
JEMPERLI

Versión GDSv7 - IPIv06

JEMPERLI

Dostarlimab

Composición Cualitativa y Cuantitativa

Cada ml de concentrado para solución para infusión contiene 50 mg de dostarlimab.

Un vial de 10 ml de concentrado para solución para infusión contiene 500 mg de dostarlimab (50 mg/ml).

Solución transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarilla, en un vial de dosis única.

Información Clínica

Indicaciones

Cáncer de Endometrio

JEMPERLI está indicado en combinación con quimioterapia con contenido de platino para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio (CE) primario avanzado o recurrente.

JEMPERLI está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio (CE) deficiente en la reparación de los errores de emparejamiento (dMMR, mismatch repair deficient)/con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H, microsatellite instability-high) recurrente o avanzado que ha progresado durante o después de un tratamiento previo con un régimen con contenido de platino en cualquier contexto.

Posología y Administración

Forma Farmacéutica

Concentrado para solución para infusión.

Posología

JEMPERLI en Combinación con Quimioterapia

Cuando *JEMPERLI* se administre en combinación con quimioterapia, consultar en la Información de prescripción completa los productos para combinación (ver también Estudios clínicos).

La dosis recomendada como tratamiento combinado es de 500 mg de dostarlimab administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas durante 6 ciclos y luego una dosis de 1000 mg cada 6 semanas durante todos los ciclos posteriores.

En la tabla 1 se presenta el régimen posológico en combinación con quimioterapia.

Tabla 1. Régimen posológico de JEMPERLI en combinación con quimioterapia

500 mg una vez cada 3 semanas en combinación con quimioterapia ^a (1 ciclo = 3 semanas)							1000 mg una vez cada 6 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (1 ciclo = 6 semanas)			
Ciclo	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7	Ciclo 8	Ciclo 9	Continuar la administración cada 6 semanas
Semana	1	4	7	10	13	16	19	25	31	
							3 semanas entre el ciclo 6 y el ciclo 7			

^a Administrar dostarlimab el mismo día antes de la quimioterapia.

La administración de *JEMPERLI* debe continuar según la dosis y el esquema recomendados hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

JEMPERLI como Monoterapia

La dosis recomendada como monoterapia es de 500 mg de *JEMPERLI* administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas durante 4 ciclos y luego una dosis de 1000 mg cada 6 semanas durante todos los ciclos posteriores.

En la tabla 2 se presenta el régimen posológico como monoterapia.

Tabla 2. Régimen posológico de JEMPERLI como monoterapia

500 mg una vez cada 3 semanas (1 ciclo = 3 semanas)					1000 mg una vez cada 6 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (1 ciclo = 6 semanas)			
Ciclo	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7	Continuar la administración cada 6 semanas
Semana	1	4	7	10	13	19	25	
					3 semanas entre el ciclo 4 y el ciclo 5			

La administración de *JEMPERLI* debe continuar según la dosis y el esquema recomendados hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la Dosis

No se recomienda reducir la dosis. Puede ser necesario retrasar o discontinuar la administración según la seguridad y tolerabilidad individuales. En la tabla 3 se indican las modificaciones recomendadas para el tratamiento de las reacciones adversas.

Las pautas detalladas para el tratamiento de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y con la infusión se describen en *Advertencias y precauciones*.

Tabla 3. Modificaciones de la dosis recomendadas para JEMPERLI

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario	Grado de gravedad ^a	Modificación de la dosis
Colitis	2 o 3	Suspender dosis. Reiniciar la administración cuando la toxicidad se recupere a grado 0 o 1.
	4	Descontinuar de forma definitiva.
Hepatitis	Grado 2 (AST ^b o ALT ^c >3 y hasta 5 × ULN ^d o bilirrubina total >1.5 y hasta 3 × ULN)	Suspender dosis. Reiniciar la administración cuando la toxicidad se recupere a grado 0 o 1.
	Grado ≥3 (AST o ALT >5 × ULN o bilirrubina total >3 × ULN)	Descontinuar de forma definitiva (ver excepción a continuación). ^e
Diabetes mellitus tipo 1 (T1DM)	3 o 4 (hiperglucemia)	Suspender dosis. Reiniciar la administración con un control apropiado en pacientes clínicos y metabólicamente estables.
Hipofisitis o insuficiencia suprarrenal	2, 3 o 4	Suspender dosis. Reiniciar la administración cuando la toxicidad se recupere a grado 0 o 1. Descontinuar de forma definitiva el tratamiento si recurre o empeora mientras se esté con un tratamiento hormonal adecuado.
Hipotiroidismo o hipertiroidismo	3 o 4	Suspender dosis. Reiniciar la administración cuando la toxicidad se recupere a grado 0 o 1.
Neumonitis	2	Suspender dosis. Reiniciar la administración cuando la toxicidad se recupere a grado 0 o 1. Si recurre a grado 2, discontinuar de forma definitiva.
	3 o 4	Descontinuar de forma definitiva.
Nefritis	2	Suspender dosis. Reiniciar la administración cuando la toxicidad se recupere a grado 0 o 1.
	3 o 4	Descontinuar de forma definitiva.
Afecciones dermatológicas exfoliativas (por ejemplo, SJS, NET, DRESS)	Sospecha	Suspender dosis en cualquier grado. Reiniciar la administración si no se confirma y cuando la toxicidad se recupere a grado 0 o 1.
	Confirmado	Descontinuar de forma definitiva.
Miocarditis	2, 3 o 4	Descontinuar de forma definitiva.
Toxicidades neurológicas graves (síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain Barré, encefalitis, mielitis transversa)	2, 3 o 4	Descontinuar de forma definitiva.
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario que afectan a un órgano principal	3	Suspender dosis. Reiniciar la administración cuando la toxicidad se recupere a grado 0 o 1.
	4	Descontinuar de forma definitiva.
Recurrencia de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario tras la recuperación a ≤ grado 1 (excepto neumonitis, ver arriba)	3 o 4	Descontinuar de forma definitiva.
Otras reacciones adversas	Grado de gravedad^a	Modificación de la dosis
Reacciones relacionadas con la infusión	2	Suspender dosis. Si se soluciona en menos de 1 hora tras la interrupción del tratamiento, se puede reiniciar al 50 % de la velocidad de infusión original, o reiniciar cuando los síntomas desaparezcan con premedicación. Si el grado 2 reaparece con la premedicación adecuada, discontinuar de forma definitiva.
	3 o 4	Descontinuar de forma definitiva.

^a Toxicidad clasificada de acuerdo con los criterios terminológicos comunes de clasificación de acontecimientos adversos (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) del Instituto Nacional del Cáncer, versión 5.0.

^b AST = aspartato aminotransferasa

^c ALT = alanina aminotransferasa

^d ULN = límite superior de la 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 ≥50 % en relación con los términos basales y dura al menos 1 semana, entonces se debe discontinuar el tratamiento.

Forma de Administración

JEMPERLI es únicamente para infusión intravenosa. *JEMPERLI* se debe administrar por infusión intravenosa utilizando una bomba de infusión intravenosa durante 30 minutos.

JEMPERLI no se debe administrar en dosis rápida ni como bolo intravenoso.

Para consultar las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver *Uso y manipulación*.

Población Pediátrica

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

Pacientes de Edad Avanzada

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes de 65 años o mayores. Existen datos clínicos limitados con *JEMPERLI* en pacientes a partir de los 75 años de edad.

Insuficiencia Renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve o moderado. Existen datos limitados en pacientes con deterioro renal grave o con enfermedad renal terminal sometidas a diálisis (ver *Farmacocinética*).

Insuficiencia Hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve. Existen datos limitados en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (ver *Farmacocinética*).

Contraindicaciones

Ninguna

Advertencias y Precauciones

Reacciones Adversas Relacionadas con el Sistema Inmunitario

En pacientes tratadas 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), incluido *JEMPERLI*, 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 discontinuación 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 mortales relacionadas con el sistema inmunitario.

La identificación y el tratamiento tempranos 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 vigilar a las pacientes para detectar síntomas y signos de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Se deben evaluar las pruebas hematológicas y bioquímicas clínicas, incluidas las hepáticas, renales y de función tiroidea, al inicio y de forma periódica durante el tratamiento. En caso de sospecha de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, se debe asegurar su evaluación adecuada, incluida una consulta con un especialista.

Según la gravedad de la reacción adversa, *JEMPERLI* se debe suspender o discontinuar de forma definitiva y se deben administrar corticosteroides (de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) u otro tratamiento apropiado (ver *más abajo* y en *Posología, Modificación de la dosis*). Tras la mejora a grado 0 o 1, se debe iniciar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar el tratamiento durante 1 mes o por más tiempo. De acuerdo con los datos limitados de estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario no pudieron controlarse con el uso de corticosteroides, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Para las endocrinopatías se debe establecer un tratamiento de reemplazo hormonal, según sea necesario.

JEMPERLI se debe discontinuar de forma definitiva por cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario recurrente de grado 3 y por cualquier toxicidad relacionada con el sistema inmunitario de grado 4, excepto en el caso de endocrinopatías controladas con tratamiento de reemplazo hormonal 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 *JEMPERLI* (ver *Reacciones adversas*). Se debe vigilar a las pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. En caso de sospecha de neumonitis, se debe confirmar mediante imágenes radiológicas y descartar otras causas. Se debe tratar a las pacientes con modificaciones del tratamiento con *JEMPERLI* y corticosteroides (ver *Posología*).

Colitis Relacionada con el Sistema Inmunitario

JEMPERLI puede causar colitis relacionada con el sistema inmunitario (ver *Reacciones adversas*). Se debe vigilar a las pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y controlarlas con modificaciones del tratamiento con *JEMPERLI*, agentes antidiarreicos y corticosteroides (ver *Posología*).

Hepatitis Relacionada con el Sistema Inmunitario

JEMPERLI puede causar hepatitis relacionada con el sistema inmunitario. Se debe vigilar a las pacientes para detectar cambios en la función hepática periódicamente según se indique, de acuerdo con la evaluación clínica, y controlarlas con modificaciones del tratamiento con *JEMPERLI* y corticosteroides (ver *Posología*).

Endocrinopatías Relacionadas con el Sistema Inmunitario

Se han notificado endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario, incluido hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis, hipofisitis, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética e insuficiencia suprarrenal, en pacientes que recibieron *JEMPERLI* (ver *Reacciones adversas*).

Hipotiroidismo e Hipertiroidismo

Pacientes que recibieron *JEMPERLI* experimentaron hipotiroidismo e hipertiroidismo (incluida tiroiditis) relacionados con el sistema inmunitario; el hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Antes y periódicamente durante el tratamiento, y según se indique de acuerdo con la evaluación clínica, debe vigilarse a las pacientes para detectar posibles anomalías en las pruebas de la función tiroidea. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo (incluida tiroiditis) relacionados con el sistema inmunitario se deben controlar como se recomienda en *Posología*.

Insuficiencia Suprarrenal

Pacientes que recibieron *JEMPERLI* presentaron insuficiencia suprarrenal relacionada con el sistema inmunitario. Se debe vigilar a las pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de insuficiencia suprarrenal. En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, las pacientes se deben tratar como se recomienda en *Posología*.

Nefritis Relacionada con el Sistema Inmunitario

JEMPERLI puede causar nefritis relacionada con el sistema inmunitario (ver *Reacciones adversas*). Se debe vigilar a las pacientes para detectar cambios en la función renal y controlarlas con modificaciones del tratamiento con *JEMPERLI* y corticosteroides (ver *Posología*).

Erupción Relacionada con el Sistema Inmunitario

Se ha notificado erupción relacionada con el sistema inmunitario en pacientes que recibieron *JEMPERLI*, incluido penfigoide (ver *Reacciones adversas*). Se debe vigilar a las pacientes para detectar signos y síntomas de erupción. En caso de afecciones dermatológicas exfoliativas, las pacientes se deben tratar conforme se recomienda (ver *Posología*). Se han notificado casos de 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 *JEMPERLI* en una paciente que haya experimentado previamente una reacción adversa cutánea grave o potencialmente mortal durante el tratamiento previo con otros agentes oncológicos inmuoestimulantes.

Otras reacciones Adversas Relacionadas con el Sistema Inmunitario

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de *JEMPERLI*, pueden producirse otras posibles reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Entre las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario clínicamente significativas que se han notificado en menos del 1 % de las pacientes tratadas con *JEMPERLI* como

monoterapia en ensayos clínicos, se encuentran la encefalitis, anemia hemolítica autoinmune, uveítis e iridociclitis. Se debe vigilar a las pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y tratarlas tal y como se describe en *Posología*.

Se han notificado casos de rechazo de trasplante de órgano sólido durante la fase posterior a la comercialización 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 alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation) pueden producirse complicaciones mortales y otras complicaciones graves antes o después de someterse a un tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad hiperaguda del injerto contra el huésped (EICH), EICH aguda, EICH crónica, enfermedad venooclusiva hepática tras el acondicionamiento de intensidad reducida y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada). Estas complicaciones pueden producirse a pesar del tratamiento intermedio entre el bloqueo de PD-1/PD-L1 y el HSCT alogénico.

Se debe realizar un estrecho seguimiento a las pacientes para detectar cualquier evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir de inmediato. Se debe considerar el beneficio frente a los riesgos del tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1 antes o después de un HSCT alogénico.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

JEMPERLI puede causar reacciones relacionadas con la infusión que pueden ser graves (ver *Reacciones adversas*). En caso de reacciones relacionadas con la infusión graves (grado 3) o potencialmente mortales (grado 4), se debe detener la infusión y discontinuar *JEMPERLI* de forma definitiva (ver *Posología*).

Interacciones

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

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad con dostarlimab.

Embarazo

No existen datos sobre el uso de *JEMPERLI* en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción en animales con dostarlimab destinados a evaluar su efecto sobre la reproducción y el desarrollo del feto. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, *JEMPERLI* podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los modelos de animales vinculan las vías de señalización de PD-1/PD-L1 con el mantenimiento del embarazo a través de la inducción de la tolerancia inmunitaria materna al tejido fetal. Se sabe que las inmunoglobulinas IgG4 humanas (IgG4) atraviesan la barrera placentaria; por lo tanto, dostarlimab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en gestación. Advertir a las mujeres sobre el riesgo potencial para el feto.

JEMPERLI no se recomienda durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con *JEMPERLI* y durante los 4 meses siguientes a la última dosis.

Lactancia

No hay información sobre la presencia de dostarlimab en la leche humana ni sobre sus efectos en el lactante o en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe recomendar a las mujeres que no amamentan durante el tratamiento con *JEMPERLI* y durante los 4 meses siguientes a la última dosis.

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.

Reacciones Adversas

Datos de Ensayos Clínicos

Se evaluó la seguridad de *JEMPERLI* como monoterapia en 605 pacientes con CE u otros tumores sólidos recurrentes o avanzados en el estudio GARNET. Las pacientes recibieron dosis de 500 mg de *JEMPERLI* cada 3 semanas durante 4 ciclos y luego una dosis de 1000 mg cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores.

Se evaluó la seguridad de *JEMPERLI* en combinación con quimioterapia en 241 pacientes con CE primario avanzado o recurrente en el estudio RUBY. Las pacientes recibieron dosis de 500 mg de *JEMPERLI* cada 3 semanas durante 6 ciclos y luego una dosis de 1000 mg cada 6 semanas para todos los ciclos posteriores.

En la tabla 4 se enumeran las reacciones adversas observadas en pacientes que recibieron *JEMPERLI* como monoterapia en el estudio GARNET y dostarlimab en combinación con quimioterapia en el estudio RUBY. También se incluyen en la tabla 4 otras reacciones adversas identificadas en otros ensayos clínicos en pacientes con tumores sólidos que recibieron dostarlimab en combinación con diversos tipos de tratamientos oncológicos.

Durante el tratamiento con *JEMPERLI* o con los componentes del tratamiento combinado administrados de forma individual pueden producirse reacciones adversas conocidas, aunque no se hayan notificado en estudios clínicos con el tratamiento combinado.

Cuando se administre *JEMPERLI* en combinación, consultar las etiquetas locales de los respectivos componentes del tratamiento combinado antes de iniciar el tratamiento.

Las reacciones adversas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes con tumores sólidos tratadas con dostarlimab

Clasificación por órganos y sistemas	JEMPERLI como monoterapia	JEMPERLI como tratamiento combinado
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Anemia Poco frecuentes Anemia hemolítica autoinmune	
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes Hipotiroidismo ³ Frecuentes Hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal Poco frecuentes Tiroiditis ⁵ , hipofisitis ^d	Muy frecuentes Hipotiroidismo ^b Frecuentes Hipertiroidismo Poco frecuentes Tiroiditis, insuficiencia suprarrenal

Clasificación por órganos y sistemas	JEMPERLI como monoterapia	JEMPERLI como tratamiento combinado
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes Diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética	Poco frecuentes Diabetes mellitus tipo 1
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes Encefalitis, miastenia grave	Poco frecuentes Síndrome miasténico ^o
Trastornos oculares	Poco frecuentes Uveítis ^f	Poco frecuentes Uveítis
Trastornos cardíacos		Poco frecuentes Miocarditis ^o
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes Neumonitis ^h	Frecuentes Neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea, náuseas, vómitos Frecuentes Colitis ⁱ , pancreatitis ^j , gastritis Poco frecuentes Esofagitis	Frecuentes Colitis ^k , pancreatitis Poco frecuentes Gastritis inmunomediada ^o , vasculitis gastrointestinal ^o
Trastornos hepato biliares	Frecuentes Hepatitis ^l	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Erupción ^m , prurito	Muy frecuentes Erupción ⁿ , piel seca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes Mialgia Poco frecuentes Artritis inmunomediada, polimialgia reumática, miositis inmunomediada	Poco frecuentes Artritis inmunomediada, miositis ^o
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes Nefritis ^o	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Pirexia Frecuentes Escalofríos	Muy frecuentes Pirexia Poco frecuentes Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ^o
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes Transaminasa elevada ^q	Muy frecuentes Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes Reacción relacionada con la infusión ^r	
a	Incluye hipotiroidismo e hipotiroidismo autoinmune.	
b	Incluye hipotiroidismo e hipotiroidismo inmunomediado.	
c	Incluye tiroiditis y tiroiditis autoinmune.	
d	Incluye hipofisitis e hipofisitis linfocítica.	
e	Se notificó en el ensayo ciego en curso de dostarlimab en combinación; categoría de frecuencia estimada.	
f	Incluye uveítis e iridociclitis.	
g	Incluye miocarditis (en combinación con quimioterapia) y miocarditis inmunomediada en el ensayo ciego en curso de dostarlimab en combinación; categoría de frecuencia estimada.	
h	Incluye neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y enfermedad pulmonar inmunomediada.	
i	Incluye colitis, enterocolitis y enterocolitis inmunomediada.	
j	Incluye pancreatitis y pancreatitis aguda.	
k	Incluye colitis (en combinación con quimioterapia) y enteritis inmunomediada notificadas en el ensayo en curso de dostarlimab en combinación.	
l	Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune y citolisis hepática.	
m	Incluye erupción, erupción maculopapular, eritema, erupción macular, erupción prurítica, erupción eritematosa, erupción papular, eritema multiforme, toxicidad cutánea, erupción medicamentosa, erupción cutánea tóxica, erupción exfoliativa y penfigoide.	
n	Incluye erupción y erupción maculopapular.	
o	Se notificó en el ensayo en curso de dostarlimab en combinación.	
p	Incluye nefritis y nefritis tubulointersticial.	
q	Incluye alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasa elevada e hipertransaminasemia.	
r	Incluye reacción relacionada con la infusión e hipersensibilidad.	

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Asimismo, la incidencia de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo puede verse afectada por varios factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento en que se obtuvieron las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por ello, la comparación de la incidencia de anticuerpos frente a dostarlimab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o frente a otros productos puede inducir a error.

En el estudio GARNET, se analizaron anticuerpos antifármaco (ADA, anti-drug antibodies) en 384 pacientes que recibieron JEMPERLI como monoterapia y la incidencia de los ADA emergentes durante el tratamiento con dostarlimab fue de 2.1 %. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en el 1.0 % de las pacientes.

La administración conjunta con quimioterapia no repercutió en la inmunogenicidad de JEMPERLI. En el estudio RUBY, de las 225 pacientes tratadas con dostarlimab en combinación con quimioterapia y evaluables para la presencia de ADA, no hubo incidencia de ADA emergentes del tratamiento con JEMPERLI ni de anticuerpos neutralizantes emergentes del tratamiento.

En las pacientes que presentaron ADA, no se observaron alteraciones de la farmacocinética, la eficacia o la seguridad de JEMPERLI.

Sobredosis

Si se sospecha de sobredosis, se debe vigilar a la paciente para detectar signos o síntomas de reacciones o efectos adversos. Asimismo, deben instaurarse inmediatamente las medidas de atención estándar pertinentes.

Características Farmacológicas

Farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco.

Código ATC

L01FF07

Mecanismo de Acción

Dostarlimab es un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) inmunoglobulina G4 (IgG4) frente a la proteína de muerte celular programada-1 (PD-1), derivado de una estirpe celular estable de ovario de hámster chino (CHO).

La unión de los ligandos de PD-1, PD-L1 y PD-L2, al receptor PD-1 hallado en las células T inhibe la proliferación de las células T y la producción de citoquinas. En algunos tumores se produce la sobreexpresión de los ligandos de PD-1 y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunitaria activa de los tumores por parte de las células T. Dostarlimab es un anticuerpo monoclonal humanizado del isotipo IgG4 que se une al receptor de PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, de manera que libera la inhibición mediada por la vía de PD-1 de la respuesta inmune, incluida la respuesta inmune antitumoral. En modelos de tumores en ratones singénicos, el bloqueo de la actividad de PD-1 dio como resultado una disminución del crecimiento tumoral.

Efectos Farmacodinámicos

Con base en 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 IL-2 se mantuvo durante el intervalo de dosis en el régimen posológico terapéutico recomendado.

Farmacocinética

Se evaluó la farmacocinética (FC) de dostarlimab como monoterapia y cuando se administra en combinación con quimioterapia.

La FC de dostarlimab como monoterapia o en combinación con quimioterapia se caracterizó mediante el análisis farmacocinético poblacional de 869 pacientes con diversos tumores sólidos, incluidas 546 pacientes con CE. La FC de dostarlimab es aproximadamente proporcional a la dosis. Cuando se administra a la dosis terapéutica recomendada para monoterapia (500 mg por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 dosis y luego una dosis de 1000 mg cada 6 semanas), o a la dosis terapéutica recomendada para combinación con quimioterapia (500 mg por vía intravenosa cada 3 semanas durante 6 dosis y luego una dosis de 1000 mg cada 6 semanas), dostarlimab muestra una acumulación aproximadamente del doble (C_{min}), de acuerdo con la semivida terminal. La exposición de dostarlimab como monoterapia o en combinación con quimioterapia fue similar.

Absorción

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

Distribución

La media geométrica del volumen de distribución de dostarlimab en estado estacionario es de aproximadamente 5.81 l (CV% de 14.9 %).

Metabolismo

Dostarlimab es un mAb IgG4 terapéutico que se espera que el lisosoma catabolice en pequeños péptidos, aminoácidos y pequeños carbohidratos mediante 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

La media geométrica de aclaramiento es 0.00681 l/h (CV% de 30.2 %) en estado estacionario. La media geométrica de semivida terminal ($t_{1/2}$) en estado estacionario es 23.2 días (CV% de 20.8 %).

Se estimó que el aclaramiento de dostarlimab era un 7.8 % inferior cuando se administraba en combinación con quimioterapia. No se observó ninguna repercusión significativa en la exposición a dostarlimab.

Linealidad/No Linealidad

La exposición (tanto la concentración máxima [C_{max}] como el área bajo la curva concentración-tiempo, [AUC_{0-24h}] y [AUC_{0-inf}]) fue aproximadamente proporcional a la dosis.

Poblaciones de Pacientes 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), sexo o raza, etnia, o tipo de tumor sobre el aclaramiento de dostarlimab. Este modelo FC poblacional también indica que las alteraciones de la función renal (normal a moderada) y de la función hepática (normal a deterioro leve) no afectan a procesos de distribución, metabolismo y eliminación del dostarlimab.

Estudios Clínicos

RUBY: estudio controlado aleatorizado de terapia combinada para el tratamiento del CE primario avanzado o recurrente

Se investigó la eficacia y seguridad de dostarlimab en combinación con carboplatino-paclitaxel en RUBY, un estudio de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en pacientes con CE primario avanzado o recurrente.

Se asignó aleatoriamente a las pacientes (1:1) para recibir dostarlimab 500 mg más carboplatino AUC 5 mg/ml/min y paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas durante 6 ciclos y luego una dosis de dostarlimab 1000 mg 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 y luego una dosis 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 (recurrente, primario estadio III o primario estadio IV).

Los criterios clave de elegibilidad para el estudio fueron enfermedad primaria en estadio III o estadio IV de acuerdo con la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), International Federation of Gynaecology and Obstetrics), incluida la enfermedad en estadio IIIA a IIIC1 con presencia de enfermedad evaluable o medible según RECIST versión 1.1, pacientes en estadio IIIC1 con histología de carcinosarcoma, de células claras, serosa o mixta (con ≥ 10 % de histología de carcinosarcoma, de células claras, serosa o mixta) independientemente de la presencia de enfermedad evaluable o medible en las imágenes, enfermedad en estadio IIIC2 o estadio IV, independientemente de la presencia de enfermedad evaluable o medible. En el estudio también se incluyó a pacientes con primera recidiva de CE con escaso potencial de cura mediante radioterapia o cirugía, ya sea de forma individual o combinada, incluidas pacientes con primera recidiva de la enfermedad y que no habían recibido tratamiento oncológico sistémico o que habían recibido tratamiento oncológico sistémico previo neoadyuvante/adyuvante y presentaron una recidiva o una progresión de la enfermedad ≥ 6 meses después de finalizar el tratamiento (primera recidiva). El tratamiento continuó durante un máximo de 3 años o hasta toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad o decisión del investigador. El tratamiento podía continuar después de 3 años o después de la progresión de la enfermedad si la paciente estaba

clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. 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 a partir de entonces.

Las medidas de eficacia primarias fueron la supervivencia libre de progresión (PFS, progression-free survival), evaluada por el investigador según RECIST versión 1.1 en sujetos con CE dMMR/MSI-H primario avanzado o recurrente y en todas las sujetos (población total) con CE primario avanzado o recurrente, y la supervivencia general (OS, overall survival) en todas las sujetos (población total) con CE primario avanzado o recurrente. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR, objective response rate) y la duración de la respuesta (DOR, duration of response), evaluadas mediante la revisión ciega de radiólogos centrales independientes (BICR, blinded independent central radiologists) y la evaluación del investigador según RECIST versión 1.1, y la PFS2, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización del tratamiento hasta la fecha de evaluación de la progresión con el primer tratamiento oncológico posterior tras el tratamiento del estudio o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera antes.

En el estudio RUBY se evaluó la eficacia en un total de 494 pacientes con CE. Los datos demográficos y las características iniciales de la población total del estudio fueron: mediana de edad de 65 años (51 % de 65 años o mayores); 77 % de raza blanca, 12 % de raza negra, 3 % de origen asiático; y escala de estado funcional del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) 0 (63 %) o 1 (37 %); y primario estadio III (18.6 %); primario estadio IV (33.6 %) y CE recurrente (47.8 %).

La identificación del estado tumoral dMMR/MSI-H se determinó prospectivamente basándose en ensayos locales, como inmunohistoquímica (IHC, immunohistochemistry), reacción en cadena de la polimerasa (RPC) o secuenciación de nueva generación (NGS, next-generation sequencing), o pruebas centrales (IHC) cuando no se disponía de resultados locales.

En la tabla 5 y las figuras 1, 2 y 3 se muestran los resultados de eficacia. Dostarlimab más carboplatino-paclitaxel demostró mejoras estadísticamente significativas en la PFS tanto en la población dMMR/MSI-H como en la población total y en la OS en la población total frente al placebo más carboplatino-paclitaxel.

Tabla 5. Resultados de eficacia en pacientes con CE en el estudio RUBY

Criterio de valoración	Población total ^a		Población dMMR/MSI-H ^a	
	Dostarlimab + carboplatino-paclitaxel (N = 245)	Placebo + carboplatino-paclitaxel (N = 249)	Dostarlimab + carboplatino-paclitaxel (N = 53)	Placebo + carboplatino-paclitaxel (N = 65)
Criterios de valoración primarios				
Supervivencia libre de progresión (PFS)				
Mediana en meses (IC del 95 %) ^b	11.8 (9.6, 17.1)	7.9 (7.6, 9.5)	No se alcanzó	7.7 (5.6, 9.7)
Número (%) de pacientes con acontecimiento	135 (55.1)	177 (71.1)	19 (35.8)	47 (72.3)
Índice de riesgo (IC del 95 %) ^c	0.64 (0.51, 0.80)		0.28 (0.16, 0.50)	
Valor p ^d	<0.0001		<0.0001	
Probabilidad de PFS a los 12 meses (IC del 95 %) ^e	48.2 (41.3, 54.8)	29.0 (23.0, 35.2)	63.5 (48.5, 75.3)	24.4 (13.9, 36.4)
Probabilidad de PFS a los 24 meses (IC del 95 %) ^e	36.1 (29.3, 42.9)	18.1 (13.0, 23.9)	61.4 (46.3, 73.4)	15.7 (7.2, 27.0)
Supervivencia general (OS)^{f,g}				
Mediana en meses (IC del 95 %) ^b	44.6 (32.6, NE)	28.2 (22.1, 35.6)	No se alcanzó	31.4 (20.3, NE)
Número (%) de pacientes con acontecimiento	109 (44.5)	144 (57.8)	12 (22.6)	35 (53.8)
Índice de riesgo (IC del 95 %) ^c	0.69 (0.54, 0.89)		0.32 (0.17, 0.63)	
Valor p ^d	0.0020		NA ^h	
Probabilidad de OS a los 12 meses (IC del 95 %) ^e	83.3 (77.9, 87.4)	80.9 (75.4, 85.3)	86.8 (74.2, 93.5)	79.9 (67.9, 87.8)
Probabilidad de OS a los 24 meses (IC del 95 %) ^e	70.1 (63.8, 75.5)	54.3 (47.8, 60.3)	82.8 (69.5, 90.7)	57.5 (44.4, 68.6)
Criterios de valoración secundarios				
Tasa de respuesta objetiva (ORR)^g				
Número de participantes con enfermedad evaluable al inicio (n)	212	219	49	58
ORR, 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)
Tasa de respuesta completa, n (%)	53 (25.0)	43 (19.6)	15 (30.6)	12 (20.7)
Tasa de respuesta parcial n (%)	96 (45.3)	99 (45.2)	23 (46.9)	28 (48.3)
Duración de la respuesta (DOR)^{h,i}				
Número de personas que respondieron al tratamiento (n)	149	142	38	40
Mediana en meses (IC del 95 %) ^b	10.6 (8.2, 17.6)	6.2 (4.4, 6.7)	No se alcanzó	5.4 (3.9, 8.1)
Pacientes con duración ≥6 meses, n (%)	94 (63.1)	69 (48.6)	28 (73.7)	18 (45.0)
Pacientes con duración ≥12 meses, n (%)	60 (40.3)	29 (20.4)	22 (57.9)	7 (17.5)
PFS2^g				
Mediana en meses (IC del 95 %) ^b	32.3 (24.6, NE)	18.4 (14.9, 22.0)	No se alcanzó	21.6 (13.4, 39.1)
Índice de riesgo (IC del 95 %) ^c	0.66 (0.52, 0.84)		0.33 (0.18, 0.63)	
Probabilidad de PFS2 a los 24 meses (IC del 95 %) ^e	56.8 (50.0, 63.1)	40.8 (34.4, 47.0)	77.6 (63.1, 86.9)	46.8 (33.9, 58.6)

IC = Intervalo de confianza; NA = no procede; NE = no se puede estimar.

^a Datos de eficacia con una mediana de seguimiento de 25 meses (fecha de corte: 28 de septiembre de 2022).

^b Según el método Brookmeyer-Crowley.

^c Basado en el modelo de regresión de Cox estratificado.

^d Valor p unilateral basado en la prueba de log-rank estratificado.

^e Según el método Kaplan-Meier.

^f OS es un criterio de valoración primario solamente para la población total.

^g Mediana de seguimiento de 47 meses (fecha de corte: 22 de septiembre de 2023).

^h Evaluada por el investigador de acuerdo con RECIST versión 1.1.

ⁱ Para pacientes con una respuesta parcial o completa.

Se realizaron análisis exploratorios previamente especificados de la PFS y la OS en pacientes con CE MMRp/MSS (n = 376). El HR de la PFS fue de 0.76 (IC del 95 %: 0.59, 0.98) con una mediana de PFS de 9.9 meses para dostarlimab más 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 HR de la OS fue de 0.79 (IC del 95 %: 0.60, 1.04) con una mediana de OS de 34 meses para dostarlimab más 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)

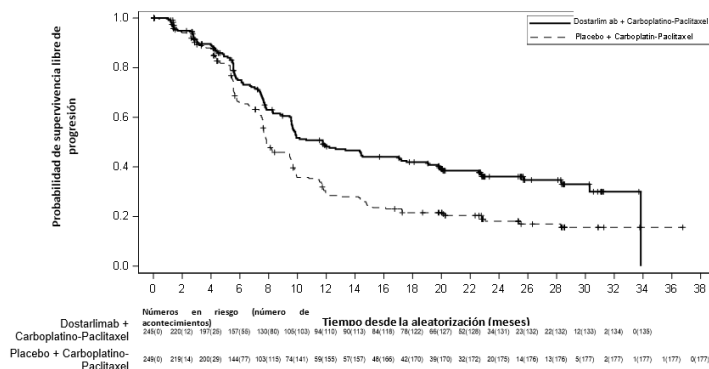


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por investigador en pacientes con CE dMMR/MSI-H (estudio RUBY)

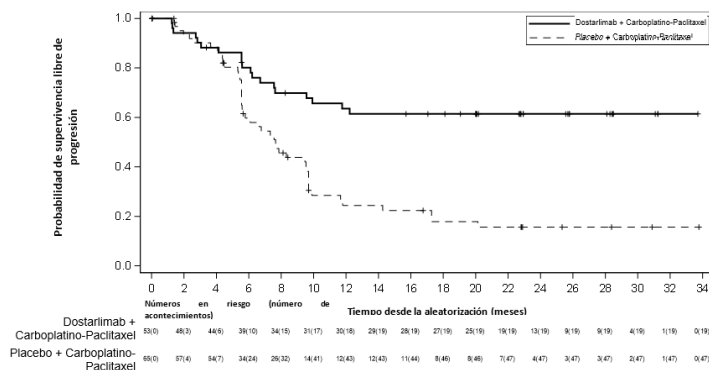
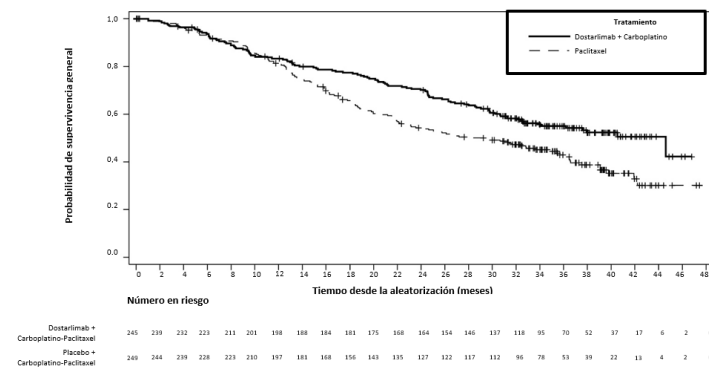


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia general evaluada por investigador en todas las pacientes (población total) con CE (estudio RUBY)



Los resultados notificados por las pacientes (PRO, patient-reported outcomes) se evaluaron mediante el Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC, European Organization for the Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 y EORTC QLQ-EN24. A lo largo de los 6 primeros ciclos de administración del estudio, la calidad de vida se mantuvo tanto en la población total como en la población MMRp/MSS, sin diferencias notables entre los grupos de tratamiento. Las pacientes de la población dMMR/MSI-H que recibieron dostarlimab más carboplatino-paclitaxel demostraron mayores mejoras observadas en comparación con el placebo más carboplatino-paclitaxel en relación con la situación inicial tras los 6 primeros ciclos de administración en calidad de vida general, función de rol, función social, náuseas, dolor e insomnio (evaluadas por una diferencia de ≥10 puntos entre los grupos en relación con la evaluación inicial).

GARNET: Pacientes con CE dMMR/MSI-H Recurrente o Avanzado que han Progredido Durante o Después del Tratamiento con un Régimen con Platino

Se investigó la eficacia y la seguridad de dostarlimab como monoterapia en GARNET, un estudio multicéntrico, abierto, de fase 1 y con aumento de dosis escalonado realizado en pacientes con CE recurrente o avanzado que habían progredido durante o después del tratamiento con un régimen con contenido de platino.

En el estudio GARNET se incluyeron cohortes de expansión en sujetos con tumores sólidos recurrentes o avanzados que tenían limitadas opciones de tratamiento disponibles. En la cohorte A1 se inscribió a pacientes con CE dMMR/MSI-H que habían progredido durante o después de un régimen con contenido de platino.

Las pacientes recibieron 500 mg de dostarlimab cada 3 semanas durante 4 ciclos y luego una dosis de 1000 mg cada 6 semanas. El tratamiento continuó hasta una toxicidad inaceptable o una progresión de la enfermedad que fuera sintomática, rápidamente progresiva, que requiriera una intervención urgente o que se produjera con un deterioro del estado funcional. Se administró un máximo de 220 semanas (51 meses) de tratamiento con dostarlimab; el 24 % de las sujetas que recibió alguna cantidad de dostarlimab recibió tratamiento >102 semanas (2 años). Las medianas de los

resultados primarios de eficacia fueron la ORR y la DOR evaluadas mediante revisión BICR según RECIST versión 1.1. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la tasa de control de la enfermedad (DCR, disease control rate) y la PFS, ambas evaluadas mediante revisión BICR según RECIST versión 1.1; y la OS.

Todas las pacientes incluidas en el conjunto de análisis de eficacia primario y secundario tuvieron un período de seguimiento mínimo de 24 semanas a partir de la primera dosis, independientemente de si se les había realizado una exploración postratamiento.

En el estudio GARNET se evaluó la eficacia en un total de 143 pacientes con CE dMMR/MSI-H. Entre estas 143 pacientes, las características iniciales fueron: mediana de edad de 65 años (52 % de 65 años o mayores); 77 % de raza blanca, 3 % de origen asiático, 3 % de raza negra; y escala de estado funcional del ECOG 0 (39 %) o 1 (61 %). 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.

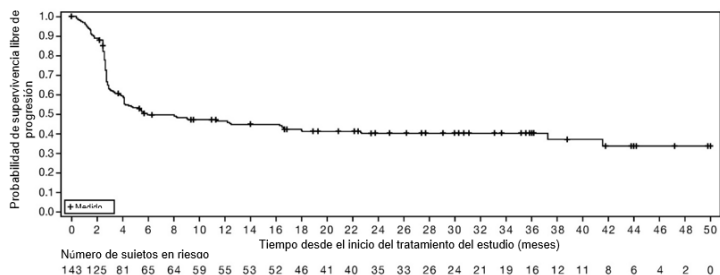
La identificación del estado tumoral dMMR/MSI-H se determinó prospectivamente en base a pruebas de determinación locales. Se utilizaron ensayos de diagnóstico locales (IHC, RPC o NGS) disponibles en cada centro para la detección de la expresión dMMR/MSI-H en muestras tumorales. La mayoría de los centros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

En la tabla 6 y la figura 4 se muestran los resultados de eficacia.

Tabla 6. Resultados de eficacia en pacientes con CE dMMR/MSI-H en el estudio GARNET

Criterio de valoración	Dostarlimab (N = 143) ^a
Criterios de valoración primarios	
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	
ORR n (%) (IC del 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 (DOR)^b	
Mediana en meses	No se alcanzó
Pacientes con duración ≥12 meses, n (%)	52 (80.0)
Pacientes con duración ≥24 meses, n (%)	29 (44.6)
Criterios de valoración secundarios	
Supervivencia libre de progresión (PFS)	
Mediana en meses (IC del 95 %) ^c	6.0 (4.1, 18.0)
Número (%) de pacientes con acontecimiento	83 (58.0)
Probabilidad de PFS a los 6 meses (IC del 95 %) ^c	49.5 % (41.0, 57.5)
Probabilidad de PFS a los 9 meses (IC del 95 %) ^c	48.0 % (39.4, 56.0)
Probabilidad de PFS a los 12 meses (IC del 95 %) ^c	46.4 % (37.8, 54.5)
Supervivencia general (OS)	
Mediana en meses	No se alcanzó
Número (%) de pacientes con acontecimiento	55 (38.5)
Tasa de control de la enfermedad (DCR)^d	
DCR n (%) (IC del 95 %)	86 (60.1) (51.6, 68.2)
IC = intervalo de confianza	
^a Datos de eficacia con una mediana de seguimiento de 27.6 meses (fecha de corte: 01 de noviembre de 2021).	
^b Para las pacientes con respuesta parcial o completa.	
^c Según el método Kaplan-Meier.	
^d Incluye pacientes con respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable durante al menos 12 semanas.	

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión según RECIST versión 1.1, BICR, en pacientes con CE dMMR/MSI-H (estudio GARNET) (N = 143)



GARNET: Pacientes con Tumores Sólidos Deficientes en la Reparación de los Errores de Emparejamiento Recurrentes o Avanzados que ha Progresado Durante o Después del Tratamiento con un Régimen con Contenido de platino

La eficacia de dostarlimab se evaluó en el estudio GARNET, un estudio en curso, multicéntrico, abierto, de fase 1 y con aumento escalonado de la dosis que se llevó a cabo en 2 partes. La población de eficacia estuvo formada por una cohorte de 209 pacientes con tumores sólidos deficientes en la reparación de los errores de emparejamiento (dMMR) recurrentes o avanzados que progresaron tras el tratamiento sistémico y no disponían de opciones terapéuticas alternativas satisfactorias. Las pacientes con CE dMMR debían haber progresado durante o después del tratamiento con un régimen con contenido de platino. Las pacientes con cáncer colorrectal dMMR debían haber progresado después de la fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán o haber sido intolerantes a ellos.

Se excluyó del estudio a las pacientes con tratamiento previo con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1 u otro tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitarios y a las pacientes con enfermedades autoinmunitarias que requirieron tratamiento sistémico con agentes inmunosupresores en los 2 últimos años.

Las pacientes recibieron 500 mg de dostarlimab por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 dosis y luego una dosis de 1000 mg por vía intravenosa cada 6 semanas. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se administró un máximo de 32 meses de tratamiento con dostarlimab. A efectos de la evaluación de la actividad antitumoral en este ensayo, las principales medidas de eficacia fueron la ORR evaluada por BICR según RECIST versión 1.1 y la DOR.

Las características iniciales fueron: mujeres (77.0 %); mediana de edad de 63.0 años (47.4% de 65 años o mayores); 63.2 % de raza blanca, 2.9 % de origen asiático, 1.9 % de raza negra; y escala de estado funcional del ECOG 0 (39.2 %) o 1 (60.8 %).

Todas las pacientes con tumores sólidos dMMR recurrentes o avanzados habían recibido tratamiento oncológico previo; el 88.5 % de las pacientes se habían sometido a una cirugía oncológica y el 45.0 % habían recibido radioterapia oncológica previa. Aproximadamente el 57 % había recibido más de 1 tratamiento oncológico previo.

Aproximadamente el 16 % de las pacientes habían recibido 3 regímenes y el 5 % habían recibido 4 o más regímenes previos.

La identificación del estado tumoral dMMR se determinó mediante una prueba de inmunohistoquímica (IHC).

Los resultados de eficacia en el momento del segundo análisis intermedio (corte de datos: 01 de marzo 2020) se presentan en las tablas 7 y 8.

Tabla 7. Resultados de eficacia de tumores sólidos deficientes en la reparación de los errores de emparejamiento recurrentes o avanzados (estudio GARNET)

Criterio de valoración	Dostarlimab N = 209 (%)
Tasa de respuesta general confirmada	
ORR (IC del 95 %)	87 (41.6) (34.9, 48.6)
Tasa de respuesta completa	19 (9.1)
Tasa de respuesta parcial	68 (32.5)
Duración de la respuesta	
Mediana en meses (rango)	NR
Pacientes con duración ≥6 meses	1.74+, 28.09+
IC = Intervalo de confianza; NR = not se alcanzó.	68 (78.2)

Tabla 8. Respuesta por tipo de tumor (estudio GARNET)

Tipo de tumor	Pacientes N	ORR confirmada (de acuerdo con RECIST versión 1.1)	
		n (%)	IC del 95 % ^a
No CE dMMR general	106	41 (38.7)	(29.4, 48.6)
CRC dMMR	69	25 (36.2)	(25.0, 48.7)
Otro no CRC dMMR	37	16 (43.2)	(27.1, 60.5)
Cáncer del intestino delgado	12	4 (33.3)	(9.9, 65.1)
Cánceres gástricos	8	3 (37.5)	(8.5, 75.5)
Carcinoma pancreático	4	0 (0.0)	(0.0, 60.2)
Cáncer hepático	2	PR, PD	
Cáncer ovárico	2	PR, SD	
Neoplasma biliar	2	CR, CR	
Corticosuprarrenal	1	PR	
Cáncer de mama	1	CR	
Cáncer de esófago	1	PD	
Neoplasia genital maligna femenina	1	PR	
Pleural	1	PR	
Carcinoma de células renales	1	SD	
Origen desconocido	1	PR	

^a IC del 95 % exacto y bilateral para proporción binomial.

CI = intervalo de confianza; CRC = cáncer colorrectal; GI = gastrointestinal; PD = enfermedad progresiva; PR = respuesta parcial SD = enfermedad estable; CR = respuesta completa

Pacientes de Edad Avanzada

De las 515 pacientes tratadas con dostarlimab como monoterapia (población IA1 de GARNET en el momento de corte de los datos el 01 de marzo de 2020), 51 % era menor de 65 años, el 38 % tenía entre 65 y menos de 75 años, y el 12 % tenía 75 años o más. No se observó que los riesgos de seguridad aumentaran en las sujetos de mayor edad en comparación con las más jóvenes.

En las 72 pacientes con CE dMMR/MSI-H (población IA1 en el momento del corte de datos el 01 de marzo de 2020) en el análisis de eficacia, la ORR según BICR (IC del 95 %) fue del 43.2 % (27.1 %, 60.5 %) en pacientes menores de 65 años y del 48.6 % (31.4 %, 66.0 %) en pacientes de 65 años en adelante.

En las 105 pacientes con CE dMMR/MSI-H (población IA2 en el momento del corte de datos el 01 de marzo de 2020) en el análisis de eficacia, la ORR según BICR (IC del 95 %) fue del 45.3 % (31.6 %, 59.6 %) en pacientes menores de 65 años y del 44.2 % (30.5 %, 58.7 %) en pacientes de 65 años en adelante.

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dostarlimab en niñas y adolescentes menores de 18 años de edad.

Información No Clínica

Carcinogénesis/Mutagénesis

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial de carcinogenicidad o genotoxicidad de dostarlimab.

Toxicología Reproductiva

No se han realizado estudios sobre la reproducción en animales con dostarlimab. Se cree que la vía PD-1/PD-L1 interviene en el mantenimiento de la tolerancia al feto durante todo el embarazo. Se ha demostrado en modelos murinos de gestación que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida de feto.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad en animales con dostarlimab. 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, muchos animales en estos estudios no había alcanzado la madurez sexual.

Embarazo

Toxicología o Farmacología en Animales

La seguridad no clínica de dostarlimab se evaluó en estudios de toxicidad con dosis repetidas de 1 mes y 3 meses en monos Cynomolgus a los que se administraron dosis intravenosas de 10, 30 o 100 mg/kg/semana. En ninguno de los dos estudios se observaron hallazgos de importancia toxicológica, salvo que un mono macho al que se administró una dosis de 10 mg/kg/semana fue sacrificado debido a hallazgos cutáneos generalizados crónicos no resulten en el estudio de 3 meses. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL, no observed adverse effect level) fue ≥100 mg/kg en el estudio de 1 mes, lo que corresponde a múltiples de exposición de 35 y 28 veces la exposición en humanos a dosis de 500 y 1000 mg, respectivamente. El NOAEL no se determinó en el estudio de 3 meses, ya que no se pudo descartar la relación del sacrificio prematuro del animal con dostarlimab.

Datos Farmacéuticos

Lista de Excipientes

Citrato trisódico dihidrato
Ácido cítrico monohidrato
Hidrocloruro de L-arginina
Cloruro de sodio
Polisorbato 80
Agua para inyección.

Período de Validez

Vial Sin Abrir

La fecha de caducidad está indicada en el embalaje.

Después de la Preparación de la Infusión

Si no se utiliza inmediatamente, se ha demostrado una estabilidad química y física en uso de hasta 24 horas a 2 °C a 8 °C y de hasta 6 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C) desde que se perfora el vial hasta el final de la administración.

Debido a la falta de conservante, el producto no debe utilizarse pasado este tiempo de conservación.

Conservación

Las condiciones de conservación están detalladas en el embalaje.

No congele. Conserve en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para conocer las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver *Uso y manipulación*.

Naturaleza y Contenido del Envase

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

Cada envase contiene un vial.

Incompatibilidades

Si no se han realizado estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

Uso y Manipulación

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y cambios 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 compatible con una bolsa para administración intravenosa (IV) de cloruro de polivinilo (PVC, polyvinyl chloride) con o sin di (2-etilhexil) ftalato (DEHP, di(2-ethylhexyl) phthalate), etilvinilacetato, polietileno (PE), polipropileno (PP) o mezcla de poliolefinas (PP+PE) y una jeringa de PP.

Para la dosis de 500 mg, extraer 10 ml de *JEMPERLI* de un vial y transferirlos a una bolsa para administración intravenosa que contenga solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0.9 %) o solución inyectable de glucosa de 50 mg/ml (5 %). La concentración final de la solución diluida debe ser entre 2 mg/ml y 10 mg/ml. El volumen total de la solución para infusión no debe superar los 250 ml. Esto puede requerir extraer un volumen de diluyente de la bolsa para administración intravenosa antes de añadir un volumen de *JEMPERLI* a la bolsa.

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

Para la dosis de 1000 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 solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0.9 %) o solución inyectable de glucosa de 50 mg/ml (5 %). La concentración final de la solución diluida debe ser entre 4 mg/ml y 10 mg/ml. El volumen total de la solución para infusión no debe superar los 250 ml. Esto puede requerir extraer un volumen de diluyente de la bolsa para administración intravenosa antes de añadir un volumen de *JEMPERLI* a la bolsa.

- Por ejemplo, si se prepara una dosis de 1000 mg en una bolsa para administración intravenosa de diluyente de 250 ml, para lograr una concentración de 4 mg/ml sería necesario extraer 20 ml de diluyente de la bolsa de 250 ml. Luego, 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 final. Desechar cualquier parte no utilizada que quede en el vial.

Conservación

Conservar en el envase original hasta el momento de su preparación para protegerlo de la luz. La dosis preparada puede conservarse de alguna de las siguientes maneras:

- A temperatura ambiente hasta 25 °C durante no más de 6 horas desde el momento de la dilución hasta el final de la infusión.
- En refrigeración entre 2 °C y 8 °C durante no más de 24 horas desde el momento de la dilución hasta el final de la infusión. Si está en refrigeración, dejar que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de su administración.

Administración

Un proveedor de atención médica debe administrar *JEMPERLI* por infusión intravenosa utilizando una bomba de perfusión intravenosa durante 30 minutos. Los tubos deben ser de PVC, silicona curada con platino o PP; los conectores de PVC o policarbonato y las agujas de acero inoxidable. Durante la administración de dostarlimab se deben usar filtros en línea de polietilensulfona (PES, polyethersulfone) de 0.2 o 0.22 micrones.

JEMPERLI no se debe administrar en dosis rápida ni como bolo intravenoso. No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de infusión.

Cualquier medicamento sin usar o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

Número de versión:

GDSV7 - IPIV06

Fecha de Emisión:

08FEB2024