
JEMPERLI

Versión EMA feb2023 Exc CR

JEMPERLI

1.- Nombre del Medicamento

JEMPERLI 500 mg/10 ml concentrado para solución para infusión.

2.- composición Cualitativa y Cuantitativa

Un vial de 10 ml de concentrado para solución para infusión contiene 500 mg de dostarlimab. Cada ml de concentrado para solución para infusión contiene 50 mg de dostarlimab.

Dostarlimab es un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) inmunoglobulina G4 (IgG4) frente a la proteína de muerte celular programada-1 (PD-1), producido por tecnología de ADN recombinante en células de mamífero de ovario de hámster chino (CHO).

Excipientes con Efecto Conocido

2 mg de polisorbato 80 en cada unidad de dosis.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3.- Forma Farmacéutica

Concentrado para solución para infusión (concentrado estéril).

Solución transparente ligeramente opalescente, de incolora a amarilla, esencialmente libre de partículas visibles.

El concentrado para solución para infusión tiene un pH de aproximadamente 6,0 y una osmolaridad de aproximadamente 300 mOsm/kg.

4.- Datos Clínicos

4.1.- Indicaciones Terapéuticas

JEMPERLI está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes adultas con cáncer de endometrio (CE) avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída y que son candidatas a terapia sistémica.

JEMPERLI está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con CE con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR)/inestabilidad de microsátélites alta (MSI-H) en recaída o avanzado que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino.

4.2.- Posología y Forma de Administración

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.

La identificación del estado tumoral dMMR/MSI-H se debe determinar mediante una técnica validada como IHC, PCR o NGS* (ver sección 5.1 para más información sobre las técnicas utilizadas en los estudios).

* IHC = inmunohistoquímica; PCR = reacción en cadena de la polimerasa; NGS = secuenciación de nueva generación.

Posología

JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel

Cuando administre JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel, consulte la ficha técnica completa de los productos en combinación (ver también sección 5.1).

La dosis recomendada es de 500 mg de dostarlimab cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas durante 6 ciclos, seguido de 1 000 mg de dostarlimab en monoterapia cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores.

El régimen de dosis en combinación con carboplatino y paclitaxel se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Régimen de dosis con JEMPERLI en combinación con carboplatino y paclitaxel.

	500 mg una vez cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel ^a (1 ciclo = 3 semanas)						1 000 mg una vez cada 6 semanas en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o una duración de hasta 3 años (1 ciclo = 6 semanas)			Continuar con la dosis cada 6 semanas
	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7	Ciclo 8	Ciclo 9	
Semana	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

^a La administración de dostarlimab se debe hacer antes de carboplatino y paclitaxel y en el mismo día.

La administración de dostarlimab se debe continuar de acuerdo al esquema recomendado hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o una duración de hasta 3 años (ver sección 5.1).

JEMPERLI en Monoterapia

La dosis recomendada en monoterapia es de 500 mg de dostarlimab cada 3 semanas durante los primeros 4 ciclos, seguidos de 1 000 mg cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores.

El régimen de dosis en monoterapia se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Régimen de dosis con JEMPERLI en monoterapia

Ciclo	500 mg una vez cada 3 semanas (1 ciclo = 3 semanas)				1 000 mg una vez cada 6 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (1 ciclo = 6 semanas)			Continuar con la dosis cada 6 semanas
	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7	
Semana	1	4	7	10	13	19	25	

3 semanas entre el ciclo 4 y el ciclo 5

La administración de dostarlimab se debe continuar de acuerdo al esquema recomendado hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver sección 5.1).

Modificaciones de Dosis

No se recomienda la reducción de la dosis. Puede ser necesario retrasar o discontinuar el tratamiento en función de la seguridad y tolerabilidad de cada paciente. En la Tabla 3 se presentan las modificaciones de dosis recomendadas para controlar las reacciones adversas.

En la sección 4.4 se incluyen las directrices detalladas para el manejo de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y las reacciones adversas relacionadas con la infusión.

Tabla 3. Modificaciones de dosis recomendadas para JEMPERLI

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario	Grado de gravedad ^a	Modificación de dosis
Colitis	2 o 3	Suspender temporalmente el tratamiento. Reanudar el tratamiento cuando la reacción adversa se recupere a grado 0 o 1.
	4	Suspender el tratamiento definitivamente.
Hepatitis	Grado 2 con AST ^b o ALT ^c > 3 y hasta 5 × LSN ^d o bilirrubina total > 1,5 y hasta 3 × LSN	Suspender temporalmente el tratamiento. Reanudar el tratamiento cuando la reacción adversa se recupere a grado 0 o 1.
	Grado ≥ 3 con AST o ALT > 5 × LSN o bilirrubina total > 3 × LSN	Suspender el tratamiento definitivamente (ver excepción a continuación ^e).
Diabetes mellitus Tipo 1 (DMT1)	3 o 4 (hiperglucemia)	Suspender temporalmente el tratamiento. Reanudar el tratamiento con un control apropiado, en pacientes clínicamente y metabólicamente estables.
Hipofisitis o insuficiencia suprarrenal	2, 3 o 4	Suspender temporalmente el tratamiento. Reanudar el tratamiento cuando la reacción adversa se recupere a grado 0 o 1. Suspender definitivamente el tratamiento si ocurre o empeora mientras se esté con un tratamiento hormonal adecuado.
Hipotiroidismo o hipertiroidismo	3 o 4	Suspender temporalmente el tratamiento. Reanudar el tratamiento cuando la reacción adversa se recupere a grado 0 o 1.
	2	Suspender temporalmente el tratamiento. Reanudar el tratamiento cuando la reacción adversa se recupere a grado 0 o 1. Si ocurre a grado 2, suspender el tratamiento definitivamente.
Neumonitis	3 o 4	Suspender el tratamiento definitivamente.
	2	Suspender temporalmente el tratamiento. Reanudar el tratamiento cuando las reacciones adversas se recuperen a grado 0 o 1.
Nefritis	3 o 4	Suspender el tratamiento definitivamente.
	2	Suspender temporalmente el tratamiento. Reanudar el tratamiento cuando las reacciones adversas se recuperen a grado 0 o 1.
Afecciones dermatológicas exfoliativas (por ejemplo: SSJ ^f , NET ^g , DRESS ^h)	Sospecha	Suspender temporalmente el tratamiento para cualquier grado. Reiniciar el tratamiento si no se confirma y cuando la reacción adversa se recupere a grado 0 o 1.
	Confirmado	Suspender definitivamente el tratamiento.
Miocarditis	2, 3 o 4	Suspender definitivamente el tratamiento.
Toxicidades neurológicas graves (síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, mielitis transversa)	2, 3 o 4	Suspender definitivamente el tratamiento.
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (que incluyen, pero no se limitan a, miositis, sarcoidosis, anemia hemolítica autoinmune, pancreatitis, iridociclitis, uveítis, cetoacidosis diabética, artralgia, rechazo de trasplante de órgano sólido, enfermedad del injerto contra huésped)	3	Suspender temporalmente el tratamiento. Reanudar el tratamiento cuando la reacción adversa se recupere a grado 0 o 1.
Reacciones adversas inmunomediadas recurrentes tras recuperación ≤ grado 1 (excepto para neumonitis, ver arriba)	4	Suspender definitivamente el tratamiento.
Reacciones adversas inmunomediadas recurrentes tras recuperación ≤ grado 1 (excepto para neumonitis, ver arriba)	3 o 4	Suspender definitivamente el tratamiento.

Otras reacciones adversas	Grado de gravedad ^a	Modificación de la dosis
Reacciones relacionadas con la infusión	2	Suspender temporalmente el tratamiento. Si se soluciona en menos de una hora tras la interrupción del tratamiento, se puede reanudar al 50% de la tasa de infusión original, o reanudar cuando los síntomas se solucionen con la premedicación. Si el grado 2 reaparece con la premedicación adecuada, suspender definitivamente el tratamiento.
	3 o 4	Suspender definitivamente el tratamiento.

a Toxicidad clasificada según los Criterios de Terminología Comunes para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (CTCAE) versión 5.0.
b AST = aspartato aminotransferasa
c ALT = alanina aminotransferasa
d LSN = límite superior de normalidad
e En el caso de pacientes con metástasis hepática que comienzan el tratamiento con un incremento de AST o ALT de grado 2, si la AST o la ALT aumentan \geq 50 % en relación con los términos basales y dura al menos 1 semana, entonces se debe suspender el tratamiento
f SSI = síndrome de Stevens-Johnson
g NET = necrólisis epidérmica tóxica
h DRESS = por sus siglas en inglés, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Tarjeta de Información para el Paciente

Todos los prescriptores de JEMPERLI deben informar a las pacientes sobre la Tarjeta de Información para el Paciente, e indicarles qué deben hacer si experimentan algún síntoma asociado con las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. El médico proporcionará la Tarjeta de Información para el Paciente a cada paciente.

Poblaciones Especiales

Pacientes de Edad Avanzada

No se recomienda un ajuste de las dosis en pacientes de 65 años o mayores.

Existen datos clínicos limitados con dostarlimab en pacientes de 75 años o mayores (ver sección 5.1).

Insuficiencia Renal

No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal sometidos a diálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia Hepática

No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de JEMPERLI en niñas y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de Administración

JEMPERLI es para uso por infusión intravenosa únicamente. JEMPERLI se debe administrar por infusión intravenosa utilizando una bomba de infusión intravenosa durante 30 minutos. JEMPERLI no se debe administrar como inyección intravenosa o bolus.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3.- Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4.- Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones Adversas Relacionadas con el Sistema Inmunitario

En pacientes tratados con anticuerpos que bloquean la vía de la proteína de muerte celular programada-1/ligando de la proteína de muerte celular programada-1 (PD-1/PD-L1), incluyendo dostarlimab, pueden producirse reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, que pueden ser graves o mortales. Aunque las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario suelen producirse durante el tratamiento con anticuerpos que bloquean PD-1/PD-L1, los síntomas también pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario pueden producirse en cualquier órgano o tejido y pueden afectar a más de un sistema simultáneamente. Las reacciones adversas importantes relacionadas con el sistema inmunitario que se enumeran en esta sección no incluyen todas las posibles reacciones adversas graves y potencialmente mortales relacionadas con el sistema inmunitario.

La identificación y el manejo temprano de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos que bloquean PD-1/PD-L1. Se debe monitorizar a las pacientes para detectar síntomas y signos de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Las analíticas hematológicas y clínicas, incluyendo hepáticas, renales y de función tiroidea, se deben evaluar al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo. En caso de sospecha de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, se debe asegurar una evaluación adecuada de las mismas, incluyendo una consulta especializada.

El tratamiento con dostarlimab se debe suspender temporal o definitivamente en función de la gravedad de la reacción adversa y se deben administrar corticosteroides (de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) u otro tratamiento apropiado (ver a continuación y en la sección 4.2). Tras la mejora a grado \leq 1, se debe iniciar la reducción progresiva de los corticosteroides y continuar el tratamiento durante al menos 1 mes. De acuerdo con los datos limitados de estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Para las endocrinopatías se debe establecer una terapia hormonal sustitutiva, según sea necesario.

El tratamiento con dostarlimab se debe suspender definitivamente por cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario recurrente de grado 3 y por cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario de grado 4, excepto por endocrinopatías controladas con terapia hormonal sustitutiva y a menos que se especifique lo contrario en la Tabla 3.

Neumonitis Relacionada con el sistema INMUNITARIO

Se ha notificado neumonitis en pacientes que recibieron dostarlimab (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a las pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. En caso de sospecha de neumonitis, se debe confirmar con

pruebas de imagen radiológicas y descartar otras causas. Se debe controlar a las pacientes con modificaciones del tratamiento con dostarlimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Colitis Relacionada con el Sistema Inmunitario

Dostarlimab puede causar colitis relacionada con el sistema inmunitario (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a las pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y controlarlas con modificaciones de tratamiento con dostarlimab, agentes antidiarreicos y corticosteroides (ver sección 4.2).

Hepatitis Relacionada con el Sistema Inmunitario

Dostarlimab puede causar hepatitis relacionada con el sistema inmunitario (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a las pacientes para detectar cambios en la función hepática periódicamente según está indicado, de acuerdo a la evaluación clínica y controlarlas con modificaciones del tratamiento con dostarlimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Endocrinopatías Relacionadas con el Sistema Inmunitario

Se han notificado endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis, hipofisitis, diabetes mellitus tipo 1, cetoadicidosis diabética e insuficiencia suprarrenal, en pacientes que recibieron dostarlimab (ver sección 4.8).

Hipotiroidismo e Hipertiroidismo

Pacientes que recibieron dostarlimab experimentaron hipotiroidismo e hipertiroidismo (incluida la tiroiditis) relacionados con el sistema inmunitario, además el hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Se debe monitorizar a las pacientes en cuanto a función tiroidea anormal antes y periódicamente durante el tratamiento y de acuerdo a la evolución clínica. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo (incluida la tiroiditis) relacionados con el sistema inmunitario se deben controlar como se recomienda en la sección 4.2.

Insuficiencia Suprarrenal

Pacientes que recibían dostarlimab desarrollaron insuficiencia suprarrenal relacionada con el sistema inmunitario. Se debe monitorizar a las pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de insuficiencia suprarrenal. Para insuficiencia suprarrenal sintomática, las pacientes se deben tratar como se recomienda en la sección 4.2.

Nefritis Relacionada con el Sistema Inmunitario

Dostarlimab puede causar nefritis relacionada con el sistema inmunitario (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a las pacientes para detectar cambios en la función renal y controlarlas con modificaciones del tratamiento de dostarlimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Erupción Relacionada con el Sistema Inmunitario

Se han notificado casos de erupción relacionada con el sistema inmunitario, incluyendo penfigoide, en pacientes que recibieron dostarlimab (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a las pacientes para detectar signos y síntomas de erupción. La afección dermatológica exfoliativa debe tratarse como se recomienda en la sección 4.2. Se han notificado casos del síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratadas con inhibidores de PD-1.

Se debe tener precaución al considerar el uso de dostarlimab en una paciente que haya experimentado previamente una reacción adversa cutánea grave o potencialmente mortal durante el tratamiento previo con otros agentes oncológicos inmunostimuladores.

Artralgia Relacionada con el Sistema Inmunitario

Se han notificado casos de artralgia relacionada con el sistema inmunitario en pacientes que recibieron dostarlimab (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a las pacientes para detectar signos y síntomas de artralgia. Se debe confirmar la sospecha de artralgia relacionada con el sistema inmunitario y descartar otras causas. Se debe controlar a las pacientes con modificaciones del tratamiento de dostarlimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Otras reacciones Adversas Relacionadas con el Sistema Inmunitario

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de dostarlimab, pueden producirse otras posibles reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, incluyendo reacciones potencialmente graves [e.g. miositis, miocarditis, encefalitis, neuropatía desmielinizante (incluido el síndrome de Guillain-Barré), sarcoidosis]. Entre las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario clínicamente significativas que se han notificado en menos del 1% de las pacientes tratadas con dostarlimab en monoterapia en estudios clínicos, figuran encefalitis, anemia hemolítica autoinmune, pancreatitis, iridociclitis y uveítis. Se debe monitorizar a las pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y manejarlas tal y como se describe en la sección 4.2. Se han notificado casos de rechazo de trasplantes de órganos sólidos durante la fase de poscomercialización en pacientes tratadas con inhibidores de PD-1. El tratamiento con dostarlimab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplantes de órganos sólidos. En estas pacientes se debe considerar el beneficio del tratamiento con dostarlimab frente al riesgo de un posible rechazo de órganos.

En pacientes receptoras de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico pueden ocurrir complicaciones mortales y otras complicaciones graves antes o después de ser tratadas con un anticuerpo frente a PD-1/PD-L1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad hiperaguda de injerto contra huésped (EICH), EICH aguda, EICH crónica, enfermedad venooclusiva hepática después de acondicionamiento de intensidad reducida y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada). Estas complicaciones pueden ocurrir a pesar de la terapia entre el bloqueo de PD-1/PD-L1 y el TPH alogénico. Se debe monitorizar de cerca a las pacientes para detectar cualquier evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir de inmediato. Se debe considerar el beneficio frente al riesgo del tratamiento con un anticuerpo frente a PD-1/PD-L1 previamente o después de un TPH alogénico.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Dostarlimab puede causar reacciones relacionadas con la infusión que pueden ser graves (ver sección 4.8). En caso de reacciones adversas relacionadas con la infusión graves (grado 3) o que pongan en peligro la vida (grado 4), se debe detener la infusión y suspender definitivamente el tratamiento (ver sección 4.2).

Pacientes Excluidos de los Estudios Clínicos

Se excluyeron del estudio GARNET las pacientes con los siguientes criterios: estado funcional (EF) basal *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) \geq 2; metástasis no controlada en el sistema nervioso central o meningitis carcinomatosa; otras neoplasias malignas en los últimos 2 años; inmunodeficiencia o haber recibido terapia inmunosupresora en los 7 días previos; infección activa por VIH, hepatitis B o hepatitis C; enfermedad autoinmune activa que hubiera requerido tratamiento sistémico en los últimos 2 años, excluyendo el tratamiento sustitutivo; historia de enfermedad pulmonar intersticial; o recibir una vacuna viva englos 14 días previos.

Se excluyeron del estudio RUBY las pacientes con los siguientes criterios: aquellas con presencia de una neoplasia maligna concomitante, o una neoplasia maligna invasiva no endometrial previa y que han estado libres de enfermedad durante $<$ 3 años o que recibieron algún tratamiento activo para esa neoplasia maligna en los últimos 3 años; con metástasis no controlada en el sistema nervioso central o meningitis carcinomatosa, o ambas; con historial conocido de VIH o hepatitis B o hepatitis C activas; con inmunodeficiencia o tratamiento con terapia inmunosupresora en los 7 días previos; consideradas de alto riesgo médico debido a un trastorno médico grave no controlado, enfermedad sistémica no maligna, o infección activa que requiera terapia sistémica; o que recibieron una vacuna viva en los

30 días previos a la primera dosis de tratamiento del estudio, durante el tratamiento del estudio, y hasta 180 días después de recibir la última dosis de tratamiento del estudio.

Después de una cuidadosa consideración del potencial aumento del riesgo, dostarlimab se puede utilizar en estas pacientes con un manejo médico adecuado.

Contenido en Polisorbato 80

Este medicamento contiene polisorbato 80 (ver sección 2), que puede causar reacciones alérgicas.

Contenido en Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 500 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio". Este medicamento puede ser diluido en una solución para infusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). Esto se debe tener en cuenta para los pacientes con una dieta controlada en sodio (ver sección 6.6).

4.5.- Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales (mAb) como dostarlimab no son sustratos del citocromo P450 o transportadores de principios activos. Dostarlimab no es una citoquina y es poco probable que sea un modulador de citoquinas. Además, no se espera que haya interacción farmacocinética (FC) de dostarlimab con principios activos de molécula pequeña. No existe evidencia de una interacción mediada por el aclaramiento no específico de la degradación del lisosoma para anticuerpos.

4.6.- Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Mujeres en Edad Fértil/Anticoncepción

Existe un riesgo asociado con la administración de dostarlimab a mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con dostarlimab y hasta 4 meses después de la última dosis de dostarlimab.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de dostarlimab en mujeres embarazadas. En base a su mecanismo de acción, dostarlimab podría causar efectos farmacológicos perjudiciales para el feto cuando se administra durante el embarazo.

No se han realizado estudios de reproducción y de desarrollo en animales con dostarlimab; sin embargo, la inhibición de la vía PD-1/PD-L1 puede aumentar el riesgo de rechazo del feto en desarrollo mediado por el sistema inmunitario provocando muerte fetal (ver sección 5.3). Se sabe que las inmunoglobulinas humanas (IgG4) atraviesan la barrera placentaria, y por lo tanto, al ser una IgG4, dostarlimab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo.

JEMPERLI no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo efectivo.

Lactancia

Se desconoce si dostarlimab/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

JEMPERLI no se debe utilizar durante la lactancia y se debe evitar la lactancia hasta al menos 4 meses después de la última dosis de dostarlimab.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con dostarlimab (ver sección 5.3).

4.7.- Efectos Sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

La influencia de JEMPERLI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8.- Reacciones Adversas

Resumen del perfil de SEGURIDAD

Dostarlimab se asocia más frecuentemente a reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. La mayoría de éstas, incluyendo las reacciones graves, se resolvieron después de iniciar el tratamiento médico adecuado o de suspender definitivamente el tratamiento con dostarlimab (ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" más abajo).

Dostarlimab en Monoterapia

La seguridad de dostarlimab se evaluó en 605 pacientes con CE u otros tumores sólidos avanzados que recibieron dostarlimab en monoterapia en el estudio GARNET, incluidas 153 pacientes con CE con dMMR/MSI-H avanzado o en recaída. Las pacientes recibieron dosis de 500 mg cada 3 semanas durante 4 ciclos y a continuación una dosis de 1 000 mg cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores.

En los pacientes con tumores sólidos avanzados o en recaída (N = 605), las reacciones adversas más frecuentes (> 10 %) fueron anemia (28,6 %), diarrea (26,0 %), náuseas (25,8 %), vómitos (19,0 %), artralgia (17,0 %), prurito (14,2 %), erupción (13,2 %), pirexia (12,4 %), aspartato aminotransferasa elevada (11,2 %) e hipotiroidismo (11,2 %). En 38 pacientes (6,3 %) se suspendió definitivamente el tratamiento con JEMPERLI debido a reacciones adversas, la mayoría fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Las reacciones adversas fueron graves en el 11,2 % de las pacientes; las reacciones adversas más graves fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (ver sección 4.4).

El perfil de seguridad de las pacientes con CE con dMMR/MSI-H en el estudio GARNET (N=153) fue similar al de la población total en monoterapia mostrado en la Tabla 4.

Dostarlimab en Combinación con Carboplatino y Paclitaxel

La seguridad de dostarlimab se evaluó en 241 pacientes con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída que recibieron dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel en el estudio RUBY. Las pacientes recibieron dosis de 500 mg de dostarlimab cada 3 semanas durante 6 ciclos y a continuación una dosis de 1 000 mg cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores.

En pacientes con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída (N = 241), las reacciones adversas más frecuentes (≥ 10 %) fueron erupción (23,2 %), erupción maculopapular (14,5 %), hipotiroidismo (14,5 %), pirexia (12,9 %), alanina aminotransferasa elevada (12,9 %), aspartato aminotransferasa elevada (12,0 %) y piel seca (10,0 %). En 12 pacientes (5,0 %) se suspendió definitivamente el tratamiento con JEMPERLI debido a reacciones adversas; la mayoría fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Las reacciones adversas fueron graves en el 5,8 % de las pacientes. La reacción adversa grave más frecuente (>1 %) fue pirexia (2,9 %). La reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario más frecuente (>10 %) fue hipotiroidismo (12,0 %), siendo la erupción maculopapular (1,2 %) la reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario que más frecuentemente (>1 %) llevó a la discontinuación del tratamiento (ver sección 4.4).

Tabla de Reacciones Adversas

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de dostarlimab en monoterapia o en combinación con quimioterapia están enumeradas en la Tabla 4 según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas en la columna de dostarlimab en monoterapia se basa en la frecuencia de las reacciones adversas por todas las causas identificadas en 605 pacientes con tumores sólidos avanzados o en recaída del estudio GARNET expuestos a dostarlimab en monoterapia con una mediana de duración del tratamiento de 24 semanas (rango de 1 semana a 229 semanas). A menos que se indique lo contrario, la frecuencia de las reacciones adversas enumeradas en la columna de dostarlimab en combinación con quimioterapia se basa en la frecuencia de las reacciones adversas por todas las causas identificadas en 241 pacientes con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída del estudio RUBY expuestas a dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel con una mediana de duración del tratamiento de 43 semanas (rango de 3 a 193 semanas). Para obtener información adicional sobre la seguridad cuando se administra dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel, consulte la ficha técnica respectiva de los productos en combinación.

Las reacciones adversas que se sabe que se producen (conocidas) con dostarlimab en monoterapia, o carboplatino y paclitaxel administrados en monoterapia, pueden ocurrir durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación, incluso aunque estas reacciones no fueran notificadas en los estudios clínicos con dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Reacciones adversas en pacientes tratados con dostarlimab

	Dostarlimab en monoterapia	Dostarlimab en combinación con quimioterapia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Anemia ^a	
Trastornos endocrinos		
Muy frecuentes	Hipotiroidismo ^b	Hipotiroidismo ^e
Frecuentes	Hipertiroidismo*, insuficiencia suprarrenal*	Hipertiroidismo
Poco frecuentes	Tiroiditis ^c , hipofisitis ^d	Tiroiditis, insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Poco frecuentes	Diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética	Diabetes mellitus tipo 1
Trastornos del sistema nervioso		
Poco frecuentes	Encefalitis, miastenia grave	Síndrome miasténico ^f , síndrome de Guillain-Barré ^g
Trastornos oculares		
Poco frecuentes	Uveítis ^h	Uveítis
Trastornos cardíacos		
Poco frecuentes		Miocarditis ^h
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Frecuentes	Neumonitis ⁱ	Neumonitis
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Diarrea, náuseas, vómitos	
Frecuentes	Colitis ^j , pancreatitis ^k , gastritis	Colitis ^l , pancreatitis
Poco frecuentes	Esofagitis	Gastritis inmunomediada ^l , vasculitis gastrointestinal ^l
Trastornos hepato biliares		
Frecuentes	Hepatitis ^m	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	Erupción ⁿ , prurito	Erupción ^o , piel seca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes	Artralgia ^p	
Frecuentes	Mialgia	
Poco frecuentes	Artritis inmunomediada, polimialgia reumática, miostitis inmunomediada	Artritis inmunomediada, miostitis ^q
Trastornos renales y urinarios		
Poco frecuentes	Nefritis ^r	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes	Pirexia	Pirexia
Frecuentes	Escalofríos	
Poco frecuentes		Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ^s
Exploraciones complementarias		
Muy frecuentes	Transaminasas elevadas ^q	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Frecuentes	Reacciones relacionadas con la infusión ^r	

^fIncluye eventos identificados en otros ensayos clínicos en pacientes con tumores sólidos que recibieron dostarlimab en combinación con varios tipos de terapias anticancerosas.

* Ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas."

^a Incluye anemia y anemia hemolítica autoinmune

^b Incluye hipotiroidismo e hipotiroidismo autoinmune

^c Incluye tiroiditis y tiroiditis autoinmune

^d Incluye hipofisitis e hipofisitis linfocítica

^e Incluye hipotiroidismo e hipotiroidismo inmunomediado

^f Incluye síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante

^g Incluye uveítis e iridociclitis

^h Incluye miocarditis y miocarditis inmunomediada

ⁱ Incluye neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y enfermedad pulmonar inmunomediada

^j Incluye colitis, enterocolitis y enterocolitis inmunomediada

^k Incluye pancreatitis y pancreatitis aguda

^l Incluye colitis y enteritis

^m Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune y citolisis hepática

ⁿ Incluye erupción, erupción maculopapular, eritema, erupción macular, erupción pruriginosa, erupción eritematosa,

erupción papular, eritema multiforme, toxicidad cutánea, erupción medicamentosa, erupción cutánea tóxica,

erupción exfoliativa y penfigoide

^o Incluye erupción y erupción maculopapular

^p Incluye nefritis y nefritis tubulointersticial

q Incluye transaminasas elevadas, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada e hipertransaminasemia
r Incluye reacciones relacionadas con la infusión e hipersensibilidad.

Descripción de reacciones Adversas Seleccionadas

Las reacciones adversas seleccionadas que se describen a continuación se basan en la información de seguridad de dostarlimab en una base de datos de seguridad de monoterapia combinada de 605 pacientes del estudio GARNET, en pacientes con CE u otros tumores sólidos avanzados. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario se definieron como acontecimientos de grado 2 y superior; las frecuencias que se indican a continuación excluyen los acontecimientos de grado 1. Las directrices para el manejo de estas reacciones adversas se describen en la sección 4.2.

Reacciones Adversas Relacionadas con el Sistema Inmunitario (ver sección 4.4)

Neumonitis Relacionada con el Sistema Inmunitario

Se produjo neumonitis relacionada con el sistema inmunitario en 14 (2,3 %) pacientes, incluidas neumonitis de grado 2 (1,3 %), grado 3 (0,8 %) y grado 4 (0,2 %). La neumonitis condujo a la suspensión definitiva de dostarlimab en 8 (1,3 %) de las pacientes.

Para las 11 (78,6 %) pacientes que padecieron neumonitis se necesitaron corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg al día o equivalente). La neumonitis se resolvió en 11 (78,6%) pacientes.

Colitis Relacionada con el Sistema Inmunitario

Se produjo colitis en 8 (1,3 %) pacientes, incluida colitis de grado 2 (0,7 %) y grado 3 (0,7 %). La colitis no condujo a la suspensión definitiva de dostarlimab en ninguna de las pacientes.

Para 5 pacientes (62,5 %) se necesitaron corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg al día o equivalente). La colitis se resolvió en 5 (62,5 %) de las pacientes que experimentaron colitis.

Hepatitis Relacionada con el Sistema Inmunitario

Se produjo hepatitis en 3 (0,5 %) pacientes, todas ellas fueron de grado 3. Se necesitaron corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg al día o equivalente) en 2 (66,7 %) pacientes. La hepatitis condujo a la suspensión definitiva de dostarlimab en 1 (0,2 %) paciente y se resolvió en 2 de las 3 pacientes.

Endocrinopatías Medias por el Sistema Inmunitario

Se produjo hipotiroidismo en 46 (7,6 %) pacientes, todos de grado 2. El hipotiroidismo no condujo en ningún caso a la suspensión definitiva de dostarlimab y se resolvió en 17 (37,0 %) de las pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en 14 (2,3 %) pacientes, incluido de grado 2 (2,1 %) y grado 3 (0,2 %). El hipertiroidismo no condujo a la suspensión definitiva de dostarlimab y se resolvió en 10 (71,4 %) de las pacientes.

Se produjo tiroiditis en 3 (0,5 %) pacientes; todos de grado 2. Ninguno de los dos casos de tiroiditis se resolvió; no hubo suspensiones definitivas de dostarlimab debido a la tiroiditis.

Se produjo insuficiencia suprarrenal en 7 (1,2 %) pacientes, incluido de grado 2 (0,5 %) y grado 3 (0,7 %). La insuficiencia suprarrenal condujo a la suspensión definitiva de dostarlimab en 1 (0,2 %) paciente y se resolvió en 4 (57,1 %) pacientes.

Nefritis Medida por el Sistema Inmunitario

Se produjo nefritis, incluida nefritis tubulointersticial, en 3 (0,5 %) pacientes; todas fueron de grado 2. Se necesitaron corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg al día o equivalente) en 2 (66,7 %) pacientes que padecían nefritis. La nefritis condujo a la suspensión definitiva de dostarlimab en 1 (0,2 %) paciente y se resolvió en las 3 pacientes.

Erupción Relacionada con el Sistema Inmunitario

Se produjo erupción relacionada con el sistema inmunitario (erupción, erupción maculopapular, erupción macular, erupción pruriginosa, penfigoide, erupción medicamentosa, toxicidad cutánea, erupción cutánea tóxica) en 31 (5,1 %) pacientes, incluida de grado 3 en 9 (1,5 %) pacientes que recibieron dostarlimab. La mediana de tiempo hasta la aparición de la erupción fue de 57 días (rango de 2 días a 1 485 días). Se necesitaron corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg al día o equivalente) en 9 (29,0 %) pacientes que presentaron erupción. La erupción provocó la suspensión definitiva de dostarlimab en 1 (0,2 %) paciente y se resolvió en 24 (77,4 %) pacientes.

Artralgia Relacionada con el Sistema Inmunitario

Se produjo artralgia relacionada con el sistema inmunitario en 34 (5,6 %) pacientes. Se notificó artralgia de grado 3 relacionada con el sistema inmunitario en 5 (0,8 %) pacientes que recibieron dostarlimab. La mediana de tiempo hasta la aparición de la artralgia fue de 94,5 días (rango de 1 día a 840 días). Se necesitaron corticosteroides sistémicos (prednisona \geq 40 mg al día o equivalente) en 3 (8,8 %) pacientes que experimentaron artralgia. La artralgia provocó la suspensión definitiva de dostarlimab en 1 (0,2 %) paciente y se resolvió en 19 (55,9 %) de las pacientes que experimentaron artralgia.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión, incluyendo hipersensibilidad, en 6 (1,0 %) pacientes, incluidas reacciones relacionadas con la infusión de grado 2 (0,3 %) y grado 3 (0,2 %). Todas las pacientes se recuperaron de la reacción relacionada con la infusión.

Efectos de la Clase de Inhibidores de los Puntos de Control Inmunitario

Se han notificado casos de las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con otros inhibidores de los puntos de control inmunitario que también podrían ocurrir durante el tratamiento con dostarlimab: enfermedad celíaca, insuficiencia pancreática exocrina.

Inmunogenicidad

En el estudio GARNET, se evaluaron anticuerpos antifármacos (AAF) en 315 pacientes que recibieron dostarlimab y la incidencia de AAF derivados del tratamiento con dostarlimab fue de 2,5%. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en un 1,3 % de las pacientes. La administración conjunta con carboplatino y paclitaxel no afectó a la inmunogenicidad de dostarlimab. En el estudio RUBY, de las 225 pacientes que fueron tratadas con dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel y evaluables por la presencia de AAF no hubo incidencia de AAF derivados del tratamiento con dostarlimab ni de anticuerpos neutralizantes derivados del tratamiento.

En las pacientes que desarrollaron AAF, no hubo evidencia de alteración en la eficacia o seguridad de dostarlimab.

Pacientes de Edad Avanzada

De los 605 pacientes tratados con dostarlimab en monoterapia, el 51,6 % tenía menos de 65 años, el 36,9 % tenía entre 65 y menos de 75 años y el 11,5 % tenía 75 años o más. De las 241 pacientes tratadas con dostarlimab en combinación con carboplatino-paclitaxel, el 52,3 % tenía menos de 65 años, el 36,5 % tenía entre 65 y menos de 75 años y el 11,2 % tenía 75 años o más. En general, no se notificaron diferencias respecto a la información de seguridad de las pacientes de edad avanzada (\geq 65 años) y las más jóvenes (< 65 años).

Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación Noti-FACEDRA.

Sobredosis

Si se sospecha de sobredosis, se debe monitorizar al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones o efectos adversos, y se debe instaurar tratamiento sintomático adecuado.

5.- Propiedades Farmacológicas

5.1.- Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales y anticuerpos conjugados con fármacos, código ATC: L01FF07

Mecanismo de Acción

Dostarlimab es un mAb humanizado del isotipo IgG4 que se une a receptores PD-1 y bloquea las interacciones de unión con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. La inhibición de la respuesta inmune mediada por la vía de PD-1 provoca la reactivación de la función de células T como proliferación, producción de citoquinas y actividad citotóxica. Dostarlimab potencia las respuestas de células T, incluyendo respuestas inmunitarias antitumorales, mediante el bloqueo de la unión de PD-1 a PD-L1 y PD-L2. En modelos tumorales de ratones singénicos, el bloqueo de la actividad de PD-1 resultó en una disminución del crecimiento tumoral.

Eficacia clínica y seguridad

RUBY: ESTUDIO Controlado Aleatorizado de Dostarlimab en Combinación con Carboplatino y Paclitaxel para el Tratamiento de Pacientes Adultas con CE Avanzado de Nuevo Diagnóstico o en Recaída.

La eficacia y seguridad de dostarlimab en combinación con carboplatino-paclitaxel fueron investigadas en un estudio en fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en pacientes con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída.

Las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) para recibir dostarlimab 500 mg más carboplatino área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) 5 mg/ml/min y paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas durante 6 ciclos seguidos de 1 000 mg de dostarlimab cada 6 semanas (n = 245) o placebo más carboplatino AUC 5 mg/ml/min y paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas durante 6 ciclos seguidos de placebo cada 6 semanas (n = 249). La aleatorización se estratificó según el estado de MMR/MSI, la radioterapia pélvica externa previa y el estado de la enfermedad (en recaída, estadio III o estadio IV de nuevo diagnóstico). El tratamiento continuó durante un máximo de 3 años o hasta toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad o decisión del investigador. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 6 semanas hasta la semana 25, cada 9 semanas hasta la semana 52 y cada 12 semanas posteriormente. Tras una mediana de seguimiento de 37 meses, 27 de las 245 pacientes aleatorizadas a dostarlimab más carboplatino-paclitaxel han recibido el tratamiento durante > 3 años (fecha de corte 22 de septiembre de 2023).

Los criterios principales de elegibilidad para el estudio fueron enfermedad en estadio III o estadio IV de nuevo diagnóstico de acuerdo a la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), incluyendo la enfermedad en estadio IIIA a IIIC1 con presencia de enfermedad evaluable o medible según RECIST v.1.1, pacientes en estadio IIIC1 con carcinosarcoma, carcinoma de células claras, serosa o mixta (que contenga \geq 10 % de carcinosarcoma, carcinoma de células claras o serosa) independientemente de la presencia de enfermedad evaluable o medible por imágenes, enfermedad en estadio IIIC2 o estadio IV independientemente de la presencia de enfermedad evaluable o medible. El estudio también incluyó a pacientes con CE en primera recaída con un bajo potencial de curación mediante radioterapia o cirugía solas o en combinación, incluyendo pacientes que tuvieron primera recaída de la enfermedad y que no habían recibido tratamiento anticanceroso sistémico o que habían recibido tratamiento anticanceroso sistémico previo neoadyuvante/adyuvante y presentaron una recaída o enfermedad progresiva \geq 6 meses después de finalizar el tratamiento (primera recaída). No se permitió radioterapia previa dentro de los 21 días anteriores al tratamiento del estudio, excluyendo la radioterapia paliativa que se permitió hasta 1 semana antes del tratamiento del estudio.

Las variables primarias de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador según RECIST v.1.1 en pacientes con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída con dMMR/MSI-H y en todas las pacientes (población total) con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída, y la supervivencia global (SG) en todas las pacientes (población total) con CE avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída.

En el estudio RUBY se evaluó la eficacia en un total de 494 pacientes con CE. Los datos demográficos y las características basales fueron: mediana de edad de 65 años (38 % de 65 a 74 años y 13 % de edad igual o superior a 75 años); 77 % de raza blanca, 12 % de raza negra, 3 % de raza asiática, EF ECOG 0 (63 %) o 1 (37 %); estadio III de nuevo diagnóstico 19 %, estadio IV de nuevo diagnóstico 34 %, CE en recaída 48 %; carcinoma endometriode 55 %, carcinoma mixto 4 %, carcinosarcoma 9 %, carcinoma de células claras 3 %, carcinoma seroso 21 %, otros 8 % y cirugía previa 91 %, radioterapia previa (28 %), terapia anticancerosa previa (20 %).

La identificación del estado tumoral dMMR/MSI-H se determinó prospectivamente en base a determinación local (IHC, PCR o NGS) o central (IHC) cuando no se disponía de resultado local.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 5 y en las Figuras 1 y 2. La SLP se presenta en el análisis primario con una mediana de seguimiento de 25 meses. Los resultados de SG se basan en el segundo análisis intermedio con una mediana de seguimiento de 37 meses. Dostarlimab en combinación con carboplatino-paclitaxel demostró mejoras estadísticamente significativas en la SLP por investigador (en dMMR/MSI-H y en la población total) y en SG (población total) frente a placebo más carboplatino-paclitaxel.

Tabla 5: Resultados de eficacia en RUBY para pacientes con CE en la población total y con dMMR/MSI-H

Variable	Población total		Población dMMR/MSI-H	
	Dostarlimab + carboplatino-paclitaxel (N=245)	Placebo + carboplatino-paclitaxel (N=249)	Dostarlimab + carboplatino-paclitaxel (N=53)	Placebo + carboplatino-paclitaxel (N=65)
Supervivencia libre de progresión (SLP)^a				
Mediana en meses (IC del 95 %) ^b	11,8 (9,6; 17,1)	7,9 (7,6; 9,5)	No alcanzada (11,8; NR)	7,7 (5,6; 9,7)
Número (%) de pacientes con acontecimiento	135 (55,1)	177 (71,1)	19 (35,8)	47 (72,3)
Hazard Ratio (IC del 95 %) ^c	0,64 (0,51; 0,80)		0,28 (0,16; 0,50)	
Valor de p ^d	<0,0001		<0,0001	
Supervivencia global (SG)^{e,f}				
Mediana en meses (IC del 95 %) ^b	44,6 (32,6; NR)	28,2 (22,1; 35,6)	No alcanzada (NR; NR)	31,4 (20,3; NR)
Número (%) de pacientes con acontecimiento	109 (44,5)	144 (57,8)	12 (22,6)	35 (53,8)
Hazard Ratio (IC del 95 %) ^c	0,69 (0,54; 0,89)		0,32 (0,17; 0,63)	
Valor de p ^d	0,0020		NA ^g	
Tasa de respuesta objetiva (TRO)^h				
TRO, n (%) (IC del 95 %)	149 (70,3) (63,6; 76,3)	142 (64,8) (58,1; 71,2)	38 (77,6) (63,4; 88,2)	40 (69,0) (55,5; 80,5)

Variable	Población total		Población dMMR/MSI-H	
	Dostarlimab + carboplatino-paclitaxel (N=245)	Placebo + carboplatino-paclitaxel (N=249)	Dostarlimab + carboplatino-paclitaxel (N=53)	Placebo + carboplatino-paclitaxel (N=65)
Duración de la respuesta (DR)^{b,1}				
Mediana en meses (IC del 95 %)	10,6 (8,2; 17,6)	6,2 (4,4; 6,7)	No alcanzada (10,1; NR)	5,4 (3,9; 8,1)
<p>IC: intervalo de confianza; NA= no aplicable; NR (por sus siglas en inglés)= no alcanzada</p> <p>a Mediana de seguimiento de 25 meses (fecha de corte 28 septiembre 2022).</p> <p>b Por el método de Brookmeyer y Crowley.</p> <p>c Basado en el modelo estratificado de regresión de Cox.</p> <p>d Valor de p unilateral basado en la prueba log-rank estratificada.</p> <p>e La SG es una variable primaria sólo para la población total.</p> <p>f Mediana de seguimiento de 37 meses (fecha de corte 22 septiembre 2023).</p> <p>g No estadísticamente significativo, ya que no se realizaron pruebas de hipótesis para la supervivencia global en la población dMMR/MSI-H.</p> <p>h Evaluado por el investigador de acuerdo con RECIST v1.1.</p> <p>i Para pacientes con una respuesta parcial o completa.</p>				

Se realizaron análisis exploratorios preespecificados de SLP y SG en pacientes con CE con sistema de reparación de apareamientos erróneos competente (pMMR)/estabilidad de microsatélites (MSS) (n = 376). El Hazard Ratio de la SLP fue de 0,76 (IC del 95%: 0,59; 0,98) con una mediana de SLP de 9,9 meses para dostarlimab en combinación con carboplatino-paclitaxel (n = 192) frente a 7,9 meses para placebo más carboplatino-paclitaxel (n = 184) (fecha de corte 28 de septiembre de 2022). El Hazard Ratio de la SG fue de 0,79 (IC del 95%: 0,60; 1,04) con una mediana de SG de 34 meses para dostarlimab en combinación con carboplatino-paclitaxel frente a 27 meses para placebo más carboplatino-paclitaxel (fecha de corte 22 de septiembre de 2023).

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por investigador en todas las pacientes (población total) con CE (estudio RUBY)

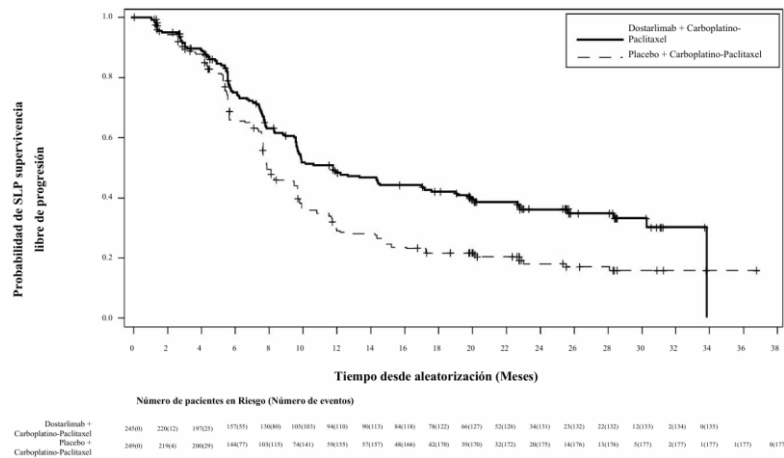
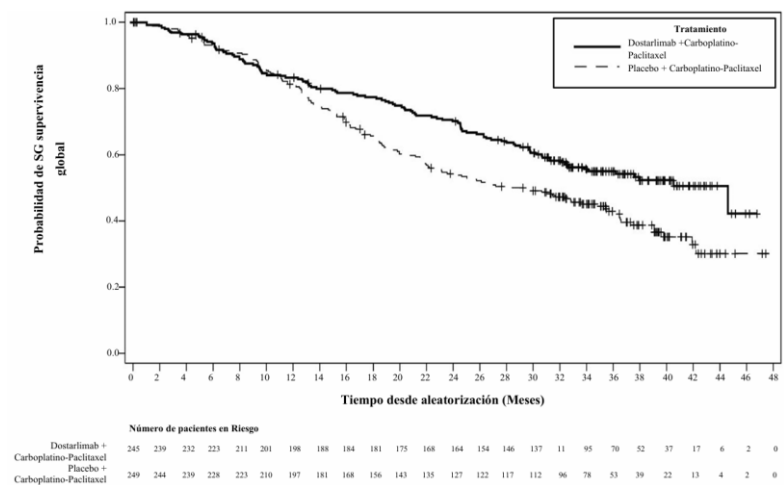


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en todas las pacientes (población total) con CE (estudio RUBY)



GARNET: Pacientes Adultos con CE dMMR/MSI-H en Recaída o Avanzado que han Progresado Durante o Después de un Tratamiento Basado en Platino.

La eficacia y seguridad de dostarlimab en monoterapia fueron investigadas en el estudio GARNET, un estudio multicéntrico, no controlado, de cohortes paralelas múltiples, abierto. En el estudio GARNET se incluyeron cohortes de expansión en pacientes con tumores sólidos avanzados o en recaída con opciones de tratamiento disponibles limitadas. La cohorte A1 incluye a pacientes con CE con dMMR/MSI-H que han progresado durante o después de un tratamiento basado en platino.

Los pacientes recibieron 500 mg de dostarlimab cada 3 semanas durante 4 ciclos seguidos de 1 000 mg de dostarlimab cada 6 semanas. El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o hasta progresión de la enfermedad una duración de hasta dos años.

Las variables principales de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR) evaluadas mediante revisión central independiente enmascarada de radiólogos (BICR, por sus siglas en inglés) usando los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) v 1.1. La población de eficacia fue definida como pacientes que tenían enfermedad medible mediante BICR al inicio del estudio y tenían un seguimiento de al menos 24 semanas o tuvieron menos de 24 semanas de seguimiento y se suspendió el tratamiento debido a acontecimientos adversos o progresión de la enfermedad.

La eficacia del estudio GARNET se evaluó en un total de 143 pacientes con CE con dMMR/MSI-H. En estas 143 pacientes, las características basales fueron: mediana de edad de 65 años (52 % de edad igual o superior a 65 años); 77 % de raza blanca; 3,5 % de raza asiática, 2,8 % de raza negra; y EF ECOG 0 (39 %) o 1 (61 %). En el momento del diagnóstico, 21 % de las pacientes con dMMR/MSI-H presentaban en estadio IV de acuerdo a la FIGO. Al inicio del estudio (el estadio FIGO más reciente), 67 % de las pacientes presentaban estadio IV según FIGO. La mediana del número de líneas de tratamiento previas fue uno: 63 % de las pacientes habían recibido una línea de tratamiento previa, 37 % dos o más líneas de tratamiento previas. Cuarenta y nueve pacientes (34 %) recibieron tratamiento solo en el contexto neoadyuvante o adyuvante antes de participar en el estudio.

La identificación del estado tumoral dMMR/MSI-H se determinó prospectivamente en base a pruebas de determinación locales. Se utilizaron técnicas de diagnóstico locales (IHC, PCR o NGS) disponibles en cada centro para la detección de la expresión dMMR/MSI-H en muestras tumorales. La mayoría de los centros utilizaron IHC, ya que era la técnica disponible más común.

La Tabla 6 incluye los datos de eficacia para las 143 pacientes. La mediana de duración del tratamiento en semanas fue de 34 (rango de 2 a 220). Veinticuatro por ciento de las pacientes que recibieron cualquier cantidad de dostarlimab, recibieron tratamiento >102 semanas (2 años).

Tabla 6: Resultados de eficacia del estudio GARNET para pacientes con CE con dMMR/MSI-H

Variable	Resultados (N=143) ^a
Tasa de respuesta objetiva (TRO)	
TRO n (%) (IC 95 %)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Tasa de respuesta completa, n (%)	23 (16,1)
Tasa de respuesta parcial, n (%)	42 (29,4)
Duración de la respuesta (DR)^b	
Mediana en meses	No alcanzada
Pacientes con duración ≥ 12 meses, n (%)	52 (80,0)
Pacientes con duración ≥ 24 meses, n (%)	29 (44,6)
Tasa de control de la enfermedad (DCR)^c	
DCR n (%) (IC 95 %)	86 (60,1) (51,6; 68,2)
<p>IC: intervalo de confianza</p> <p>a Datos de eficacia con una mediana de seguimiento de 27,6 meses (fecha de corte de los datos 01 Nov 2021)</p> <p>b Para las pacientes con respuesta parcial o completa.</p> <p>c Incluye pacientes con respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable de al menos 12 semanas.</p>	

Eficacia y Estado de PD-L1

Se observó actividad clínica independientemente de la puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) de PD-L1 del tumor, determinada mediante IHC. La relación entre el estado de PD-L1 y la eficacia se analizó post-hoc en las pacientes con muestras de tejido disponibles (N = 81) de la población de eficacia de la cohorte A1 del estudio GARNET, utilizando una fecha de corte de datos del 1 de marzo de 2020. Entre 23 pacientes con CPS de PD-L1 < 1 %, la TRO fue de 30,4 % (7/23; IC del 95%: 13,2; 52,9) y entre 58 pacientes con CPS de PD-L1 ≥ 1 %, la TRO fue del 55,2 % (32/58; IC del 95%: 41,5; 68,3).

Pacientes de Edad Avanzada

De las 108 pacientes que fueron tratadas con dostarlimab en la población de eficacia del estudio GARNET, el 50,0% tenían más de 65 años.

Se observaron resultados consistentes en las pacientes de edad avanzada, donde la TRO por BICR (IC del 95 %) fue del 42,6 % (29,2 %, 56,8 %) en pacientes ≥65 años.

Población Pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con dostarlimab en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de todas las patologías incluidas en la categoría de neoplasias malignas, excepto tejido hematopoyético y linfóide (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2.- Propiedades Farmacocinéticas

Se ha evaluado la farmacocinética (FC) de dostarlimab en monoterapia y cuando se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Dostarlimab en monoterapia o en combinación con carboplatino y paclitaxel se caracterizó utilizando un análisis farmacocinético (FC) poblacional de 869 pacientes con varios tumores sólidos, incluidas 546 pacientes con CE. En monoterapia, cuando se dosifica a la dosis terapéutica recomendada (500 mg administrados por vía intravenosa cada 3 semanas para 4 dosis, seguido de 1 000 mg cada 6 semanas), o en combinación con carboplatino y paclitaxel a la dosis terapéutica recomendada (500 mg administrados por vía intravenosa cada 3 semanas durante 6 dosis, seguidos de 1 000 mg cada 6 semanas), dostarlimab muestra una acumulación aproximadamente de dos veces (C_{min}), de acuerdo a la semivida terminal (t_{1/2}). La exposición de dostarlimab en monoterapia y/o en combinación con carboplatino y paclitaxel fue similar.

Absorción

Dostarlimab se administra por vía intravenosa y por lo tanto las estimaciones de absorción no son aplicables.

Distribución

El volumen de distribución medio de dostarlimab en el estado estacionario es aproximadamente de 5,8 l (CV % del 14,9%).

Biotransformación

Dostarlimab es un mAb IgG4 terapéutico que se cree que se cataboliza en péptidos pequeños, aminoácidos, y pequeños carbohidratos por la lisosoma a través de endocitosis en fase fluida o mediada por receptor. Los productos de degradación se eliminan por excreción renal o se devuelven a la reserva de nutrientes sin efectos biológicos.

Eliminación

El aclaramiento medio es de 0,007 l/h (CV% del 30,2 %) en el estado estacionario. La t_{1/2} en el estado estacionario es de 23,2 días (CV% del 20,8 %).

Se estimó que el aclaramiento de dostarlimab era un 7,8 % inferior cuando se administraba dostarlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel. No se observó ninguna repercusión significativa en la exposición a dostarlimab.

Linealidad/No Linealidad

La exposición (tanto la concentración máxima [C_{máx}] como el área bajo la curva concentración-tiempo, [AUC_{0-tau}] y [AUC_{0-inf}]) fue aproximadamente proporcional a la dosis.

Relación Farmacocinética/Farmacodinámica

En base a las relaciones de exposición de eficacia y seguridad, no existen diferencias clínicamente significativas en la eficacia y seguridad al duplicar la exposición a dostarlimab. La ocupación total del receptor medida por el ensayo funcional de unión directa a PD-1 y producción de interleuquina 2 (IL- 2) se mantuvo durante el intervalo de dosis en el régimen de dosificación terapéutico recomendado.

Poblaciones Especiales

Un análisis FC poblacional de los datos de pacientes indica que no hay efectos clínicamente importantes de edad (rango: de 24 a 86 años), género o raza, etnia, o tipo de tumor sobre el aclaramiento de dostarlimab.

Insuficiencia Renal

Se evaluó la insuficiencia renal en base al aclaramiento de creatinina estimado [CLCR ml/min] (normal: CLCR ≥ 90 ml/min; n = 305; leve: CLCR = 60-89 ml/min; n = 397; moderada: CLCR = 30-59 ml/min; n = 164; grave: CLCR = 15-29 ml/min; n = 3 y ERT: CLCR < 15 ml/min; n = 1). Se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre el aclaramiento de dostarlimab mediante análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada en comparación con pacientes con función renal normal. No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de dostarlimab entre pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y pacientes con función renal normal. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

Se evaluó la insuficiencia hepática según se define utilizando los criterios de disfunción hepática del Instituto Nacional de Cáncer de EE.UU. por bilirrubina total y AST (Normal: bilirrubina total (BT) y AST=límite superior de normalidad (LSN), n=772; leve: BT>LSN a 1,5 LSN o AST>LSN, n=92; y moderada: BT>1,5-3 LSN, cualquier AST, n=5). El efecto de la insuficiencia hepática sobre el aclaramiento de dostarlimab se evaluó mediante análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con insuficiencia hepática leve en comparación con pacientes con función hepática normal. No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de dostarlimab entre pacientes con insuficiencia hepática leve y función hepática normal. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3.- Datos Preclínicos Sobre Seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas de hasta 3 meses de duración en el mono cynomolgus. No se han realizado estudios para evaluar la potencial carcinogenicidad o genotoxicidad de dostarlimab. No se han realizado estudios de toxicidad de reproducción y desarrollo en animales con dostarlimab. Se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1 en modelos murinos de embarazo altera la tolerancia al feto y conduce a un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial de que la administración de dostarlimab durante el embarazo pueda causar daño fetal, incluido un aumento de las tasas de aborto o muerte fetal.

No se observaron efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos en monos en los estudios de toxicología de dosis repetidas de 1 mes y 3 meses; sin embargo, estos resultados pueden no ser representativos en absoluto del potencial riesgo clínico debido a la inmadurez del sistema reproductivo de los animales utilizados en los estudios. Por tanto, se desconoce la toxicidad para la fertilidad.

6.- datos Farmacéuticos

6.1.- Lista de Excipientes

Citrato trisódico dihidrato (E331)
Ácido cítrico monohidrato (E330)
Hidrocloreuro de L-arginina Cloruro sódico
Polisorbato 80 (E433)
Agua para preparaciones inyectables

6.2.- Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3.- Periodo de Validez

Vial Sin Abrir

3 años.

Después de la Dilución

Úselo inmediatamente después de la dilución.

6.4.- Precauciones Especiales de Conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar en el embalaje original hasta el momento de la preparación para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5.- Naturaleza y Contenido del Envase

Vial de vidrio transparente de borosilicato tipo I de 10 ml, con un tapón de elastómero de clorobutilo gris laminado con fluoropolímero, sellado con una tapa desprendible de aluminio que contiene 500 mg de dostarlimab.

Cada estuche contiene un vial.

6.6.- Precauciones Especiales de Eliminación y Otras Manipulaciones

Preparación/Dilución

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar partículas y cambio de color antes de su administración. JEMPERLI es una solución ligeramente opalescente de incolora a amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.

JEMPERLI es compatible con una bolsa para administración intravenosa hecha de cloruro de polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés) con o sin di(2-etilhexilo) ftalato (DEHP, por sus siglas en inglés), etileno vinil acetato, polietileno (PE), polipropileno (PP) o mezcla de poliolefinas (PP+PE) y una jeringa hecha de PP.

Para la dosis de 500 mg, extraer 10 ml de JEMPERLI del vial y transferirlos a una bolsa para administración intravenosa que contenga una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o una solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %). La concentración final de la solución diluida debe estar entre 2 mg/ml y 10 mg/ml. El volumen total de la solución para infusión no debe exceder los 250 ml. Esto puede requerir la extracción de un volumen del diluyente de la bolsa para administración intravenosa antes de añadir el volumen de JEMPERLI a la bolsa intravenosa.

- Por ejemplo, si se prepara una dosis de 500 mg en una bolsa intravenosa de diluyente de 250 ml, para alcanzar una concentración de 2 mg/ml se necesitaría extraer 10 ml de diluyente de la bolsa para administración intravenosa de 250 ml. Después se extraerían 10 ml de JEMPERLI del vial y se transferirían a la bolsa para administración intravenosa.

Para la dosis de 1 000 mg, extraer 10 ml de JEMPERLI de cada uno de los dos viales (extraer un total de 20 ml) y transferirlos a una bolsa para administración intravenosa que contenga una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o una solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %). La concentración final de la solución diluida debe estar entre 4 mg/ml y 10 mg/ml. El volumen total de la solución para infusión no debe exceder los 250 ml. Esto puede requerir la extracción de un volumen del diluyente de la bolsa para administración intravenosa antes de añadir el volumen de JEMPERLI a la bolsa intravenosa.

- Por ejemplo, si se prepara una dosis de 1 000 mg en una bolsa intravenosa de diluyente de 250 ml, para alcanzar una concentración de 4 mg/ml se necesitaría extraer 20 ml de diluyente de la bolsa para administración intravenosa de 250 ml. Después se extraerían 10 ml de JEMPERLI de cada uno de los dos viales, un total de 20 ml, y se transferirían a la bolsa para administración intravenosa.

Mezclar la solución diluida mediante inversión suave. No agitar la bolsa para infusión. Desechar cualquier parte no utilizada que quede en el vial.

Almacenamiento

Conservar en el envase original hasta el momento de su preparación para protegerlo de la luz.

Administración

JEMPERLI se debe administrar por infusión intravenosa utilizando una bomba de infusión intravenosa durante 30 minutos por un profesional sanitario. Los tubos deben estar hechos de PVC, silicona curada con platino o PP; los conectores de PVC o policarbonato y las agujas de acero inoxidable. Durante la administración de JEMPERLI se deben usar filtros en línea de polietersulfona (PES) de 0,2 o 0,22 micras.

JEMPERLI no se debe administrar como inyección intravenosa o bolus.

No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de infusión.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7.- Titular de la Autorización de Comercialización

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited 12 Riverwalk

Citywest Business Campus Dublín 24

Irlanda

8.- Número(s) de Autorización de Comercialización

EU/1/21/1538/001

9.- Fecha de la Primera Autorización/Renovación de la Autorización

Fecha de la primera autorización: 21/abril/2021 Fecha de la última renovación: 15/febrero/2023

10.- Fecha de la Revisión del Texto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.