RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

JEMPERLI 500 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 10 ml de solution à diluer pour perfusion contient 500 mg de dostarlimab.
Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de dostarlimab.
Le dostarlimab est un anticorps monoclonal (AcM) humanisé (immunoglobuline G4 [IgG4]) anti-PD-1 (programmed cell death protein-1), produit par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules de mammifères, d'ovaire de hamster chinois (CHO).
Excipients à effet notoire
2mg de polysorbate 80 par unité de dose
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (stérile).

Solution transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune, essentiellement sans particules visibles.

La solution à diluer pour perfusion a un pH d'environ 6,0 et une osmolalité d'environ 300 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

JEMPERLI est indiqué en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement de première ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique.
JEMPERLI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/ une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins spécialistes qualifiés et expérimentés dans le traitement du cancer.

La détermination du statut dMMR/MSI-H de la tumeur doit être faite en utilisant une méthode validée telles que IHC, PCR ou NGS * (voir rubrique 5.1 pour les informations sur les tests utilisés dans les essais cliniques).
*IHC=immunohistochimie ; PCR= réaction en chaine par polymérase ; NGS= séquençage de nouvelle génération

Posologie

JEMPERLI en association avec le carboplatine et le paclitaxel

Lorsque JEMPERLI est administré en association avec le carboplatine et le paclitaxel, se référer aux informations de prescription complètes des produits individuels (voir aussi la rubrique 5.1).

La dose recommandée est de 500 mg de dostarlimab toutes les 3 semaines en association avec le carboplatine et le paclitaxel toutes les 3 semaines pendant 6 cycles suivi de 1000 mg de dostarlimab en monothérapie toutes les 6 semaines pour tous les cycles suivants.

Le schéma posologique en association avec le carboplatine et le paclitaxel est présenté dans le Tableau 1.

Tableau 1. Schéma posologique pour JEMPERLI en association avec le carboplatine et le paclitaxel

	500 mg une fois toutes les 3 semaines en association avec le carboplatine et le paclitaxel [a] (1 Cycle = 3 semaines)						**1000 mg une fois toutes les 6 semaines en monothérapie jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable , ou pour une durée maximale allant jusqu'à 3 ans (1 Cycle = 6 semaines)**			
Cycle	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8	Cycle 9	Continuer à administrer toutes les 6 semaines
Semaine	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

3 semaines entre le Cycle 6 et le Cycle 7

[a] Administrer le dostarlimab avant le carboplatine et le paclitaxel le même jour.
L'administration de dostarlimab doit se poursuivre selon le calendrier recommandé jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée allant jusqu'à 3 ans (voir rubrique 5.1).

JEMPERLI en monothérapie

La dose recommandée en monothérapie est de 500 mg de dostarlimab toutes les 3 semaines pour les 4 premiers cycles, puis de 1 000 mg toutes les 6 semaines pour tous les cycles suivants.
Le schéma posologique en monothérapie est présenté dans le Tableau 2.
Tableau 2. Schéma posologique pour JEMPERLI en monothérapie

	500 mg une fois toutes les 3 semaines (1 cycle = 3 semaines)				1 000 mg une fois toutes les 6 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (1 cycle = 6 semaines)			
Cycle	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Continuer à administrer toutes les 6 semaines
Semaine	1	4	7	10	13	19	25	

3 semaines entre le cycle 4 et le cycle 5

L'administration de dostarlimab doit se poursuivre selon le calendrier recommandé jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (voir rubrique 5.1).
Modifications de la dose
Réduire la dose n'est pas recommandé. Il peut être nécessaire de retarder l'administration ou d'arrêter le traitement si le profil de sécurité et de tolérance observé individuellement le requiert. Les modifications recommandées pour la gestion des effets indésirables sont précisées dans le tableau 3.
Les recommandations détaillées pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique et des réactions liées à la perfusion sont décrites à la rubrique 4.4.

Tableau 3. Recommandations pour la suspension ou l'arrêt de JEMPERLI

Effets indésirables d'origine immunologique	Grade de sévérité[a]	Modification de traitement
Colite	2 ou 3	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes de toxicité sont revenus aux grades 0 ou 1.
	4	Arrêter définitivement le traitement.
Hépatite	Grade 2 avec ASAT[b] ou ALAT[c] > 3 et jusqu'à 5 x LSN[d] ou bilirubine totale > 1,5 et jusqu'à 3 x LSN	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes de toxicité sont revenus aux grades 0 ou 1.
	Grade ≥ 3 avec ASAT ou ALAT> 5x LSN ou bilirubine totale > 3 x LSN	Arrêter définitivement le traitement (voir exception ci-dessous) [e]
Diabète sucré de type 1 (DT1)	3 ou 4 (hyperglycémie)	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque la patiente est stabilisée sur le plan clinique et métabolique après une prise en charge adéquate.
Hypophysite ou insuffisance surrénalienne	2, 3 ou 4	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes sont revenus au grade 0 ou 1. Arrêter définitivement le traitement en cas de récidive ou d'aggravation malgré une hormonothérapie adéquate.
Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie	3 ou 4	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes sont revenus au grade 0 ou 1.
Pneumopathie inflammatoire	2	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes sont revenus aux grades 0 ou 1. Arrêter définitivement le traitement si la patiente revient à une sévérité de grade 2.
	3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement.
Néphrite	2	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes sont revenus au grade 0 ou 1.
	3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement.

Réactions dermatologiques exfoliatives (par exemple SJS[f], NET[g], DRESS[h])	Suspecté	Suspendre le traitement pour tout grade. Reprendre l'administration du traitement si réaction non confirmée et lorsque les symptômes sont revenus au grade 0 ou 1.
	Confirmé	Arrêter définitivement le traitement.
Myocardite	2,3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement.
Toxicités neurologiques sévères (syndrome myasthénique/myasthénie grave, syndrome de Guillain-Barré, encéphalite, myélite transverse)	2,3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement.
Autres effets indésirables d'origine immunologique (y compris mais sans s'y limiter : myosites, sarcoïdoses, anémies hémolytiques auto-immunes, pancréatites, iridocyclites, uvéites, cétoacidoses diabétiques, arthralgie, rejets de greffes d'organes solides, réaction du greffon contre l'hôte	3	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes sont revenus au grade 0 ou 1.
	4	Arrêter définitivement le traitement.
Récidive d'effets indésirables d'origine immunologique après leur retour à un grade de sévérité ≤ 1 (excepté pour la pneumopathie inflammatoire, voir ci-dessus)	3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement.
Autres effets indésirables	**Grade de sévérité[a]**	**Modification de traitement**
Réactions liées à la perfusion	2	Suspendre le traitement. Si la réaction disparaît dans l'heure qui suit l'arrêt de la perfusion, celle-ci pourra être reprise à 50 % du débit de perfusion initial ; sinon, recommencer la perfusion si les symptômes disparaissent avec une prémédication. Si les symptômes reviennent à un grade 2 avec une prémédication adéquate, arrêter définitivement le traitement.
	3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement.

[a] Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute : Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0.
[b] ASAT = aspartate aminotransférase
[c] ALAT = alanine aminotransférase
[d] LSN = limite supérieure à la normale
[e] Chez les patientes présentant des métastases hépatiques et une augmentation du taux d'ASAT ou d'ALAT de grade 2 à l'initiation du traitement, si une augmentation des taux d'ASAT ou l'ALAT de
≥ 50 % par rapport à l'inclusion est observée pendant au moins 1 semaine, le traitement doit être arrêté.
[f] SJS = Syndrome de Stevens-Johnson
[g] NET = Nécrolyse épidermique Toxique (syndrome de Lyell)
[h] DRESS = Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Carte patiente
Tous les prescripteurs de JEMPERLI doivent informer les patientes de la « Carte Patiente », qui explique la démarche à suivre en cas de survenue de tout symptôme évocateur d'un effet indésirable d'origine immunologique. Le médecin doit remettre la « Carte Patiente » à chaque patiente.

Populations particulières
Personnes âgées
Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patientes âgées de 65 ans et plus.
Les données cliniques sur l'utilisation de dostarlimab chez des patientes âgées de 75 ans et plus sont limitées (voir section 5.1).
Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale à un stade terminal et sous dialyse sont limitées (voir section 5.2).
Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère. Les données chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée sont limitées et aucune donnée n'est disponible chez les patientes présentant une insuffisance hépatique sévère (voir section 5.2).
Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de JEMPERLI chez l'enfant et l'adolescente âgées de moins de 18 ans n'ont pas été établies. En dehors de ses indications autorisées, JEMPERLI en association avec le niraparib a été étudié chez des enfants âgés de 5 ans à moins de 18 ans atteints de tumeurs solides récidivantes ou réfractaires, dont l'ostéosarcome et le neuroblastome ; toutefois, les données issues de l'étude étaient limitées et les résultats de celle-ci n'ont pas permis de conclure que les bénéfices pour cet usage sont supérieurs aux risques. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2.

Mode d'administration

JEMPERLI doit être utilisé exclusivement en perfusion intraveineuse. JEMPERLI doit être administré en perfusion intraveineuse à l'aide d'une pompe à perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.
JEMPERLI ne doit pas être administré par injection rapide ou en bolus intraveineux.
Pour les instructions sur la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom commercial et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Effets indésirables d'origine immunologique
Des effets indésirables d'origine immunologique, potentiellement sévères voire fatals, peuvent survenir chez les patients recevant des anticorps qui bloquent la voie de signalisation PD-1/PD-L1 (programmed cell death protein-1/programmed death-ligand 1), dont le dostarlimab fait partie. Bien que les effets indésirables d'origine immunologique se produisent habituellement pendant le traitement par anti-PD-1/PD-L1, les symptômes peuvent également se manifester après l'arrêt du traitement. Les effets indésirables d'origine immunologique peuvent survenir au niveau de tous types d'organe ou tissu et affecter plus d'un système d'organe simultanément. La liste des effets indésirables importants d'origine immunologique mentionnée dans cette rubrique ne mentionne pas tous les effets indésirables d'origine immunologiques graves et fatals possibles.
La détection et la prise en charge précoce des effets indésirables d'origine immunologique sont essentielles afin de garantir la sécurité de l'utilisation des anticorps anti-PD-1/PD-L1. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter les signes et symptômes évocateurs d'effets indésirables d'origine immunologique. Les tests hématologiques et biologiques, notamment les tests hépatiques, rénaux et de la fonction thyroïdienne, doivent être réalisés avant l'instauration du traitement et régulièrement pendant le traitement. Toute suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique devra faire l'objet d'une évaluation adéquate, incluant une consultation auprès d'un spécialiste.
En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, le traitement par dostarlimab devra être suspendu ou définitivement arrêté et un traitement par corticoïdes (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent) ou tout autre traitement approprié devra être instauré (voir ci-dessous et rubrique 4.2). Lorsque l'effet indésirable revient à un grade de sévérité ≤ 1, le traitement par corticoïde doit être progressivement diminué et poursuivi pendant 1 mois ou plus. Sur la base des données limitées issues des études cliniques réalisées chez des patientes chez lesquelles les effets indésirables d'origine immunologique ne pouvaient pas être contrôlés par un corticoïde, l'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques peut être envisagée. Un traitement hormonal substitutif doit être instauré pour les endocrinopathies le cas échéant.
Le traitement par dostarlimab doit être définitivement arrêté en cas de récidive d'un effet indésirable d'origine immunologique d'une sévérité de grade 3 et de tout effet indésirable d'origine immunologique d'une sévérité de grade 4, à l'exception des endocrinopathies qui sont contrôlées par une hormonothérapie de substitution et sauf indication contraire précisée dans le Tableau 3.
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique
Des cas de pneumopathie inflammatoire ont été rapportés chez des patientes traitées par dostarlimab (voir rubrique 4.8). Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'une pneumopathie inflammatoire. Toute suspicion de pneumopathie inflammatoire doit être confirmée par radiographie ; les autres causes doivent être éliminées. La prise en charge des patientes consistera en des modifications du traitement par dostarlimab et l'administration de corticoïdes (voir rubrique 4.2).
Colite d'origine immunologique
Le dostarlimab peut provoquer une colite d'origine immunologique (voir rubrique 4.8). Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout signe et symptôme évocateur de colite. La prise en charge des patientes consistera en une modification du traitement par dostarlimab et l'administration d'agents anti-diarrhéiques et de corticoïdes (voir rubrique 4.2).
Hépatite d'origine immunologique
Le dostarlimab peut provoquer une hépatite d'origine immunologique (voir rubrique 4.8). La fonction hépatique doit faire l'objet d'une surveillance régulière en fonction de l'évaluation clinique et tout changement détecté conduira à une modification du traitement par dostarlimab et l'administration de corticoïdes (voir rubrique 4.2).
Endocrinopathies d'origine immunologique
Des endocrinopathies d'origine immunologique, parmi lesquelles une hypothyroïdie, une hyperthyroïdie, une thyroïdite, une hypophysite, un diabète sucré de type 1, une acidocétose diabétique et une insuffisance surrénalienne, ont été rapportées chez des patientes traitées par dostarlimab (voir rubrique 4.8).
Hypothyroïdie et hyperthyroïdie
Des cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie d'origine immunologique (y compris une thyroïdite) ont été rapportés chez des patientes recevant dostarlimab, et une hypothyroïdie peut être consécutive à une hyperthyroïdie. Des tests de la fonction thyroïdienne doivent être effectués avant le traitement, puis régulièrement pendant le traitement, ainsi qu'en fonction de l'évaluation clinique, afin de détecter toute anomalie de la fonction thyroïdienne. Les cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie d'origine immunologique (y compris une thyroïdite) doivent être pris en charge comme recommandé à la rubrique 4.2.
Insuffisance surrénalienne
Des cas d'insuffisance surrénalienne d'origine immunologique ont été rapportés chez des patientes traitées par dostarlimab. Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout signe ou symptômes cliniques évoquant une insuffisance surrénalienne. Les cas

d'insuffisance surrénalienne symptomatique doivent être pris en charge comme recommandé à la rubrique 4.2.
Néphrite d'origine immunologique
Le dostarlimab peut provoquer une néphrite d'origine immunologique (voir rubrique 4.8). Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter une éventuelle modification de la fonction rénale. La prise en charge des patientes consistera en une modification du traitement par dostarlimab et l'administration de corticoïdes (voir rubrique 4.2).
Effets indésirables cutanés d'origine immunologique
Des réactions cutanées d'origine immunologique, incluant des lésions de type pemphigoïde (voir rubrique 4.8), ont été rapportées chez des patients recevant du dostarlimab. Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout signe et symptôme évocateur d'une éruption cutanée d'origine immunologique. Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), qui peut engager le pronostic vital ou être fatal, a été rapporté en association avec le traitement par dostarlimab (voir rubrique 4.8). Des cas de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés chez des patients traités avec des inhibiteurs de PD-1. Les patientes doivent être informées des signes et symptômes des réactions indésirables cutanées sévères (SCARs) et surveillées attentivement pour détecter la survenue des réactions cutanées. Il convient de conseiller aux patientes de consulter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs. En cas de suspicion de SCARs, les patientes doivent consulter un spécialiste pour une évaluation plus approfondie et un traitement, et être prises en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.
Le dostarlimab doit être utilisé avec prudence chez toute patiente ayant déjà développé une réaction indésirable cutanée sévère ou menaçant le pronostic vital lors d'un traitement antérieur par d'autres agents anticancéreux immuno-stimulants.
Arthralgie d'origine immunologique
Des cas d'arthralgie d'origine immunologique ont été rapportés chez des patientes recevant du dostarlimab (voir rubrique 4.8). Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'une arthralgie. Les cas suspectés d'arthralgie d'origine immunologique doivent être confirmés et les autres causes doivent être exclues. La prise en charge des patientes consistera en une modification du traitement par dostarlimab et l'administration de corticoïdes (voir rubrique 4.2).
Autres effets indésirables d'origine immunologique
Étant donné le mécanisme d'action du dostarlimab, d'autres effets indésirables d'origine immunologique peuvent survenir, y compris des effets indésirables potentiellement graves (par exemple, myosite, myocardite, encéphalite, neuropathie démyélinisante (y compris le syndrome de Guillain Barré), sarcoïdose). Les effets indésirables d'origine immunologique cliniquement significatifs et rapportés chez moins de 1 % des patientes traitées par dostarlimab en monothérapie dans le cadre des études cliniques incluaient : encéphalite, anémie hémolytique auto-immune, pancréatite, iridocyclite et uvéite. Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout signe et symptôme évocateur d'un effet indésirable d'origine immunologique et le cas échéant, être pris en charge comme recommandé à la rubrique 4.2. Des cas de rejet de greffes d'organes solides ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du PD-1 dans le cadre de la surveillance après la mise sur le marché. Le traitement par dostarlimab peut augmenter le risque de rejet chez les patientes ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide. Chez ces patientes, le bénéfice escompté du traitement par dostarlimab devra être évalué par rapport au risque du rejet d'organe encouru.

Des complications graves voire d'issue fatale peuvent survenir chez des patientes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogéniques avant ou après traitement par un anticorps anti PD-1 ou PD-L1. Les complications associées à la greffe incluent des formes suraigües, aigües ou chroniques de réaction du greffon contre l'hôte (GVH), des maladies veino-occlusives hépatiques après avoir réduit l'intensité du traitement de conditionnement et des syndromes fébriles nécéssitant la prise de corticoïdes (sans cause infectieuse identifiée). Ces complications peuvent survenir malgré la mise en place d'un traitement médical entre l'administration d'un anti PD-1/PD-L1 et la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Ces patientes requièrent une étroite surveillance afin de détecter tout signe de complication liée à la transplantation et une prise en charge rapide le cas échéant. Le bénéfice attendu d'un traitement par un anticorps bloquant la liaison PD-1/PD-L1 avant ou après une GCSH allogénique devra être évalué par rapport aux risques encourus.

Réactions liées à la perfusion
Le dostarlimab peut provoquer des réactions liées à la perfusion qui peuvent être sévères (voir rubrique 4.8). En cas de réaction liées à la perfusion sévère (grade 3) ou engageant le pronostic vital (grade 4), la perfusion doit être interrompue et le traitement par dostarlimab définitivement arrêté (voir rubrique 4.2).
Patientes exclues des essais cliniques
Les patientes présentant les situations suivantes ont été exclues de l'essai clinique GARNET : score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) à l'initiation ≥ 2, métastases non contrôlées au niveau du système nerveux central ou méningite carcinomateuse ; autres tumeurs malignes durant les deux dernières années ; immunodéficience ou patientes recevant un traitement immunosuppresseur dans les 7 jours avant l'inclusion, infection active à VIH, hépatite B ou C, maladie autoimmune active nécessitant un traitement systémique durant les deux dernières années avant l'inclusion hors thérapie de substitution, antécédent de pneumopathie interstitielle diffuse, ou bien les patientes ayant reçu un vaccin vivant dans les 14 jours précédant l'inclusion.
Les patientes présentant les caractéristiques suivantes ont été exclues de l'étude RUBY : présentant un cancer concomitant, ou un cancer invasif non endométrial antérieure sans présenter de maladie pendant moins de 3 ans ou ayant reçu un traitement actif au cours des 3 dernières années pour ce cancer; présentant des métastases incontrôlées au niveau du système nerveux central ou une méningite carcinomateuse, ou les deux ; présentant des antécédents connu de VIH, ou d'hépatite B ou C actives; présentant une immunodéficience ou recevant un traitement immunosuppresseur dans les 7 jours précédant l'inclusion ; considérées comme présentant un risque médical élevé en raison d'un trouble médical grave et non contrôlé, d'une maladie systémique non maligne, ou d'une infection active nécessitant une thérapie systémique ; ou les patientes ayant reçu un vaccin vivant : dans les 30 jours précédant la première dose du traitement de l'étude, pendant le traitement de l'étude, et jusqu'à 180 jours après avoir reçu la dernière dose du traitement de l'étude.
Après une évaluation minutieuse du risque potentiel accru, le dostarlimab peut être utilisé avec une prise en charge médicale appropriée chez ces patientes.
Teneur en polysorbate 80
Ce médicament contient du polysorbate 80 (voir rubrique 2), qui peut causer des réactions allergiques.
Teneur en sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 500 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium". Ce médicament peut être dilué dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion. Cette teneur doit être prise en considération chez les patients soumis à un régime contrôlé en sodium (voir rubrique 6.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les anticorps monoclonaux (AcM) tels que le dostarlimab ne sont pas des substrats des transporteurs de médicaments ni du cytochrome P450. Le dostarlimab n'est pas une cytokine et n'est probablement pas un agent modulateur des cytokines. De plus, aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue entre le dostarlimab et les petites molécules de substances actives. Aucune interaction médiée par la clairance non spécifique de la dégradation des lysosomes dans le cas des anticorps n'a été mise en évidence.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femme en âge de procréer / Contraception
L'administration de dostarlimab chez la femme en âge de procréer comporte un risque. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par dostarlimab et jusqu'à 4 mois après l'administration de la dernière dose de dostarlimab.
Grossesse
Les données sur l'utilisation de dostarlimab chez la femme enceinte sont limitées. D'après son mode d'action, l'administration de dostarlimab pendant la grossesse peut causer des effets pharmacologiques délétères sur le fœtus.
Aucune étude sur la reproduction et le développement chez les animaux n'a été réalisé avec le dostarlimab, cependant l'inhibition de la voie PD-1/PD-L1 peut entraîner une augmentation du risque de rejet immunitaire du fœtus en développement aboutissant à une mort fœtale (voir section 5.3). Il est connu que les immunoglobulines humaines G4 (IgG4) passent la barrière placentaire ; par conséquent, le dostarlimab, étant une IgG4, a la possibilité d'être transmis de la mère au fœtus en développement.
JEMPERLI n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception efficace.
Allaitement
L'excrétion du dostarlimab/ses métabolites dans le lait maternel est inconnue.
Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.
JEMPERLI ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et l'allaitement doit être évité pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose de dostarlimab.
Fertilité
Aucune étude de fertilité n'a été réalisée avec le dostarlimab (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

JEMPERLI n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Les effets indésirables associés le plus fréquemment au dostarlimab sont d'origine immunologique. La plupart de ces effets indésirables, incluant des effets indésirables sévères, se sont résolus après l'initiation d'un traitement médical approprié ou l'arrêt de dostarlimab (voir « Description de certains effets indésirables »).

Dostarlimab en monothérapie

La sécurité du dostarlimab a été évaluée chez 605 patients atteintes d'un cancer de l'endomètre ou d'autres tumeurs solides avancées, qui ont reçu du dostarlimab en monothérapie dans le cadre de l'étude GARNET, incluant 153 patientes qui présentaient un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H avancé ou récidivant. Les patients ont reçu 500 mg de dostarlimab toutes les 3 semaines pour les 4 premiers cycles, puis 1 000 mg toutes les 6 semaines pour tous les cycles suivants.
Chez les patients qui présentaient des tumeurs solides avancées ou récidivantes (N = 605), les effets indésirables les plus fréquents (> 10%) étaient : anémie (28,6 %), diarrhées (26,0 %), nausées (25,8 %), vomissements (19,0 %), arthralgie (17,0 %), prurit (14,2 %), éruption cutanée (13,2%), fièvre (12,4%), augmentation de l'aspartate aminotransférase (11,2 %) et hypothyroïdie (11,2 %). JEMPERLI a été arrêté définitivement chez 38 patientes (6,3 %) en raison d'effets indésirables, la plupart d'origine immunologique. Les effets indésirables étaient graves chez 11,2 % des patients ; les effets indésirables les plus graves étaient les effets indésirables d'origine immunologiques (voir rubrique 4.4).
Le profil de sécurité des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H dans l'étude GARNET (N=153) n'était pas différent de celui de l'ensemble de la population sous monothérapie présenté dans le Tableau 4.
Dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel
La sécurité du dostarlimab a été évaluée chez 241 patientes présentant un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant qui ont reçu dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel dans l'étude RUBY. Les patientes ont reçu des doses de 500 mg de dostarlimab toutes les 3 semaines pendant 6 cycles puis 1000 mg toutes les 6 semaines pour tous les cycles suivants.
Chez les patientes avec un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent (N=241), les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10%) étaient : éruption

cutanée (23,2%), éruption cutanée maculopapuleuse (14,5%), hypothyroïdie (14,5%), fièvre (12,9%) alanine aminotransférase augmentée (12,9%), aspartate aminotransférase augmentée (12,0%), et sècheresse cutanée (10,0%). JEMPERLI a été arrêté définitivement chez 12 patientes (5,0%) en raison d'effets indésirables ; la plupart d'origine immunologique. Les effets indésirables étaient graves chez 5,8% des patientes. L'effet indésirable grave le plus fréquent (>1 %) était la fièvre (2,9 %). L'effet indésirable d'origine immunologique le plus fréquent (>10 %) était l'hypothyroïdie (12,0 %). L'effet indésirable d'origine immunologique le plus fréquent (>1 %) entraînant l'arrêt du traitement était l'éruption maculo-papuleuse (1,2 %) (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

La liste des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques avec le dostarlimab en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie sont répertoriés dans le tableau 4 par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Sauf mention contraire, les fréquences des effets indésirables listés dans la colonne « dostarlimab en monothérapie » sont basées sur la fréquence des événements indésirables toutes causes confondues identifiés chez 605 patients atteints de tumeurs solides avancées ou récidivantes issus de l'étude GARNET exposés au dostarlimab en monothérapie pour une durée médiane de traitement de 24 semaines (extrêmes : 1 semaine à 229 semaines). Sauf indication contraire, les fréquences des effets indésirables listées dans la colonne « dostarlimab en association avec la chimiothérapie » sont basées sur la fréquence d'évènements indésirables toutes causes confondues identifiées chez 241 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant provenant de l'étude RUBY exposées au dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour une durée médiane de traitement de 43 semaines (intervalle allant de 3 à 193 semaines). Pour des informations supplémentaires de sécurité lorsque le dostarlimab est administré en association avec le carboplatine et le paclitaxel, veuillez-vous référer aux informations de prescription respectives des produits administrés en association.

Les effets indésirables connus pour survenir avec le dostarlimab en monothérapie ou avec le carboplatine ou le paclitaxel donnés seuls peuvent survenir pendant le traitement avec ces médicaments en association, même si ces réactions n'étaient pas rapportées dans les études cliniques avec le dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel.

Ces effets sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 4 : Effets indésirables chez les patients traités par dostarlimab

	Dostarlimab en monothérapie	**Dostarlimab en association avec la chimiothérapie**
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Anémie[a]	
Affections endocriniennes		
Très fréquent	Hypothyroïdie* [b]	Hypothyroïdie[e]
Fréquent	Hyperthyroïdie*, insuffisance surrénalienne*	Hyperthyroïdie
Peu fréquent	Thyroïdite*[c], hypophysite[d]	Thyroïdite, insuffisance surrénalienne
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Peu fréquent	Diabète sucré de type I, acidocétose diabétique	Diabète sucré de type I
Troubles du système nerveux		
Peu fréquent	Encéphalite, myasthénie grave	Syndrome myasthénique†, syndrome de Guillain-Barré†[f]
Affections oculaires		
Peu fréquent	Uvéite[g]	Uvéite
Affections cardiaques		
Peu fréquent		Myocardite†[h]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Fréquent	Pneumopathie inflammatoire *[i]	Pneumopathie inflammatoire
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Diarrhées, nausées, , vomissements	
Fréquent	Colite*[j],pancréatite[k], gastrite	Colite†[l], pancréatite

Peu fréquent	Œsophagite	Gastrite à médiation immunitaire† , vascularite gastro-intestinale†
Affections hépatobiliaires		
Fréquent	Hépatite*[m]	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Eruption cutanée*[n], prurit	Eruption cutanée[o], sècheresse cutanée
Peu fréquent	Syndrome de Stevens-Johnson†	
Affections musculosquelettiques et systémiques		
Très fréquent	Arthralgie*	
Fréquent	Myalgie	
Peu fréquent	Arthrite à médiation immunitaire, pseudopolyarthrite rhizomélique, myosite à médiation immunitaire	Arthrite à médiation immunitaire, myosite†
Troubles du rein et des voies urinaires		
Peu fréquent	Néphrite*[p]	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fièvre	Fièvre
Fréquent	Frissons	
Peu fréquent		Syndrome de réponse inflammatoire systémique†
Investigations		
Très fréquent	Augmentation des transaminases[q]	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Fréquent	Réaction à la perfusion*[r]	

†Inclut les événements identifiés dans d'autres essais cliniques chez des patients atteints de tumeurs solides et recevant le dostarlimab en monothérapie ou le dostarlimab en association avec différents types de thérapies anticancéreuses.

*Voir la rubrique « Description de certains effets indésirables »
[a]Inclut anémie et anémie hémolytique auto-immune
[b]Inclut hypothyroïdie et hypothyroïdie auto-immune
[c]Inclut thyroïdite et thyroïdite auto-immune
[d] Inclut hypophysite et hypophysite lymphocytaire
[e]Inclut hypothyroïdie et hypothyroïdie à médiation immunitaire
[f] Inclut le syndrome de Guillain-Barré et la polyneuropathie démyélinisante
[g]Inclut uvéite et iridocyclite
[h]Inclut myocardite et myocardite à médiation immunitaire
[i]Inclut pneumopathie inflammatoire, pneumopathie interstitielle diffuse et maladie pulmonaire à médiation immunitaire
[j]Inclut colite, entérocolite et entérocolite à médiation immunitaire
[k]Inclut pancréatite et pancréatite aigue
[l]Inclut colite et entérite
[m]Inclut hépatite, hépatite auto-immune et cytolyse hépatique
[n]Inclut éruption cutanée, éruption cutanée maculo-papuleuse, érythème, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée prurigineuse, éruption

cutanée érythémateuse, éruption cutanée papuleuse, érythème polymorphe, toxicité cutanée, éruption cutanée d'origine médicamenteuse, éruption cutanée toxique, éruption cutanée exfoliative et pemphigoïde
[o]Inclut éruption cutanée et éruption cutanée maculo-papuleuse
[p]Inclut néphrite et néphrite tubulo-interstitielle
[q]Inclut augmentation des transaminases, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée et hypertransaminasémie
[r] Inclut réactions liées à la perfusion et hypersensibilité.

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables décrits ci-dessous sont basés sur les données enregistrées dans une base de données de sécurité combinée de 605 patients de l'étude GARNET recevant dostarlimab pour un cancer de l'endomètre ou d'autres tumeurs solides avancées. Les effets indésirables d'origine immunologique ont été définis sur la base des événements de grade 2 et au-delà ; les fréquences indiquées ci-dessous excluent les événements de grade 1. Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites à la rubrique 4.2.
Effets indésirables d'origine immunologique (voir rubrique 4.4)
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique
Une pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique est survenue chez 14 (2,3 %) patients recevant dostarlimab, dont des cas de grade 2 (1,3 %), 3 (0,8 %) ou 4 (0,2 %). Une pneumopathie inflammatoire a entraîné l'arrêt du dostarlimab chez 8 patients (1,3 %).
Des corticoïdes systémiques (prednisone ≥ 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez 11(78,6 %) patients qui ont présenté une pneumopathie inflammatoire. La pneumopathie inflammatoire s'est résolue chez 11 patients (78,6 %).
Colite d'origine immunologique
Une colite est survenue chez 8 patients (1,3 %), dont des cas de grade 2 (0,7 %) ou 3 (0,7 %). Une colite n'a pas entraîné l'arrêt de dostarlimab chez les patients.
Des corticoïdes systémiques (prednisone ≥ 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez 5 patients (62,5 %). La colite s'est résolue chez 5 patients (62,5 %) ayant eu une colite.
Hépatite d'origine immunologique
Une hépatite d'une sévérité de grade 3 est survenue chez 3 patients (0,5 %). Des corticoïdes systémiques (prednisone ≥ 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez 2 patients (66,7 %). L'hépatite a entraîné l'arrêt du dostarlimab chez 1 patient (0,2 %) et s'est résolue chez 2 patients sur 3.
Endocrinopathies à médiation immunitaire
Une hypothyroïdie est survenue chez 46 patients (7,6 %), toutes de grade 2. L'hypothyroïdie n'a pas entraîné l'arrêt du dostarlimab et s'est résolue chez 17 patients (37,0 %).
Une hyperthyroïdie est survenue chez 14 patients (2,3 %), dont des cas de grade 2 ou 3 chez 2,1 % et 0,2 % de patients respectivement. L'hyperthyroïdie n'a pas entraîné l'arrêt du dostarlimab et s'est résolue chez 10 patients (71,4 %).
Une thyroïdite est survenue chez 3 patients (0,5 %), toutes étaient des cas de grade 2. La thyroïdite ne s'est pas résolue chez ces patients mais n'a pas nécessité l'arrêt du dostarlimab.
Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 7 patients (1,2 %), dont des cas de grade 2 ou 3 chez 0,5 % et 0,7 % de patients respectivement. L'insuffisance surrénalienne a entraîné l'arrêt du dostarlimab chez 1 patient (0,2 %) et s'est résolue chez 4 patients (57,1 %).
Néphrite à médiation immunitaire
Une néphrite, incluant aussi une néphrite tubulo-intersticielle, est survenue chez 3 patients (0,5 %) ; toutes de grade 2. Des corticoïdes systémiques (prednisone ≥ 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez 2 patients (66,7 %) ayant présentés une néphrite. La néphrite a entraîné l'arrêt du dostarlimab chez 1 patient (0,2%) et s'est résolue chez les trois patients.
Eruption cutanée d'origine immunologique
Une éruption cutanée d'origine immunologique (éruption cutanée, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée prurigineuse, pemphigoïde, éruption cutanée d'origine médicamenteuse, toxicité cutanée, éruption cutanée toxique) est survenue chez 31 patients (5,1 %), dont des cas de grade 3 chez 9 patients (1,5 %) recevant dostarlimab. Le temps médian de survenue de l'éruption cutanée était de 57 jours (extrêmes de 2 jours à 1485 jours). Des corticoïdes systémiques (prednisone ≥ 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez 9 patients (29 %) ayant présentés une éruption cutanée. L'éruption cutanée a nécessité l'arrêt du dostarlimab chez un patient (0,2%) et s'est résolue chez 24 patients (77,4 %).
Arthralgie d'origine immunologique
Une arthralgie d'origine immunologique est survenue chez 34 patients (5,6 %). Une arthralgie d'origine immunologique de grade 3 a été rapporté chez 5 patients (0,8 %) recevant du dostarlimab. Le temps médian de survenue de l'arthralgie était de 94,5 jours (extrêmes de 1 jour à 840 jours). Des corticoïdes systémiques (prednisone≥ 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez 3 patients (8,8 %) ayant présenté une arthralgie. L'arthralgie a nécessité l'arrêt du dostarlimab chez un patient (0,2%) et s'est résolue chez 19 patients (55,9 %) ayant présenté une arthralgie.
Réactions liées à la perfusion
Des réactions liées à la perfusion, parmi lesquelles des réactions d'hypersensibilité, ont été observées chez 6 patients (1,0 %), dont 0,3 % de grade 2 et 0,2 % de grade 3. Tous ces patients ont guéri de leur réaction à la perfusion.
Effets de la classe des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire
Des cas avec l'effet indésirable suivant ont été rapportés au cours du traitement par d'autres inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, qui peuvent également survenir au cours du traitement par dostarlimab : maladie cœliaque ; insuffisance pancréatique exocrine.
Immunogénicité
Dans l'étude GARNET, les anticorps anti-médicaments ont été dosés chez 315 patients ayant reçu dostarlimab ; l'incidence des anticorps anti-médicaments apparus sous traitement par dostarlimab était de 2,5 %. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 1,3 % des patientes. La co-administration avec le carboplatine et le paclitaxel n'a pas affecté l'immunogénicité du dostarlimab. Dans l'étude RUBY, parmi les 225 patientes qui étaient traitées par le dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel et dont la présence d'anticorps anti-médicaments était évaluable, il n'y a eu aucune incidence d'anticorps anti-médicaments apparus sous traitement par dostarlimab ou d'anticorps neutralisants apparus sous traitement.
Chez les patientes ayant développé des anticorps anti-dostarlimab, aucune altération de l'efficacité ou de la sécurité du dostarlimab n'a été mise en évidence.
Population âgée
Sur les 605 patientes traitées en monothérapie avec dostarlimab, 51,6% avaient moins de 65 ans, 36,9 % avaient entre 65 et moins de 75 ans et 11,5 % avaient 75 ans ou plus. Sur les 241 patientes traitées par dostarlimab en association avec carboplatine-paclitaxel, 52,3 % avaient moins de 65 ans, 36,5 % avaient entre 65 et moins de 75 ans, et 11,2 % avaient 75 ans ou plus. Globalement, aucune différence du point de vue de la tolérance n'a été signalée entre les patientes âgées (≥ 65 ans) et jeunes (< 65 ans).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

En cas de suspicions d'un surdosage, le patient devra être étroitement surveillé pour détecter tout signe ou symptôme évocateur d'effets ou de réactions indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et anticorps conjugués, Code ATC : L01FF07

Mécanisme d'action
Dostarlimab est un AcM humanisé d'isotype IgG4 qui se lie aux récepteurs PD 1 et bloque la liaison à ses ligands PD-L1 et PD-L2. L'inhibition de la réponse immunitaire médiée par la voie PD-1 entraîne la réactivation de la fonction des cellules-T telle que la prolifération, la production de cytokines et l'activité cytotoxique. Dostarlimab potentialise la réponse des cellules-T, dont les réponses immunitaires anti-tumorales via le blocage de la liaison du récepteur PD-1 à ses ligands PD-L1 et PD-L2. Dans des modèles tumoraux de souris syngéniques, le blocage de l'activité du récepteur PD-1 a entraîné une diminution de la croissance tumorale.

Efficacité et sécurité cliniques
RUBY : Etude contrôlée randomisée de dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel dans le traitement des patientes adultes avec un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent

L'efficacité et la sécurité du dostarlimab en association avec carboplatine-paclitaxel ont été étudiées dans une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle contrôlée contre placebo conduite chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent.

Les patientes étaient randomisées (1 :1) pour recevoir 500 mg de dostarlimab en association au carboplatine ASC 5 mg/mL/min et paclitaxel 175 mg/m^2 toutes les 3 semaines pendant 6 cycles puis dostarlimab 1000 mg toutes les 6 semaines (n=245) ou placebo plus carboplatine ASC 5 mg/mL/min et paclitaxel 175 mg/m^2 toutes les 3 semaines pendant 6 cycles puis placebo toutes les 6 semaines (n=249). La randomisation était stratifiée selon le statut MMR/MSI, une radiothérapie pelvienne externe antérieure et le statut de la maladie (récidivante, stade III nouvellement diagnostiqué ou stade IV nouvellement diagnostiqué). Le traitement a été poursuivi jusqu'à 3 ans ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable, une progression de la maladie ou une décision de l'investigateur. L'évaluation tumorale a été effectuée toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 25, toutes les 9 semaines jusqu'à la semaine 52 et toutes les 12 semaines par la suite. Après un suivi médian de 37 mois, 27 des 245 patientes randomisées dans le groupe dostarlimab plus carboplatine-paclitaxel avaient reçu le traitement pendant > 3 ans (date de cut-off : 22 Sep 2023).

Les critères d'éligibilité principaux pour l'étude étaient les cancers de l'endomètre nouvellement diagnostiqués de stade III ou stade IV selon la classification FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics), incluant les maladies de stade IIIA à IIIC1 avec présence d'une maladie évaluable ou mesurable selon les critères RECIST v1.1, les patientes avec une maladie de stade IIIC1 avec un carcinosarcome, une histologie à cellules claire, séreuse ou mixte (contenant ≥ 10% de carcinosarcome, une histologie à cellules claires ou séreuse) indépendamment de la présence de maladie évaluable ou mesurable à l'imagerie, une maladie de stade IIIC2 ou IV, indépendamment de la présence de maladie évaluable ou mesurable. L'étude a également inclus des patientes avec une première récidive de cancer de l'endomètre avec un faible potentiel de guérison par radiothérapie ou chirurgie seule ou en association, y compris des patientes qui avaient une première récidive de la maladie et n'avaient jamais reçu de traitement anticancéreux systémique ou qui avaient déjà reçu un traitement anti-cancéreux systémique néo-adjuvant/adjuvant et présentaient une récidive ou une progression de la maladie ≥ 6 mois après la fin du traitement (première récidive). Une radiothérapie antérieure n'était pas autorisée dans les 21 jours précédant le traitement à l'étude, à l'exclusion de la radiothérapie palliative qui était autorisée jusqu'à 1 semaine avant le traitement à l'étude.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1 chez les patientes atteintes de cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H avancé ou récidivant et chez toutes les patientes avec un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant (population globale), et la survie globale (OS) chez toutes les patientes avec un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant (population globale).

Au total, 494 patientes présentant un cancer de l'endomètre ont été évaluées dans l'analyse d'efficacité de RUBY. Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 65 ans (38% âgées de 65 à 74 ans et 13% âgées de 75 ans ou plus) ; 77% de type

caucasien, 12% de type noir, 3% de type asiatique ; indice de performance ECOG Eastern Cooperative Oncology Group de 0 (63%) ou 1 (37%) ; stade III nouvellement diagnostiqué 19% ; stade IV nouvellement diagnostiqué 34%, cancer de l'endomètre récidivant 48% ; carcinome endométrioïde 55%, carcinome mixte 4%, carcinosarcome 9%, carcinome à cellules claires 3%, carcinome séreux 21%, autre 8% ; et chirurgie préalable (91%), radiothérapie préalable (28%), thérapie anticancéreuse préalable (20%).

Le statut tumoral dMMR/MSI-H a été déterminé de manière prospective sur la base de tests locaux (IHC, PCR ou NGS) ou de tests centraux (IHC) lorsqu'aucun résultat local n'était disponible.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 5 et les Figures 1 et 2. La Survie sans progression (PFS) est présentée à partir de l'analyse initiale avec une médiane de suivi de 25 mois. Les résultats de l'OS sont basés sur la deuxième analyse intermédiaire avec une médiane de suivi de 37 mois. L'association dostarlimab plus carboplatine-paclitaxel a démontré des améliorations statistiquement significatives de la PFS évaluée par l'investigateur (dMMR/MSI-H et la population globale) et l'OS (population globale) versus placebo plus carboplatine-paclitaxel.

Tableau 5: Résultats d'efficacité dans l'étude RUBY pour la population globale et chez les patientes présentant un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H

Critère d'évaluation	**Population globale**		**Population dMMR / MSI-H**	
	Dostarlimab + carboplatine-paclitaxel (N=245)	**Placebo + carboplatine-paclitaxel (N=249)**	**Dostarlimab + carboplatine-paclitaxel (N=53)**	**Placebo + carboplatine-paclitaxel (N=65)**
Survie sans progression (PFS)[a]				
Médiane en mois (IC 95%)[b]	11,8 (9,6; 17,1)	7,9 (7,6 ; 9,5)	Non Atteinte (11,8 ; NA)	7,7 (5,6 ; 9,7)
Nombre (%) de patientes avec évènement	135 (55,1)	177 (71,1)	19 (35,8)	47 (72,3)
Hazard ratio (IC 95%)[c]	0,64 (0,51; 0,80)		0,28 (0,16; 0,50)	
Valeur de p [d]	<0,0001		<0,0001	
Survie globale (OS)[e, f]				
Médiane en mois (IC 95%) [b]	44,6 (32,6 ; NA)	28,2 (22,1 ; 35,6)	Non atteinte (NA ; NA)	31,4 (20,3; NA)
Nombre (%) de patientes avec évènement	109 (44,5)	144 (57,8)	12 (22,6)	35 (53,8)
Hazard ratio (IC 95%)[c]	0,69 (0,54 ; 0,89)		0,32 (0,17 ; 0,63)	
Valeur de p[d]	0,0020		Non applicable[g]	
Taux de réponse objective (ORR) [h]				
ORR, n (%) (IC 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)
Durée de la réponse (DOR) [h,i]				
Médiane en mois (IC 95%) [b]	10,6 (8,2 ; 17,6)	6,2 (4,4 ; 6,7)	Non atteinte (10,1 ; NA)	5,4 (3,9 ; 8,1)

IC: Intervalle de Confiance ; NA = non atteinte.
[a] Suivi médian de 25 mois (date de cut-off : 28 Sept 2022).
[b] Selon la méthode de Brookmeyer et Crowley
[c] Basé sur le modèle de régression de Cox stratifié.
[d] Valeur de p unilatérale sur la base du test de log-rank stratifié.
[e] La survie globale (OS) est un critère d'évaluation principal pour la population globale uniquement.
[f] Suivi médian de 37 mois (date de cut-off : 22 Sept 2023)
[g] Statistiquement non significatif puisqu'aucun test d'hypothèse n'a été réalisé concernant la survie globale (OS) dans la population dMMR/MSI-H.
[h] Évalué par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1[i] Pour les patientes avec une réponse partielle ou complète

Des analyses exploratoires pré-spécifiées de la survie sans progression (PFS) et de la survie globale (OS) ont été réalisées chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avec un système de réparation des mésappariements des bases compétent (pMMR)/stabilité

microsatellitaires (MSS) (n = 376). Le HR pour la PFS était de 0,76 (IC à 95 % : 0,59 ; 0,98) avec une PFS médiane de 9,9 mois pour le dostarlimab plus carboplatine-paclitaxel (n = 192) versus 7,9 mois pour le placebo plus carboplatine-paclitaxel (n = 184) (date de cut-off : 28 Sept 2022). Le HR pour l'OS était de 0,79 (IC à 95 % : 0,60 ; 1,04) avec une OS médiane de 34 mois pour le dostarlimab plus carboplatine-paclitaxel versus 27 mois pour le placebo plus carboplatine-paclitaxel (date de cut-off : 22 Sept 2023).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de survie sans progression évaluée par l'investigateur chez tous les patientes (population globale) avec un cancer de l'endomètre (étude RUBY)

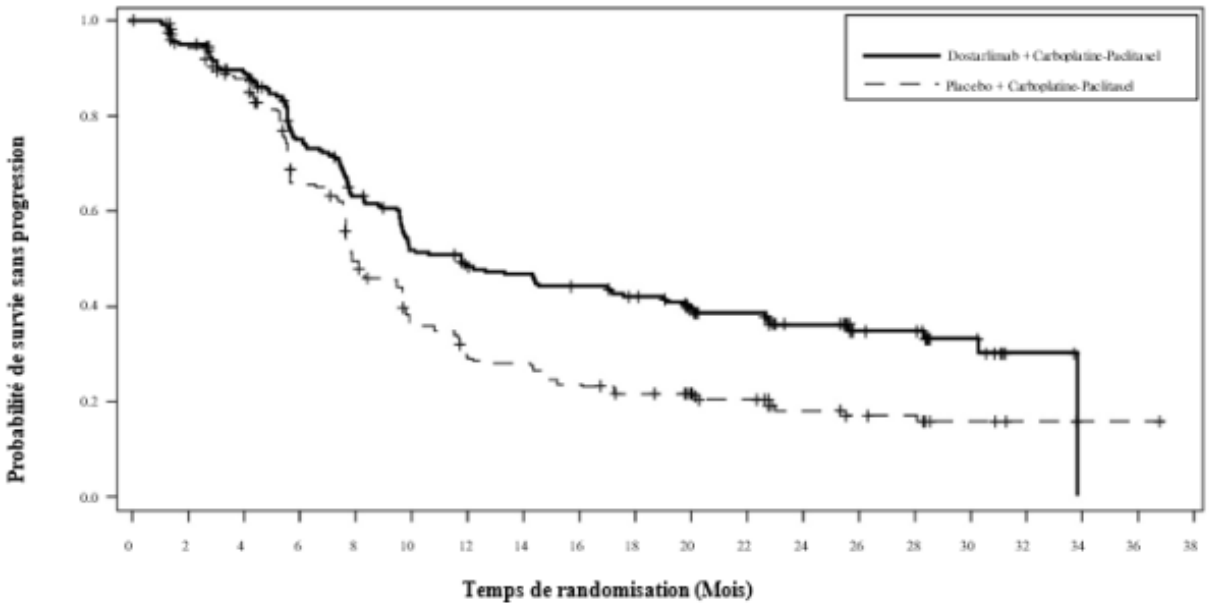
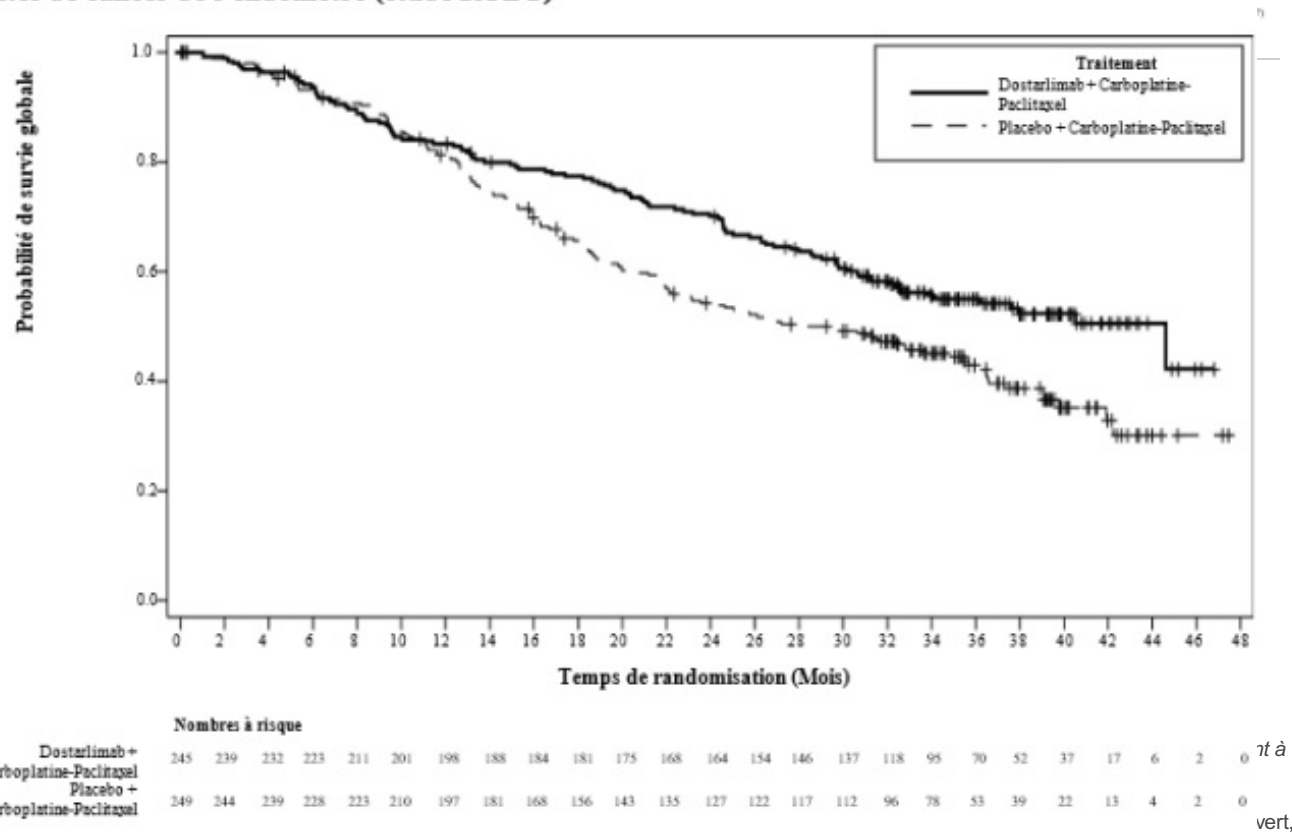


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de survie globale chez tous les patientes (population globale) atteintes de cancer de l'endomètre (étude RUBY)



nt à

vert, avec cohortes multiples parallèles. L'étude GARNET a inclus des cohortes d'expansion incluant des patients atteints de tumeurs solides récidivantes ou avancées, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles étaient limitées. La cohorte A1 a inclus des patientes présentant un cancer de l'endomètre avec une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine.

Les patientes ont reçu 500 mg de dostarlimab toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, suivis de 1 000 mg de dostarlimab toutes les 6 semaines. Le traitement était poursuivi jusqu'à ce qu'une toxicité inacceptable soit observée ou jusqu'à la progression de la maladie, pour une durée maximale de 2 ans.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse objective (ORR : Objective Response Rate) et la durée de la réponse (DOR : Duration of Response), évalués par un comité de revue indépendant centralisé (BICR) et en aveugle, selon les critères RECIST v1.1. La

population évaluée pour l'efficacité a été définie comme suit : patientes ayant une maladie mesurable à l'inclusion évaluée par le BICR à l'inclusion et suivies pendant un minimum de 24 semaines ou pendant moins de 24 semaines et qui ont arrêté le traitement en raison d'évènements indésirables ou de la progression de la maladie.
Au total, 143 patientes présentant un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H ont été évaluées dans l'analyse d'efficacité de l'étude GARNET.
Chez ces 143 patientes, les caractéristiques à l'inclusion étaient les suivantes : âge médian de 65 ans (52 % âgées de 65 ans ou plus) ; 77 % de type caucasien, 3,5 % de type asiatique, 2,8 % de type noir et indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 (39 %) ou 1 (61 %). Au moment du diagnostic, 21 % des patientes présentaient un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H au stade FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) IV. Au moment de l'entrée dans l'étude (dernière évaluation FIGO la plus récente), 67 % des patientes avaient un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H au stade FIGO IV. Le nombre médian de lignes de traitement antérieures était une ligne de traitement antérieure : une ligne de traitement antérieure pour 63 % des patientes, deux lignes de traitement antérieures ou plus pour 37 % des patientes. Quarante-neuf patientes (34 %) avaient reçu un traitement uniquement en néoadjuvant ou adjuvant avant de participer à l'étude.
Le statut dMMR/MSI-H de la tumeur était défini de façon prospective en fonction de tests locaux.
Les tests diagnostiques disponibles localement au niveau des sites (IHC, PCR ou NGS) ont été utilisés pour définir le statut dMMR/MSI-H à partir du matériel tumoral. Le test IHC, le plus fréquemment disponible, a été utilisé par la plupart des sites.

Le tableau 6 comprend les données d'efficacité recueillies chez les 143 patientes. La durée médiane globale du traitement en semaines était de 34 (de 2 à 200 semaines). Vingt-quatre pour cent des patientes ayant reçu du dostarlimab, quel que soit la quantité, ont reçu le traitement > 102 semaines (2 ans).

Tableau 6 : Résultats d'efficacité dans l'étude GARNET chez les patientes présentant un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H

Critère d'évaluation	**Résultats (N=143)**[a]
Taux de réponse objective (ORR)	
ORR n (%) (IC à 95 %)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Taux de réponse complète n (%)	23 (16.1)
Taux de réponse partielle n (%)	42 (29,4)
Durée de réponse (DOR)[b]	
Médiane, en mois	Non atteint
Patients avec durée ≥ 12 mois, n (%)	52 (80,0)
Patients avec durée ≥ 24 mois, n (%)	29 (44,6)
Taux de contrôle de la maladie (DCR)[c]	
DCR n (%) (IC à 95 %)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

IC: Intervalle de Confiance
[a] Données d'efficacité avec une médiane de suivi de 27,6 mois (date de cut-off : 1er novembre 2021).
[b] Pour les patientes avec une réponse partielle ou complète.
[c] Inclut les patientes avec une réponse complète, une réponse partielle et une maladie stable pendant au moins 12 semaines.

Efficacité et niveau d'expression de PD-L1
L'activité clinique a été observée quelle que soit l'expression de PDL-1 de la tumeur évaluée par le score positif combiné (CPS) par IHC. Le lien entre le niveau d'expression de PD-L1 et l'efficacité a été analysé post-hoc chez les patientes de la Cohorte A1 de l'étude GARNET chez lesquelles des échantillons de tissu étaient disponibles (N = 81) à la date de prise en compte des données, soit le 1er Mars 2020. Parmi les 23 patientes présentant un CPS de PD-L1 < 1 %, le taux de réponse objective était de 30,4 % (7/23, IC 95 % : 13,2 ; 52,9) et de 55,2 % (32/58, IC 95 % : 41,5 ; 68,3) parmi les 58 patientes présentant un CPS de PD-L1 ≥ 1 %.
Patientes âgées
Parmi les 108 patientes traitées avec dostarlimab de l'étude GARNET dans la population évaluée pour l'efficacité, 50% étaient âgées de plus de 65 ans.

Des résultats cohérents ont été observés dans la population âgée, où le taux de réponse objective (ORR) selon le critère BICR (IC 95 %) était de 42,6 % (29,2 % ; 56,8%) chez les patients de 65 ans ou plus.

Population pédiatrique

Dans une étude de phase 1 (SCOOP), la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité antitumorale de JEMPERLI en association avec le niraparib ont été évaluées chez 47 enfants et adolescents atteints de tumeurs solides récidivantes ou réfractaires, dont l'ostéosarcome et le neuroblastome. Les patients âgés de 5 ans à moins de 18 ans ont reçu JEMPERLI à des doses de 3 mg/kg ou 7,5 mg/kg (jusqu'à 500 mg) toutes les 3 semaines.

L'étude a été interrompue prématurément en raison de toxicités observées associées à une efficacité insuffisante. Aucune réponse en termes

d'efficacité n'a été observée chez les 17 patients atteints d'ostéosarcome ou de neuroblastome inclus dans la partie d'extension de l'étude. Le profil de tolérance de l'association dans la population pédiatrique ne peut être considéré comme établi en raison du nombre limité de patients pédiatriques évalués et d'une exposition limitée. Voir la rubrique 4.2 pour les informations relatives à l'utilisation pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du dostarlimab ont été évaluées en monothérapie et lors de l'administration en association avec le carboplatine et le paclitaxel.

Les propriétés du dostarlimab en monothérapie ou en association avec le carboplatine et le paclitaxel ont été caractérisées en utilisant une analyse pharmacocinétique de population effectuée sur 869 patients présentant diverses tumeurs solides, parmi lesquelles 546 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre. Lorsqu'il est administré à la dose thérapeutique recommandée en monothérapie (500 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, puis 1 000 mg toutes les 6 semaines), ou à la dose thérapeutique recommandée en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel (500 mg administré par intraveineuse toutes les 3 semaines pour les 6 premières doses, puis 1000 mg toutes les 6 semaines), le dostarlimab présente approximativement un doublement de l'accumulation (Cmin), cohérent avec la demi-vie terminale (t1/2). L'exposition au dostarlimab en monothérapie et/ou en association avec le carboplatine et le paclitaxel était similaire.

Absorption

Le dostarlimab étant administré par voie intraveineuse, les estimations du taux d'absorption ne sont pas pertinentes.

Distribution

D'après l'analyse PK de population, le volume moyen de distribution du dostarlimab à l'état d'équilibre est approximativement de 5,8 L (% de CV de 14,9 %).

Biotransformation

Le dostarlimab est un anticorps monoclonal IgG4 thérapeutique qui est théoriquement catabolisé par les lysosomes en petits peptides, acides aminés et petits hydrates de carbone selon le mécanisme de l'endocytose en phase liquide ou par récepteur interposé. Les produits de dégradation sont éliminés par excrétion rénale ou rejoignent les nutriments sans effet biologique.

Élimination

La clairance moyenne est de 0,007 L/h (% de CV de 30,2 %) à l'état d'équilibre. La $t_{1/2}$ à l'état d'équilibre est de 23,24 jours (% de CV de 20,8 %).

Il a été estimé que la clairance du dostarlimab est 7,8% plus faible quand le dostarlimab est administré en association avec le carboplatine et le paclitaxel. Il n'y a pas eu d'impact significatif sur l'exposition au dostarlimab.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition (à la fois la concentration maximale [Cmax] et l'aire sous la courbe concentration/temps, [ASC0-tau] et [ASC0-inf]) était approximativement proportionnelle à la dose.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Si l'on se base sur la relation entre l'exposition et l'efficacité et la tolérance, aucune différence cliniquement significative n'a été observée en termes d'efficacité et de sécurité lorsque l'exposition au dostarlimab était doublée. L'occupation totale du récepteur, mesurée par le dosage fonctionnel à la fois de la liaison directe à PD-1 et de la production d'IL-2, s'est maintenue pendant tout l'intervalle de temps entre les administrations, au schéma posologique thérapeutique recommandé.

Populations particulières

Une analyse pharmacocinétique de population effectuée à partir des données issues des patients n'indique pas d'effet cliniquement important de l'âge (extrêmes : 24 à 86 ans), du genre, de la race, de l'origine ethnique ou du type de la tumeur sur la clairance du dostarlimab.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale a été évaluée sur la base de la clairance estimée de la créatinine [CL_{CR} en mL/min] (CL_{CR} normale ≥ 90 mL/min, n = 305 ; légère : CL_{CR} = 60-89 mL/min, n = 397 ; modérée : CL_{CR} = 30-59 mL/min, n = 164; grave: CL_{CR} = 15-29 mL/min, n= 3, et insuffisance rénale terminale: CL_{CR} < 15 mL/min, n = 1). L'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance du dostarlimab a été évaluée par des analyses pharmacocinétiques de population chez des patients avec une insuffisance rénale légère ou modérée par rapport à des patients avec une fonction rénale normale. Aucune différence cliniquement importante dans la clairance du dostarlimab n'a été constatée entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée et les patients avec une fonction rénale normale. Le dostarlimab a des données limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique a été évaluée selon les critères de dysfonctionnement hépatique définis par le US NCI (National Cancer Institute) par bilirubine totale et aspartate aminotransférase (AST) (normal : bilirubine totale (BT) et AST ≤ à la limite supérieure de la normale [LSN], n=772 ; légère : BT > LSN à 1,5xLSN ou AST > LSN, n = 92 ; et modérée : BT > 1,5x à 3xLSN, quel que soit l'AST, n = 5). L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance du dostarlimab a été évaluée par des analyses pharmacocinétiques de population chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère comparé à des patients avec une fonction hépatique normale. Aucune différence cliniquement importante dans la clairance du dostarlimab n'a été constatée entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère et les patients avec une fonction hépatique normale. Le dostarlimab a des données limitées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et ne dispose d'aucune donnée chez les patients

atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

Dans une étude de phase 1 (SCOOP), la pharmacocinétique du dostarlimab a été évaluée chez 44 enfants et adolescents atteints de tumeurs solides récidivantes ou réfractaires. L'étude a été interrompue prématurément et par conséquent, les données pharmacocinétiques obtenues étaient limitées. Les échantillons de participants analysés à 7,5 mg/kg (N = 28) ont montré que les expositions au dostarlimab étaient généralement cohérentes avec celles observées chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'Homme sur la base d'études de toxicité à doses répétées d'une durée allant jusqu'à 3 mois chez le singe cynomolgus. Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le risque potentiel du dostarlimab en termes de carcinogénicité ou de génotoxicité.
Aucune étude de reproduction chez l'animal ni d'étude toxicologique sur le développement n'ont été réalisées avec le dostarlimab. Des modèles murins de gestation ont montré que le blocage de la signalisation du PD-L1 perturbait la tolérance vis-à-vis du fœtus et entraînait une augmentation de la mort fœtale. Ces résultats indiquent un risque potentiel selon lequel l'administration de dostarlimab pendant la grossesse pourrait nuire au fœtus, notamment en entrainant une augmentation du taux d'avortement ou de mortinatalité.
Aucun effet notable sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été observé chez les singes dans les études de toxicologie à doses répétées de 1 mois et 3 mois ; cependant ces résultats peuvent ne pas être représentatifs de tous les risques cliniques potentiels en raison de l'immaturité du système reproducteur des animaux utilisés dans les études. Par conséquent, la toxicité sur la fertilité reste inconnue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate trisodique dihydraté (E331)
Acide citrique monohydraté (E330)
Chlorhydrate de L-arginine
Chlorure de sodium
Polysorbate 80 (E433)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture du flacon
5 ans
Après dilution
En cas d'utilisation non immédiate, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant une durée de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, et pendant 6 heures à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) entre le moment de la préparation/dilution et la fin de l'administration.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent borosillicaté de type I de 10 ml avec un bouchon gris en élastomère chlorobutyle, laminé avec du fluoropolymère et scellé par un opercule en aluminium, contenant 500 mg de dostarlimab.
Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autre manipulation

Préparation/dilution

Les médicaments administrés par voie parentérale doivent être contrôlés visuellement avant administration afin de détecter d'éventuelles particules ou une coloration anormale. JEMPERLI est une solution légèrement opalescente, incolore à jaune. Jeter le flacon si des particules sont visibles.

JEMPERLI est compatible avec une poche pour perfusion intraveineuse (IV) en polychlorure de vinyle (PVC) avec ou sans di(2-ethylhexyl) phtalate (DEHP), éthylène-acétate de vinyle, polyéthylène (PE), polypropylène (PP) ou mélange de polyoléfines (PP+PE), et une seringue en PP.

Pour la dose de 500 mg, prélever 10 ml de JEMPERLI d'un flacon et les transférer dans une poche pour perfusion intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), ou une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %). La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 2 mg/ml et 10 mg/ml. Le volume total de la solution pour perfusion ne doit pas excéder 250 ml. Cela peut nécessiter de retirer un volume de diluant de la poche pour perfusion intraveineuse avant d'ajouter un volume de JEMPERLI dans la poche pour perfusion IV.
Par exemple, pour la préparation d'une dose de 500 mg dans une poche pour perfusion intraveineuse de 250 ml de diluant, pour obtenir une concentration de 2 mg/ml, il faudra retirer 10 ml de diluant de la poche pour perfusion intraveineuse de 250 ml. Ensuite, 10 ml de JEMPERLI seront prélevés du flacon et transférés dans la poche pour perfusion intraveineuse.
Pour la dose de 1 000 mg, prélever 10 ml de JEMPERLI de deux flacons (prélever 20 ml au total) et les transférer dans une poche pour perfusion intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), ou une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %),. La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 4 mg/ml et 10 mg/ml. Le volume total de la solution pour perfusion ne doit pas excéder 250 ml. Cela peut nécessiter de retirer un volume de diluant de la poche pour perfusion intraveineuse avant d'ajouter un volume de JEMPERLI dans la poche pour perfusion intraveineuse.

- Par exemple, pour la préparation d'une dose de 1 000 mg dans une poche pour perfusion intraveineuse de 250 ml de diluant, pour obtenir une concentration de 4 mg/ml, il faudra retirer 20 ml de diluant de la poche pour perfusion intraveineuse de 250 ml. Ensuite, 10 ml de JEMPERLI seront prélevés de chacun des deux flacons, pour un total de 20 ml, et transférés dans la poche pour perfusion intraveineuse.

Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement. Ne pas secouer la poche pour perfusion finale. Jeter tout liquide non utilisé restant dans le flacon.
Conservation
À conserver dans l'emballage d'origine jusqu'à la préparation, à l'abri de la lumière. La dose préparée peut être conservée :

- Soit à température ambiante ne dépassant pas 25 ºC pendant une durée maximale de 6 heures entre le moment de la dilution et la fin de la perfusion.
- Soit au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant une durée maximale de 24 heures entre le moment de la dilution et la fin de la perfusion. Si la solution diluée est conservée au réfrigérateur, la laisser revenir à température ambiante avant de l'administrer.

Administration
JEMPERLI doit être administré en perfusion intraveineuse par un professionnel de santé à l'aide d'une pompe à perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Les tubulures doivent être en PVC, en silicone durci au platine ou en PP ; les raccords en PVC ou en polycarbonate et les aiguilles en acier inoxydable. Un filtre en ligne en polyéther sulfone (PES) de 0,2 ou 0,22 micron doit être utilisé pendant l'administration de JEMPERLI.
JEMPERLI ne doit pas être administré par injection rapide ou en bolus intraveineux.
Ne pas co-administrer avec d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande
D24 YK11

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1538/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 avril 2021
Date du dernier renouvellement : 15 février 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/06/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu/.