de survie globale dans la population ITT 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.

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] ; $p = 0,002$) et une médiane de SG de 44,6 mois dans le groupe dostarlimab + chimiothérapie et de 28,2 mois dans le groupe placebo + chimiothérapie.

²¹ Dans cette population ITT 23,8 % des patientes présentaient une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H)

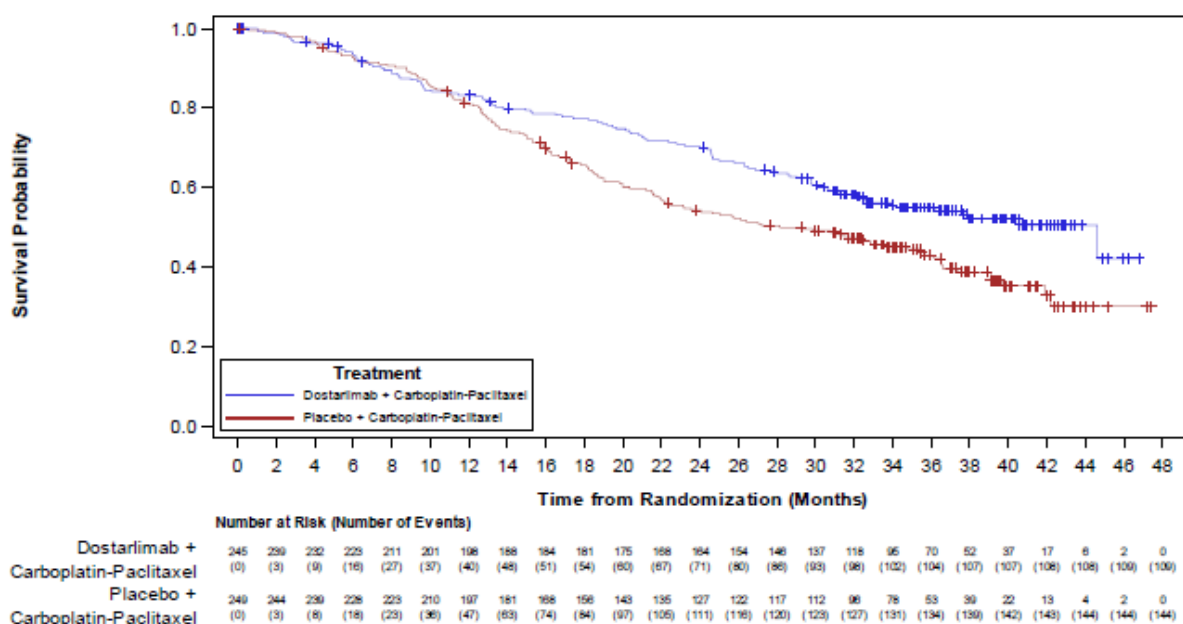


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale à la date de point du 22 septembre 2023 (population ITT – N = 494)

Population pMMR/MSS ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu :

Les détails concernant les résultats d'efficacité dans la population pMMR/MSS ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu ont précédemment été examinés par la Commission, et sont consultables dans l'avis du 3 octobre 2024⁴. Ils seront décrits succinctement dans cet avis.

Il est à noter que les résultats d'efficacité sont présentés dans la population ITT²² et que des analyses exploratoires en sous-groupes sans contrôle du risque alpha ont été réalisées dans la population des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avec un système de réparation des mésappariements des bases compétent (pMMR)/stabilité microsatellitaire (MSS).

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 versus 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/MSI-H | pMMR/MSS.

- Selon la région géographique (Amérique du Nord versus 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.

Le tableau ci-après résume les données disponibles :

²² Dans cette population ITT, 76,2 % des patientes ne présentaient pas de déficience du système de réparation des mésappariements des bases / d'instabilité microsatellitaire (pMMR/MSS).

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

Critère de jugement/population	Population AMM (ITT) dMMR/MSI-H + pMMR/MSS (n=494)		Population dMMR/MSI-H (n=118)		Population pMMR/MSS (n=376)	
	Groupe dos- tarlimab (n=245)	Groupe con- trôle (n=249)	Groupe dostarlimab (n=53)	Groupe contrôle (n=65)	Groupe dostarlimab (n=192)	Groupe contrôle (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 [0,507 ; 0,800] ; p < 0,0001		0,28 [0,162 ; 0,495] ; p < 0,0001		0,76 [0,592 ; 0,981]	
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	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]
2ème analyse intermé- diaire						
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.

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 tolérance a été évaluée chez 487 patientes (sur les 494 incluses), ayant reçu au moins une dose de traitement. 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 3 : Résumé des événements indésirables signalés dans l'étude RUBY, deuxième analyse intermédiaire (22/09/2023)

Evènements 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 ont notamment été (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 %).

Evénements 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).

Evénements 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 %), les vomissements (2,1 %) et la faiblesse musculaire (2,1 %). Les EIG les plus fréquemment rapportés (≥ 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 %).

Evénements 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 (≥ 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 %).

Evénements 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 placebo + chimiothérapie. Les EI d'origine immunologique les plus fréquemment rapportés (≥ 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 % des patientes du groupe dostarlimab + chimiothérapie et du groupe placebo + chimiothérapie ; 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 patientes avec un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent (N=241), les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) étaient : éruption cutanée (23,2 %), éruption cutanée maculopapuleuse (14,5 %), hypothyroïdie (14,5%), fièvre (12,9%) alanine aminotransférase augmentée (12,9 %), aspartate aminotransférase augmentée (12,0 %), et sécheresse cutanée (10,0 %). JEMPERLI (dostarlimab) a été arrêté définitivement chez 12 patientes (5,0 %) en raison d'effets indésirables ; la plupart d'origine immunologique. Les effets indésirables étaient graves chez 5,8 % des patientes. L'effet indésirable grave le plus fréquent (>1 %) était la fièvre (2,9 %). L'effet indésirable d'origine immunologique le plus fréquent (>10 %) était l'hypothyroïdie (12,0 %). L'effet indésirable d'origine immunologique le plus fréquent (>1 %) entraînant l'arrêt du traitement était l'éruption maculo-papuleuse (1,2 %).

PGR

Le résumé des risques importants du PGR (v 3.2 du 8 octobre 2023) de JEMPERLI (dostarlimab) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Effets indésirables d'origine immunologique (tels que pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, endocrinopathies, effets indésirables cutanés d'origine immunologique, néphrite, et autres effets indésirables d'origine immunologique)
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Tolérance à long terme

PBRER

Depuis la dernière évaluation, le laboratoire a fourni les informations relatives au dernier PBRER couvrant la période du 21/10/2023 au 20/04/2024.

Sur la période de ce PBRER, il n'y a eu aucun retrait de commercialisation pour des raisons liées à la tolérance, et deux nouveaux signaux ont été identifiés (syndrome de Guillain Barré et sarcoïdose), dont les évaluations sont en cours par le laboratoire.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Il est à noter qu'entre le 27 septembre 2023 et le 28 octobre 2024, 1 129 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre ont été incluses dans l'accès précoce de JEMPERLI (dostarlimab) 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 ». Les patientes exposées avaient un âge médian de 71,1 ans [min 23,9 ans – max 95,0 ans] et étaient sous chimiothérapie à base de platine. Dans 66,5 % des cas, le cancer était pMMR/MSS et dans 22,5 % des cas il était dMMR/MSI-H (dans 11 % des cas restants, le statut MMR était non connu).

La durée d'exposition au traitement était de 5,5 mois en médiane et allait jusqu'à 16,8 mois. A noter que cette durée supérieure à la durée de l'accès précoce s'explique par la présence de patientes traitées préalablement au cours d'un accès compassionnel ou dans une autre situation.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ 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 1ère ligne chez les patientes dMMR (étude académique DOMENICA²³).

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 a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude comparative en double aveugle (RUBY) conduite chez 494 patientes atteintes de cancer de l'endomètre au stade avancé (stade III ou IV) nouvellement diagnostiqué ou récidivant, lors de la première analyse intermédiaire qui a constitué l'analyse finale de la SSP et d'une deuxième analyse intermédiaire sur la SG, en termes de :

²³ ETUDES GINECO - Étude DOMENICA. Disponible en ligne : <https://arcagy.org/etudes-gineco/2609>

- 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 de 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 de 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 : 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 de 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 quantitativement plus important chez les patientes avec un statut dMMR que chez celles avec un statut pMMR.

Au total, la demande actuelle repose sur les résultats exploratoires d'un sous-groupe de l'étude RUBY qui concerne les patientes avec une tumeur au statut pMMR et dont les tests d'interaction citées ci-dessus suggèrent un effet moindre du traitement par dostarlimab sur un critère intermédiaire (survie sans progression) et sans effet sur la survie globale.

Par ailleurs :

- pour la population générale de l'étude, la proportion d'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 % versus 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 %).
- les données de qualité de vie de nature exploratoire dont aucune conclusion formelle ne peut être tirée.

La Commission regrette que l'étude RUBY, qui a inclus environ 76 % de patientes pMMR/MSS, n'ait pas comporté dans son protocole une analyse préspecifiée avec gestion du risque d'erreur chez ces patientes, au même titre que ce qui a été réalisé pour les patientes dMMR/MSI-H (environ 24 %). Ce design ne permet donc pas d'évaluer de manière robuste la quantité d'effet du dostarlimab en association à la chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel dans la sous-population majoritaire des patientes pMMR/ MSS.

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 données robustes permettant de comparer, tant en termes d'efficacité que de tolérance, JEMPERLI (dostarlimab) à l'association IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib), à IMFINZI (durvalumab) ainsi qu'à KEYTRUDA (pembrolizumab).

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) DUO-E (durvalumab ± olaparib) et KEYNOTE-868 (pembrolizumab), la stratégie thérapeutique du traitement du cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, chez les patientes qui sont candidates à un traitement systémique reposait sur une chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine.

La spécialité IMFINZI (durvalumab) en monothérapie constitue une alternative thérapeutique dans la sous-population des patientes ayant un statut tumoral dMMR/MSI-H, tandis que l'association IMFINZI (durvalumab) + LYNPARZA (olaparib) constitue une alternative dans la population des patientes ayant un statut tumoral pMMR/MSS. Il est à noter que le pembrolizumab s'est récemment vu octroyer une AMM dans le même périmètre d'indication, indépendamment du statut MMR susmentionné.

Ainsi, dans l'indication susmentionnée :

- **Statut tumoral dMMR/MSI-H** : 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.
- **Statut tumoral pMMR/MSS ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu** : 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 une option de traitement.

Au demeurant, il n'existe pas de données robustes permettant de comparer, tant en termes d'efficacité que de tolérance, JEMPERLI (dostarlimab) à l'association IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib), à IMFINZI (durvalumab) ainsi qu'à KEYTRUDA (pembrolizumab).

Par conséquent, le choix du traitement en première ligne prendra en compte le niveau de preuve de chaque molécule, son profil de tolérance, et les caractéristiques des patientes.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (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 certaines n'ont pas encore été évaluées par la CT à la date du présent avis (cf. paragraphe 2.2 : Prise en charge actuelle).
- 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 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 partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire attendu sur la mortalité avec une efficacité établie de JEMPERLI (dostarlimab) en population ITT ; 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 ;
 - d'une absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie ;
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ;
 - d'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

5.4.1 Population dMMR/MSI-H

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] 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] 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.

5.4.2 Population pMMR/MSS ou dont le statut au regard de cette déficience n’est pas connu

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 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 76 % de patientes pMMR/MSS) au travers d’une analyse intermédiaire ;

mais prenant en compte :

- l’absence de gestion du risque d’erreur pour l’analyse de la survie sans progression et de la survie globale pour le sous-groupe de patientes pMMR/MSS, représentant pourtant 76 % des patientes incluses dans l’étude RUBY, rendant ces résultats exploratoires ;
- l’existence d’une interaction quantitative significative sur le statut MMR concernant les critères d’évaluation (SSP et SG) en faveur d’un effet moins important du dostarlimab chez les patientes avec un statut tumoral pMMR que chez celles avec un statut tumoral dMMR ;
- 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 500 mg (dostarlimab) en association avec le carboplatine et le paclitaxel en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par JEMPERLI (dostarlimab) en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) 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 pMMR/MSS ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu.

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 et candidates à un traitement systémique.

Selon GLOBOCAN, le nombre de cas de cancers de l'endomètre est estimé à 9 760 nouveaux cas par an¹⁰. 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 %⁸ (environ 2 440 patientes) et la proportion de patientes qui récidivent est estimée entre 10 et 30 %²⁴ (entre 976 et 2 928 patientes).

Selon avis d'experts, environ 80 % de ces patientes recevront un traitement systémique (entre 2 733 et 4 294 patientes).

La population cible est estimée entre 2 733 et 4 294 patientes.

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

→ Conditionnements

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

²⁴ 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.