JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 500 mg Dostarlimab.

1 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Dostarlimab.

Dostarlimab ist ein humanisierter monoklonaler *anti-programmed cell death protein-1* (PD-1)-Antikörper (Immunglobulin G4, IgG4), der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Säugetier-Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (*CHO*-Zellen) produziert wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Dosiereinheit (500-mg-Dosis) enthält 2 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis gelbe Lösung, im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln.

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung hat einen pH von etwa 6,0 und eine Osmolalität von etwa 300 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

JEMPERLI ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (*endometrial cancer*, EC) angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

JEMPERLI ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem EC mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von Fachärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Krebs eingeleitet und überwacht werden.

Der dMMR/MSI-H-Tumorstatus sollte anhand einer validierten Untersuchungsmethode wie IHC, PCR oder NGS* bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.1 für Informationen zu den in den Studien verwendeten Assays).

*IHC = Immunhistochemie; PCR = Polymerase-Kettenreaktion (*polymerase chain reaction*); NGS = *next-generation sequencing*.

Dosierung

JEMPERLI in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel
Wenn JEMPERLI in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel angewendet wird, wird auch auf die Produktinformation der kombinierten Arzneimittel verwiesen (siehe auch Abschnitt 5.1).

In Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 6 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg Dostarlimab als Monotherapie alle 6 Wochen für alle nachfolgenden Zyklen.

Das Dosierungsschema für die Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Die Anwendung von Dostarlimab sollte gemäß dem empfohlenen Schema bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

JEMPERLI Monotherapie
In der Monotherapie beträgt die empfohlene Dosis 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg alle 6 Wochen für alle nachfolgenden Zyklen.

Das Dosierungsschema für die Monotherapie ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Siehe Tabelle 2

Die Anwendung von Dostarlimab sollte gemäß dem empfohlenen Schema bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierungsanpassungen
Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Ein Aufschub oder ein Abbruch der Behandlung kann, je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit, notwendig sein. Die für das Nebenwirkungsmanagement empfohlenen Anpassungen der Behandlung sind in Tabelle 3 aufgeführt.

In Abschnitt 4.4 werden detaillierte Empfehlungen zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion gegeben.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 2

Patientenkarte

Alle Ärzte, die JEMPERLI verschreiben, müssen die Patientinnen über die Patientenkarte informieren und erklären, was im Falle von Symptomen immunvermittelter Nebenwirkungen zu tun ist. Der Arzt stellt jeder Patientin eine Patientenkarte zur Verfügung.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen
Für Patientinnen im Alter von 65 Jahren oder älter wird keine Dosierungsanpassung empfohlen.

Über die Anwendung von JEMPERLI bei Patientinnen im Alter über 75 Jahren liegen nur begrenzte klinische Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion wird keine Dosierungsanpassung empfohlen. Für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialyse erhalten, liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patientinnen mit leichter Einschränkung der Leberfunktion wird keine Dosierungs-

Tabelle 1: Dosierungsschema für JEMPERLI in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel

	In Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel[a] 500 mg einmal alle 3 Wochen (1 Zyklus = 3 Wochen)						1 000 mg als Monotherapie einmal alle 6 Wochen bis zur Progression der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren (1 Zyklus = 6 Wochen)			
Zyklus	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5	Zyklus 6	Zyklus 7	Zyklus 8	Zyklus 9	Dosierung Q6W fortsetzen
Woche	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

3 Wochen zwischen Zyklus 6 und Zyklus 7

[a] Die Anwendung von Dostarlimab erfolgt vor der Anwendung von Carboplatin und Paclitaxel am gleichen Tag.

Tabelle 2: Dosierungsschema für JEMPERLI in der Monotherapie

	500 mg einmal alle 3 Wochen (1 Zyklus = 3 Wochen)				1 000 mg einmal alle 6 Wochen bis zur Progression der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität (1 Zyklus = 6 Wochen)			
Zyklus	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5	Zyklus 6	Zyklus 7	Dosierung Q6W fortsetzen
Woche	1	4	7	10	13	19	25	

3 Wochen zwischen Zyklus 4 und Zyklus 5

Tabelle 3: Empfohlene Anpassungen der Behandlung mit JEMPERLI

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad[a]	Anpassung der Behandlung
Kolitis	2 oder 3	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	4	Dauerhaft beenden.
Hepatitis	Grad 2 mit AST[b] oder ALT[c] > 3 und bis zu 5 × ULN[d] oder Gesamtbilirubin > 1,5 und bis zu 3 × ULN	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	Grad ≥ 3 mit AST oder ALT > 5 × ULN oder Gesamtbilirubin > 3 × ULN	Dauerhaft beenden (siehe Ausnahme unten)[e].
Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM)	3 oder 4 (Hyperglykämie)	Behandlung unterbrechen. Behandlung bei angemessen behandelten, klinisch und metabolisch stabilen Patientinnen wieder aufnehmen.
Hypophysitis oder Nebenniereninsuffizienz	2, 3 oder 4	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht. Im Falle eines Wiederauftretens oder einer Verschlechterung während einer adäquaten Hormontherapie, die Behandlung dauerhaft beenden.
Hypothyreose oder Hyperthyreose	3 oder 4	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
Pneumonitis	2	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht. Falls Grad 2 erneut auftritt, die Behandlung dauerhaft beenden.
	3 oder 4	Dauerhaft beenden.
Nephritis	2	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	3 oder 4	Dauerhaft beenden.
Exfoliative dermatologische Erkrankungen (z. B. SJS[f], TEN[g], DRESS[h])	vermutet	Behandlung bei jedem Schweregrad unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn nicht bestätigt oder die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	bestätigt	Dauerhaft beenden.
Myokarditis	2, 3 oder 4	Dauerhaft beenden.
Schwere neurologische Toxizitäten (Myastheniesyndrom/ Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis, transverse Myelitis)	2, 3 oder 4	Dauerhaft beenden.

Fortsetzung Tabelle 3 auf Seite 3

anpassung empfohlen. Für Patientinnen mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen nur begrenzte Daten vor, für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von JEMPERLI bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Außerhalb der zugelassenen Indikationen wurde JEMPERLI in Kombination mit Niraparib bei Kindern im Alter von 5 bis unter 18 Jahren mit rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren, einschließlich Osteosarkom und Neuroblastom, untersucht. Die Studiendaten sind jedoch begrenzt und die Ergebnisse der Studie lassen nicht schlussfolgern, dass der Nutzen einer solchen Anwendung die Risiken überwiegt. Die zurzeit vorliegenden Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

JEMPERLI darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden. JEMPERLI sollte als intravenöse Infusion mit einer intravenösen Infusionspumpe über einen Zeitraum von 30 Minuten angewendet werden.

JEMPERLI darf nicht als schnelle intravenöse Infusion oder Bolusinjektion angewendet werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Immunvermittelte Nebenwirkungen, die schwerwiegend oder tödlich sein können, können bei Patienten und Patientinnen auftreten, die mit *programmed cell death protein-1 / programmed cell death-ligand 1* (PD-1/PD-L1)-blockierenden Antikörpern, einschließlich Dostarlimab, behandelt werden. Die immunvermittelten Nebenwirkungen treten meistens während der Behandlung mit Anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern auf. Es können allerdings auch Symptome nach Ende der Behandlung auftreten. Immunvermittelte Nebenwirkungen können in jedem Organ oder Gewebe auftreten und mehr als ein Organsystem gleichzeitig betreffen. Die wichtigen immunvermittelten Nebenwirkungen in diesem Abschnitt umfassen nicht alle möglichen schwerwiegenden und tödlichen immunvermittelten Reaktionen.

Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen ist essenziell, um die sichere Anwendung von Anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern zu gewähr-

Fortsetzung Tabelle 3

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad[a]	Anpassung der Behandlung
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich, aber nicht begrenzt auf Myositis, Sarkoidose, autoimmunhämolytische Anämie, Pankreatitis, Iridozyklitis, Uveitis, diabetische Ketoazidose, Arthralgie, Abstoßung eines soliden Organtransplantats, Graft-versus-Host-Syndrom)	3	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	4	Dauerhaft beenden.
Wiederauftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen nach dem Abklingen zu ≤ Grad 1 (außer bei Pneumonitis, siehe oben)	3 oder 4	Dauerhaft beenden.
Andere Nebenwirkungen	**Schweregrad[a]**	**Anpassung der Behandlung**
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	2	Behandlung unterbrechen. Bei Abklingen innerhalb von 1 Stunde nach Beendigung kann die Infusion bei 50 % der anfänglichen Infusionsrate erneut begonnen werden. Ein erneuter Beginn der Infusion ist auch möglich, wenn die Symptome mit Prämedikation abklingen. Falls Grad 2 mit adäquater Prämedikation erneut auftritt, die Behandlung dauerhaft beenden.
	3 oder 4	Dauerhaft beenden.

[a] Die Toxizität wird auf Basis der Allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) des US National Cancer Institute Version 5.0 klassifiziert.
[b] AST = Aspartataminotransferase
[c] ALT = Alaninaminotransferase
[d] ULN = *upper limit of normal* (obere Normgrenze)
[e] Bei Patientinnen mit Lebermetastasen, die die Behandlung mit einer Grad-2-Erhöhung der AST oder ALT beginnen, sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn AST oder ALT mindestens 1 Woche um ≥ 50 % im Vergleich zur Baseline erhöht ist.
[f] SJS = Stevens-Johnson-Syndrom
[g] TEN = toxische epidermale Nekrolyse
[h] DRESS = Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen

leisten. Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen überwacht werden. Hämatologische und klinische Chemie, einschließlich Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktionstests, sollten zu Beginn und regelmäßig während der Behandlung beurteilt werden. Im Falle des Verdachts auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine adäquate Beurteilung, einschließlich Beratung durch einen Facharzt, gewährleistet werden.

Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Dostarlimab unterbrochen oder dauerhaft beendet werden und Corticosteroide (1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder ein gleichwertiges Präparat) oder eine andere angemessene Therapie angewendet werden (siehe unten und Abschnitt 4.2). Bei einer Verbesserung auf Grad ≤ 1 sollte das Ausschleichen der Corticosteroide beginnen und für 1 Monat oder länger fortgesetzt werden. Basierend auf begrenzten Daten aus klinischen Studien mit Patienten und Patientinnen, deren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht mit der Anwendung von Corticosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Anwendung anderer systemischer Immunsuppressiva in Erwägung gezogen werden. Bei Endokrinopathien sollte eine Hormonersatztherapie eingeleitet werden, wenn dies gerechtfertigt ist.

Die Behandlung mit Dostarlimab sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine immunvermittelte Nebenwirkung des Grades 3 erneut oder eine immunvermittelte Nebenwirkung des Grades 4 auftritt, außer für Endokrinopathien, die mit Hormonersatztherapien kontrolliert sind, und wenn in Tabelle 3 nicht anders angegeben.

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten und Patientinnen, die Dostarlimab erhalten, wurde Pneumonitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Pneumonitis überwacht werden. Bei Verdacht einer Pneumonitis sollte die Diagnose durch bildgebende Röntgenverfahren bestätigt und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Die Patientinnen sollten durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Corticosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Kolitis

Dostarlimab kann immunvermittelte Kolitis verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Kolitis überwacht werden und durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie, mit Antidiarrhoika und Corticosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Hepatitis

Dostarlimab kann immunvermittelte Hepatitis verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten, basierend auf der klinischen Beurteilung, wie angegeben regelmäßig auf Veränderungen der Leberfunktion überwacht werden und durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Corticosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Thyreoiditis, Hypophysitis, Diabetes mellitus Typ 1, diabetische Ketoazidose und Nebenniereninsuffizienz wurden bei Patienten und Patientinnen berichtet, die Dostarlimab erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Hypothyreose und Hyperthyreose

Immunvermittelte Hypothyreose und Hyperthyreose (einschließlich Thyreoiditis) traten bei Patienten und Patientinnen auf, die Dostarlimab erhielten. Dabei kann auf eine Hyperthyreose eine Hypothyreose folgen. Die Patientinnen sollten hinsichtlich anomalen Schilddrüsenfunktionstests vor und regelmäßig während der Behandlung sowie bei Bedarf, basierend auf der klinischen Beurteilung, überwacht werden. Immunvermittelte Hypothyreose und Hyperthyreose (einschließlich Thyreoiditis) sollten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Nebenniereninsuffizienz

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz trat bei Patienten und Patientinnen auf, die Dostarlimab erhielten. Die Patientinnen sollten auf klinische Anzeichen und Symptome von Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Im Falle symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollten die Patientinnen wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Nephritis

Dostarlimab kann immunvermittelte Nephritis verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten auf Veränderungen der Nierenfunktion überwacht werden und durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Corticosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Hautreaktionen

Bei Patienten und Patientinnen, die Dostarlimab erhalten, wurden immunvermittelte Ausschläge, einschließlich Pemphigoid, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Ausschlägen überwacht werden. Das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), welches lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, wurde im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Dostarlimab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Fälle von toxischer epidermaler Nekrolyse wurden bei Patienten und Patientinnen, die mit PD-1 Inhibitoren behandelt

wurden, berichtet. Patientinnen sind über die Anzeichen und Symptome von schweren Hautreaktionen aufzuklären und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen. Patientinnen sollen aufgefordert werden, bei Auftreten jeglicher Anzeichen oder Symptome umgehend einen Arzt zu konsultieren. Bei Verdacht auf schwere Hautreaktionen sind die Patientinnen zur weiteren Beurteilung und Behandlung an einen Facharzt zu überweisen und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen zu behandeln.

Die Anwendung von Dostarlimab sollte nur mit Vorsicht für Patientinnen erwogen werden, die zuvor mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln gegen Krebs eine schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktion hatten.

Immunvermittelte Arthralgie

Eine immunvermittelte Arthralgie wurde bei Patienten und Patientinnen berichtet, die Dostarlimab erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome einer Arthralgie überwacht werden. Der Verdacht auf eine immunvermittelte Arthralgie sollte bestätigt und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Die Patientinnen sollten durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Corticosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Dostarlimab können andere mögliche immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten, einschließlich potenziell schwerwiegender Ereignisse (z. B. Myositis, Myokarditis, Enzephalitis, demyelinisierende Neuropathie [einschließlich Guillain-Barré-Syndrom], Sarkoidose). Die bei weniger als 1 % der Patienten und Patientinnen, die in klinischen Studien mit einer Dostarlimab-Monotherapie behandelt wurden, berichteten immunvermittelten Nebenwirkungen mit klinischer Signifikanz umfassen Enzephalitis, autoimmunhämolytische Anämie, Pankreatitis, Iridozyklitis und Uveitis. Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen überwacht und wie in Abschnitt 4.2 beschrieben behandelt werden. Die Abstoßung eines soliden Organtransplantats wurde bei Patienten und Patientinnen berichtet, die mit zugelassenen PD-1-Inhibitoren behandelt wurden. Eine Behandlung mit Dostarlimab kann das Risiko der Abstoßung von soliden Organtransplantaten erhöhen. Für diese Patientinnen sollte der Nutzen einer Behandlung mit Dostarlimab gegenüber dem Risiko einer möglichen Organtransplantatabstoßung abgewogen werden.

Tödliche oder andere schwerwiegende Komplikationen können bei Patientinnen auftreten, die vor oder nach der Behandlung mit einem Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten. Komplikationen im Zusammenhang mit der Transplantation umfassen das hyperakute Graft-versus-Host-Syndrom (*graft-versus-host disease*, GvHD), akute GvHD, chronische GvHD, Lebervenenverschlusskrankheit nach intensitätsreduziertem Schema zur Konditionierung sowie Fiebersyndrom, das eine Steroidbehandlung erfordert (ohne bekannte infektiöse Ursache). Diese Komplikationen können trotz Interventionstherapie zwischen PD-1/PD-L1-Blockade und allogener HSZT auftreten. Die Patientinnen müssen engmaschig auf Komplikationen im Zusammenhang mit der Transplantation überwacht und sofort behandelt werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Behandlung mit einem Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper vor oder nach einer allogenen HSZT muss überprüft werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Dostarlimab kann Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion verursachen, die schwerwiegend sein können (siehe Abschnitt 4.8). Bei schwerwiegenden (Grad 3) oder lebensbedrohlichen (Grad 4) Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sollte die Infusion abgebrochen und die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten und Patientinnen, die von klinischen Studien ausgeschlossen wurden

Patienten und Patientinnen mit folgendem Status wurden von der GARNET-Studie ausgeschlossen: *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-Performance-Status (PS) bei Baseline ≥ 2; unkontrollierte Metastasen im Zentralnervensystem oder karzinomatöse Meningitis; andere Malignome innerhalb der letzten 2 Jahre; Immundefizienz oder Erhalt einer immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen; aktive HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktive Autoimmunerkrankung, die innerhalb der letzten 2 Jahre eine systemische Therapie, ausgenommen Ersatztherapie, erforderte; interstitielle Lungenerkrankung in der Vorgeschichte; Verabreichung eines Lebendimpfstoffes innerhalb von 14 Tagen.

Patientinnen mit folgendem Status wurden von der RUBY-Studie ausgeschlossen: begleitende maligne Erkrankung oder frühere nicht-endometriale invasive maligne Erkrankung, bei der die Patientinnen weniger als 3 Jahre krankheitsfrei waren oder bei der sie eine aktive Behandlung gegen das Malignom in den letzten 3 Jahren erhielten; unkontrollierte Metastasen im Zentralnervensystem oder karzinomatöse Meningitis, oder beides; bekannte HIV-, aktive Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion in der Vorgeschichte; Immundefizienz oder Erhalt einer immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen; Patientinnen mit hohem medizinischen Risiko aufgrund einer schweren, unkontrollierten medizinischen Erkrankung, nicht-maligner systemischen Erkrankung oder einer aktiven Infektion, die eine systemische Therapie benötigt; oder Verabreichung eines Lebendimpfstoffes innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung, während der Studienbehandlung und bis zu 180 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung.

Nach sorgfältiger Abwägung des möglicherweise erhöhten Risikos können diese Patientinnen mit Dostarlimab unter angemessener medizinischer Betreuung behandelt werden.

Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 80 (siehe Abschnitt 2), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 500-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei". Dieses Arzneimittel kann in 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnt werden. Dies sollte bei Patientinnen unter salzarmer Diät beachtet werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Untersuchung von Wechselwirkungen durchgeführt. Bei monoklonalen Antikörpern (*monoclonal antibodies*, mAb) wie Dostarlimab handelt es sich nicht um Substrate für Cytochrom P450 oder Wirkstoff-Transporter. Dostarlimab ist kein Zytokin und wahrscheinlich kein Zytokin-Modulator. Zudem wird keine pharmakokinetische Interaktion von Dostarlimab mit niedermolekularen Wirkstoffen erwartet. Es gibt keine Nachweise einer Wechselwirkung durch eine nicht-spezifische Clearance des Lysosom-Abbaus für Antikörper.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Es besteht ein Risiko im Zusammenhang mit der Anwendung von Dostarlimab an Frauen im gebärfähigen Alter. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Dostarlimab und bis 4 Monate nach der letzten Dostarlimab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Dostarlimab bei Schwangeren vor. Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann Dostarlimab schädliche pharmakologische Wirkungen beim Fötus hervorrufen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird.

Es wurden keine Tierstudien zur Reproduktion und Entwicklung mit Dostarlimab durchgeführt. Die Hemmung des PD-1/PD-L1-Signalwegs kann jedoch zu einem erhöhten Risiko für immunvermittelte Abstoßung des sich entwickelnden Fötus und damit zum fetalen Tod führen (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline (IgG4) die Plazenta passieren; daher besteht bei Dostarlimab als IgG4 die Möglichkeit, dass es von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen wird.

Die Anwendung von JEMPERLI während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dostarlimab/die Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

JEMPERLI soll während der Stillzeit nicht angewendet werden und das Stillen soll für mindestens 4 Monate nach der letzten Dostarlimab-Dosis vermieden werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Dostarlimab durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

JEMPERLI hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Dostarlimab ist am häufigsten mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich schwerwiegender Reaktionen, klangen nach Einleitung einer angemessenen medizinischen Behandlung oder Beendigung der Dostarlimab-Therapie ab (siehe unten „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen").

Dostarlimab in der Monotherapie
Die Sicherheit von Dostarlimab wurde bei 605 Patienten und Patientinnen mit EC oder anderen fortgeschrittenen soliden Tumoren beurteilt, die eine Dostarlimab-Monotherapie im Rahmen der GARNET-Studie erhielten, einschließlich 153 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H EC. Die Patienten und Patientinnen erhielten 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg alle 6 Wochen für alle nachfolgenden Zyklen.

Bei Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenen oder rezidivierenden soliden Tumoren (n = 605) waren die häufigsten Nebenwirkungen (> 10 %) Anämie (28,6 %), Diarrhö (26,0 %), Übelkeit (25,8 %), Erbrechen (19,0 %), Arthralgie (17,0 %), Pruritus (14,2 %), Ausschlag (13,2 %), Fieber (12,4 %), erhöhte Aspartataminotransferase (11,2 %) und Hypothyreose (11,2 %). JEMPERLI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 38 (6,3 %) Patienten und Patientinnen dauerhaft abgesetzt. Bei den meisten dieser Nebenwirkungen handelte es sich um immunvermittelte Ereignisse. Die Nebenwirkungen waren bei 11,2 % der Patienten und Patientinnen schwerwiegend. Die meisten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4).

Das Sicherheitsprofil hat sich bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H EC in der GARNET-Studie (n = 153) nicht von dem in der gesamten Monotherapie-Population (siehe Tabelle 4) unterschieden.

Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel
In der RUBY-Studie wurde die Sicherheit von Dostarlimab bei 241 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, untersucht. Die Patientinnen erhielten 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 6 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg alle 6 Wochen für alle nachfolgenden Zyklen.

Bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC (n = 241) waren die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 10 %) Ausschlag (23,2 %), Ausschlag makulo-papulös (14,5 %), Hypothyreose (14,5 %), Fieber (12,9 %), erhöhte Alaninaminotransferase (12,9 %), erhöhte Aspartataminotransferase (12,0 %) und trockene Haut (10,0 %). JEMPERLI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 12 (5,0 %) Patientinnen dauerhaft abgesetzt. Bei den meisten dieser Nebenwirkungen handelte es sich um immunvermittelte Ereignisse. Die Nebenwirkungen waren bei 5,8 % der Patientinnen schwerwiegend. Die häufigste (> 1 %) schwerwiegende Nebenwirkung war Fieber (2,9 %). Die häufigste (> 10 %) immunvermittelte Nebenwirkung war Hypothyreose (12,0 %), mit Ausschlag makulo-papulös (1,2 %) als häufigste (> 1 %) immunvermittelte Nebenwirkung, die zum Absetzen der Behandlung geführt hat (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien mit Dostarlimab als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie gemeldeten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und nach Häufigkeit in Tabelle 4 aufgelistet. Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die in der Spalte „Dostarlimab Monotherapie" gelistet sind, auf allen unerwünschten Ereignissen, die bei 605 Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenen oder rezidivierenden soliden Tumoren aus der GARNET-Studie ermittelt wurden und die Dostarlimab als Monotherapie über eine mediane Behandlungsdauer von 24 Wochen (Bereich: 1 Woche bis 229 Wochen) erhielten. Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die in der Spalte „Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie" gelistet sind, auf allen unerwünschten Ereignissen, die bei 241 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC aus der RUBY-Studie ermittelt wurden und die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für eine mediane Behandlungsdauer von 43 Wochen (Bereich: 3 Wochen bis 193 Wochen) erhielten. Wenn Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel angewendet wird, wird für zusätzliche Sicherheitsinformationen auf die Produktinformation der kombinierten Arzneimittel verwiesen.

Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Dostarlimab als Monotherapie oder bei der alleinigen Anwendung von Carboplatin oder Paclitaxel bekannt sind, können auch bei der Behandlung mit diesen Arzneimitteln in Kombination auftreten, auch wenn diese Nebenwirkungen nicht in den klinischen Studien mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel beobachtet wurden.
Die Reaktionen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten, ausgewählten Nebenwirkungen basieren auf der Sicherheit von Dostarlimab aus einer kombinierten Monotherapie-Sicherheitsdatenbank mit

Tabelle 4: Nebenwirkungen bei Patienten und Patientinnen, die mit Dostarlimab behandelt wurden

	Dostarlimab Monotherapie	Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig	Anämie[a]	
Endokrine Erkrankungen		
Sehr häufig	Hypothyreose*[b]	Hypothyreose[e]
Häufig	Hyperthyreose*, Nebennierenrindeninsuffizienz*	Hyperthyreose
Gelegentlich	Thyreoiditis*[c], Hypophysitis[d]	Thyreoiditis, Nebenniereninsuffizienz
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gelegentlich	Diabetes mellitus Typ 1, diabetische Ketoazidose	Diabetes mellitus Typ 1
Erkrankungen des Nervensystems		
Gelegentlich	Enzephalitis, Myasthenia gravis	Myastheniesyndrom†, Guillain-Barré-Syndrom†[f]
Augenerkrankungen		
Gelegentlich	Uveitis[g]	Uveitis
Herzerkrankungen		
Gelegentlich		Myokarditis†[h]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Häufig	Pneumonitis*[i]	Pneumonitis

Fortsetzung Tabelle 4 auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 4

	Dostarlimab Monotherapie	Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen	
Häufig	Kolitis*[j], Pankreatitis[k], Gastritis	Kolitis†[l], Pankreatitis
Gelegentlich	Ösophagitis	immunvermittelte Gastritis†, gastrointestinale Vaskulitis†
Leber- und Gallenerkrankungen		
Häufig	Hepatitis*[m]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Sehr häufig	Ausschlag*[n], Pruritus	Ausschlag[o], trockene Haut
Gelegentlich	Stevens-Johnson-Syndrom†	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Sehr häufig	Arthralgie*	
Häufig	Myalgie	
Gelegentlich	immunvermittelte Arthritis, Polymyalgia rheumatica, immunvermittelte Myositis	immunvermittelte Arthritis, Myositis†
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gelegentlich	Nephritis*[p]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Fieber	Fieber
Häufig	Schüttelfrost	
Gelegentlich		systemisches inflammatorisches Response-Syndrom†
Untersuchungen		
Sehr häufig	erhöhte Transaminasen[q]	erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion*[r]	

† umfasst Ereignisse, die in anderen klinischen Studien bei Patienten und Patientinnen mit soliden Tumoren, die Dostarlimab als Monotherapie oder in Kombination mit verschiedenen Antitumortherapien erhalten haben, identifiziert wurden
* siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“
[a] umfasst Anämie und autoimmunhämolytische Anämie
[b] umfasst Hypothyreose und autoimmune Hypothyreose
[c] umfasst Thyreoiditis und Immunthyreoiditis
[d] umfasst Hypophysitis und lymphozytäre Hypophysitis
[e] umfasst Hypothyreose und immunvermittelte Hypothyreose
[f] umfasst Guillain-Barré-Syndrom und demyelinisierende Polyneuropathie
[g] umfasst Uveitis und Iridozyklitis
[h] umfasst Myokarditis und immunvermittelte Myokarditis
[i] umfasst Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung und immunvermittelte Lungenerkrankung
[j] umfasst Kolitis, Enterokolitis und immunvermittelte Enterokolitis
[k] umfasst Pankreatitis und Pankreatitis akut
[l] umfasst Kolitis und Enteritis
[m] umfasst Hepatitis, autoimmune Hepatitis und hepatische Zytolyse
[n] umfasst Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Erythem, makulösen Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, erythematösen Hautausschlag, Ausschlag papulös, Erythema multiforme, Hauttoxizität, Medikamentenausschlag, toxischen Hautausschlag, exfoliativen Hautausschlag und Pemphigoid
[o] umfasst Ausschlag und Ausschlag makulo-papulös
[p] umfasst Nephritis und tubulo-interstitielle Nephritis
[q] umfasst erhöhte Transaminasen, erhöhte Alaninaminotransferasen, erhöhte Aspartataminotransferasen und Hypertransaminasämie
[r] umfasst Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und Überempfindlichkeit

605 Patienten und Patientinnen aus der GARNET-Studie mit EC oder anderen fortgeschrittenen soliden Tumoren. Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden definiert als Ereignisse des Grades 2 oder höher. Die nachfolgenden Häufigkeiten umfassen keine Ereignisse des Grades 1. Die Empfehlungen zum Umgang mit diesen Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Immunvermittelte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)

Immunvermittelte Pneumonitis
Immunvermittelte Pneumonitis trat bei 14 (2,3 %) Patienten und Patientinnen auf, einschließlich Pneumonitis Grad 2 (1,3 %), Grad 3 (0,8 %) und Grad 4 (0,2 %). Pneumonitis führte bei 8 (1,3 %) Patienten und Patientinnen zum Absetzen von Dostarlimab.

Systemische Corticosteroide (Prednison ≥ 40 mg pro Tag oder ein gleichwertiges Präparat) waren bei 11 (78,6 %) Patienten und Patientinnen mit einer Pneumonitis notwendig. Die Pneumonitis klang bei 11 (78,6 %) der Patienten und Patientinnen ab.

Immunvermittelte Kolitis
Kolitis trat bei 8 (1,3 %) Patienten und Patientinnen auf, einschließlich Kolitis Grad 2 (0,7 %) und Grad 3 (0,7 %). Kolitis führte bei keinem Patienten und keiner Patientin zum Absetzen von Dostarlimab.

Systemische Corticosteroide (Prednison ≥ 40 mg pro Tag oder ein gleichwertiges Präparat) waren bei 5 (62,5 %) Patienten und Patientinnen notwendig. Die Kolitis klang bei 5 (62,5 %) der Patienten und Patientinnen ab.

Immunvermittelte Hepatitis
Hepatitis trat bei 3 (0,5 %) Patienten und Patientinnen auf. Es handelte sich dabei jeweils um Hepatitis des Grades 3. Systemische Corticosteroide (Prednison ≥ 40 mg pro Tag oder ein gleichwertiges Präparat) waren bei 2 (66,7 %) Patienten und Patientinnen notwendig. Die Hepatitis führte bei 1 (0,2 %) Patienten bzw. Patientin zum Absetzen von Dostarlimab und klang bei 2 der 3 Patienten und Patientinnen ab.

Immunvermittelte Endokrinopathien
Hypothyreose trat bei 46 (7,6 %) Patienten und Patientinnen auf. Alle Fälle waren Grad 2. Hypothyreose führte nicht zum Absetzen von Dostarlimab und klang bei 17 (37,0 %) der Patienten und Patientinnen ab.

Hyperthyreose trat bei 14 (2,3 %) Patienten und Patientinnen auf, einschließlich Grad 2 (2,1 %) und Grad 3 (0,2 %). Hyperthyreose führte bei keinem Patienten und keiner Patientin zum Absetzen von Dostarlimab und klang bei 10 (71,4 %) der Patienten und Patientinnen ab.

Thyreoiditis trat bei 3 (0,5 %) Patienten und Patientinnen auf. Alle Fälle waren Grad 2. Kein Fall von Thyreoiditis klang ab. In keinem Fall wurde Dostarlimab aufgrund von Thyreoiditis abgesetzt.

Nebenniereninsuffizienz trat bei 7 (1,2 %) Patienten und Patientinnen auf, einschließlich Grad 2 (0,5 %) und Grad 3 (0,7 %). Nebenniereninsuffizienz führte bei 1 (0,2 %) Patienten bzw. Patientin zum Absetzen von Dostarlimab und klang bei 4 (57,1 %) der Patienten und Patientinnen ab.

Immunvermittelte Nephritis
Nephritis, einschließlich tubulo-interstitielle Nephritis, trat bei 3 (0,5 %) Patienten und Patientinnen auf. Alle Fälle waren Grad 2. Systemische Corticosteroide (Prednison ≥ 40 mg pro Tag oder ein gleichwertiges Präparat) waren bei 2 (66,7 %) Patienten und Patientinnen mit Nephritis notwendig. Nephritis führte bei 1 (0,2 %) Patienten bzw. Patientin zum Absetzen von Dostarlimab und klang bei allen 3 Patienten und Patientinnen ab.

Immunvermittelter Ausschlag
Immunvermittelter Ausschlag (Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, makulöser Aus-

schlag, Ausschlag mit Juckreiz, Pemphigoid, Medikamentenausschlag, Hauttoxizität, toxischer Hautausschlag) trat bei 31 (5,1 %) Patienten und Patientinnen auf, einschließlich Grad 3 bei 9 (1,5 %) Patienten und Patientinnen, die Dostarlimab erhielten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen des Ausschlags betrug 57 Tage (Bereich: 2 Tage bis 1485 Tage). Systemische Corticosteroide (Prednison ≥ 40 mg pro Tag oder ein gleichwertiges Präparat) waren bei 9 (29,0 %) Patienten und Patientinnen mit Ausschlag notwendig. Ausschlag führte bei 1 (0,2 %) Patienten bzw. Patientin zum Absetzen von Dostarlimab und klang bei 24 (77,4 %) der Patienten und Patientinnen ab.

Immunvermittelte Arthralgie
Immunvermittelte Arthralgie trat bei 34 (5,6 %) Patienten und Patientinnen auf. Eine Grad 3 immunvermittelte Arthralgie wurde bei 5 (0,8 %) Patienten und Patientinnen mit Dostarlimab berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Arthralgie betrug 94,5 Tage (Bereich: 1 Tag bis 840 Tage). Bei 3 (8,8 %) Patienten und Patientinnen mit Arthralgie war eine Behandlung mit systemischen Corticosteroiden (Prednison ≥ 40 mg pro Tag oder ein gleichwertiges Präparat) erforderlich. Arthralgie führte bei 1 (0,2 %) Patienten bzw. Patientin zum Absetzen von Dostarlimab und klang bei 19 (55,9 %) der Patienten und Patientinnen ab.

Infusionsbedingte Reaktionen
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich Überempfindlichkeit, traten bei 6 (1,0 %) Patienten und Patientinnen auf, einschließlich Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion von Grad 2 (0,3 %) und Grad 3 (0,2 %). Alle Patienten und Patientinnen erholten sich von der Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion.

Klasseneffekte der Immuncheckpoint-Inhibitoren

Es wurden Fälle der folgenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren berichtet, die auch während der Behandlung mit Dostarlimab auftreten können: Zöliakie; exokrine Pankreasinsuffizienz.

Immunogenität

Eine Analyse der GARNET-Studie zu Antikörpern gegen den Wirkstoff (*anti-drug antibodies*, ADA) bei 315 Patienten und Patientinnen, die Dostarlimab erhielten, ergab eine Inzidenz von 2,5 % für das Auftreten von ADA und 1,3 % für das Auftreten neutralisierender Antikörper. Die gleichzeitige Anwendung mit Carboplatin und Paclitaxel beeinflusste die Immunogenität von Dostarlimab nicht. In der RUBY-Studie gab es bei den 225 Patientinnen, die mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden und die auswertbar für das Vorhandensein von ADA waren, keine Inzidenz von Dostarlimab behandlungsbedingten ADA oder behandlungsbedingten neutralisierenden Antikörpern.

Es gab keine Nachweise für eine veränderte Wirksamkeit oder Sicherheit von Dostarlimab bei Patienten und Patientinnen, die ADA entwickelten.

Ältere Patienten und Patientinnen

Von den 605 Patienten und Patientinnen, die mit Dostarlimab als Monotherapie behandelt wurden, waren 51,6 % unter 65 Jahre alt, 36,9 % waren 65 bis unter 75 Jahre alt und 11,5 % waren 75 Jahre oder älter. Von den 241 Patientinnen, die mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel behandelt wurden, waren 52,3 % unter 65 Jahre alt, 36,5 % waren 65 bis unter 75 Jahre alt, und 11,2 % waren 75 Jahre oder älter. Insgesamt gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren (< 65 Jahre) Patienten und Patientinnen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Bei Verdacht einer Überdosierung müssen die Patientin auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FF07

Wirkmechanismus

Dostarlimab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper des IgG4-Isotyps, der an PD-1-Rezeptoren bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Die Hemmung der durch den PD-1-Signalweg vermittelten Immunantwort führt zur Reaktivierung der T-Zell-Funktion, wie Proliferation, Zytokin-Produktion und zytotoxische Aktivität. Dostarlimab verstärkt T-Zell-Antworten, einschließlich Anti-Tumor-Immunantworten, indem es die Bindung von PD-1 an PD-L1 und PD-L2 blockiert. In syngenen Maus-Tumormodellen führte das Blockieren der PD-1-Aktivität zu einem verminderten Tumorwachstum.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

RUBY: Randomisierte kontrollierte Studie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 3-Studie bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC untersucht.

Die Patientinnen wurden (im Verhältnis 1:1) auf eine Behandlung mit 500 mg Dostarlimab plus Carboplatin AUC 5 mg/ml/min und Paclitaxel 175 mg/m^2 alle 3 Wochen für 6 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg Dostarlimab alle 6 Wochen (n = 245) oder Placebo plus Carboplatin AUC 5 mg/ml/min und Paclitaxel 175 mg/m^2 alle 3 Wochen für 6 Zyklen, gefolgt von Placebo alle 6 Wochen (n = 249) randomisiert. Die Randomisierung wurde nach dem MMR/MSI-Status, vorheriger externer Beckenbestrahlung und Krankheitsstatus (rezidivierend, primäres Stadium III oder primäres Stadium IV) stratifiziert. Die Behandlung wurde bis zu 3 Jahre oder bis zur inakzeptablen Toxizität, Krankheitsprogression oder bis zur Prüfarztentscheidung fortgeführt. Die Bewertung des Tumorstatus wurde alle 6 Wochen bis Woche 25 durchgeführt. Anschließend erfolgte die Bewertung alle 9 Wochen bis Woche 52 und nachfolgend alle 12 Wochen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37 Monaten hatten 27 der 245 Patientinnen, die auf Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel randomisiert wurden, eine Behandlung von > 3 Jahren erhalten (Stichtag 22. September 2023).

Die wesentlichen Eignungskriterien für diese Studie waren gemäß der Stadieneinteilung der *International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO) eine Erkrankung im primären Stadium III oder Stadium IV, einschließlich einer Erkrankung im Stadium IIIA bis IIIC1 mit Vorhandensein einer auswertbaren oder messbaren Erkrankung gemäß RECIST v1.1, Stadium IIIC1-Patientinnen mit Karzinosarkom, klarzelligem, serösem EC oder gemischter Histologie (enthält ≥ 10 % Karzinosarkom, klarzellige oder seröse Histologie) unabhängig vom Vorhandensein einer auswertbaren oder messbaren Erkrankung in der Bildgebung, eine Erkrankung im Stadium IIIC2 oder eine Erkrankung im Stadium IV unabhängig vom Vorhandensein einer auswertbaren oder messbaren Erkrankung. Die Studie schloss auch Patientinnen mit erstem rezidivierendem EC mit geringer Heilungschance durch Radiotherapie oder OP oder durch die Kombination von beiden Methoden ein, einschließlich Patientinnen, die das erste Rezidiv hatten und zuvor noch keine systemische Antitumortherapie bekamen oder die zuvor eine neo-adjuvante/adjuvante systemische Tumortherapie erhalten hatten und bei denen ein Rezidiv oder eine Progression der Erkrankung ≥ 6 Monate nach Behandlungsende auftrat (erstes Rezidiv). Eine vorherige Bestrahlung war innerhalb von 21 Tagen vor der Studienbehandlung nicht erlaubt, mit Ausnahme der palliativen Radiotherapie, die innerhalb von bis zu einer Woche vor Studienbehandlung durchgeführt werden konnte.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS), bewertet durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1, bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC sowie bei allen Patientinnen (Gesamtpopulation) mit primär

fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC und das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) bei allen Patientinnen (Gesamtpopulation) mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC.

In der RUBY-Studie wurden insgesamt 494 Patientinnen mit EC hinsichtlich der Wirksamkeit beurteilt. Die Ausgangsmerkmale und demographischen Daten waren: medianes Alter von 65 Jahren (38 % im Alter von 65 bis 74 Jahren und 13 % im Alter von 75 Jahren oder älter); 77 % weiß, 12 % schwarz, 3 % asiatisch; ECOG-PS 0 (63 %) oder 1 (37 %); 19 % primäres Stadium III, 34 % primäres Stadium IV, 48 % rezidivierendes EC; 55 % endometriales Karzinom, 4 % gemischtes Karzinom, 9 % Karzinosarkom, 3 % klarzelliges Karzinom, 21 % seröses Karzinom, 8 % andere; und 91 % mit vorheriger OP, 28 % mit vorheriger Radiotherapie, 20 % mit vorheriger Antitumortherapie.

Der dMMR/MSI-H-Tumorstatus wurde basierend auf lokalen Testmethoden (IHC, PCR oder NGS) oder, wenn kein lokales Ergebnis vorhanden war, zentralem Testen (IHC) prospektiv bestimmt.

Die Ergebnisse über die Wirksamkeit werden in Tabelle 5 und den Abbildungen 1 und 2 gezeigt. PFS wird als primäre Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten dargestellt. Die Ergebnisse zum OS basieren auf der zweiten Interimsanalyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37 Monaten. Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel zeigten statistisch signifikante Verbesserungen im vom Prüfarzt beurteilten PFS (dMMR/MSI-H-Population und Gesamtpopulation) und OS (Gesamtpopulation) im Vergleich zu Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel.

Siehe Tabelle 5

Vorab festgelegte Beobachtungsanalysen von PFS und OS wurden bei Patientinnen mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (MMRp)/mikrosatellitenstabilem (MSS) EC (n = 376) durchgeführt. Der PFS HR betrug 0,76 (95-%-KI: 0,59; 0,98) mit einem medianen PFS von 9,9 Monaten für Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel (n = 192) versus 7,9 Monaten für Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel (n = 184) (Stichtag 28. September 2022). Das OS HR betrug 0,79 (95-%-KI: 0,60; 1,04) mit einem medianen OS von 34 Monaten für Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel versus 27 Monate für Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel (Stichtag 22. September 2023).

Siehe Abbildungen 1 und 2 auf Seite 9

GARNET: Erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem dMMR/MSI-H EC, die während oder nach einer Platin-basierten Therapie progredient waren

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dostarlimab in der Monotherapie wurden in der GARNET-Studie, einer multizentrischen, nicht kontrollierten, offenen Studie mit mehreren Parallelkohorten geprüft. Die GARNET-Studie umfasst mehrere Kohorten mit Patienten und Patientinnen mit rezidivierenden oder fortgeschrittenen soliden Tumoren, für die begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. In Kohorte A1 wurden Patientinnen mit dMMR/MSI-H EC aufgenommen, die während oder nach einer Platin-basierten Therapie progredient waren.

Die Patienten und Patientinnen erhielten 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg Dostarlimab alle 6 Wochen. Die Behandlung wurde bis zur inakzeptablen Toxizität oder bis zur Krankheitsprogression bis zu 2 Jahre fortgesetzt.

Die Hauptwirksamkeits-Endpunkte waren die objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) und die Ansprechdauer (*duration of response*, DOR), die durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Prüfung (*blinded independent central radiologists review,* BICR) gemäß den Beur-

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Gesamtpopulation und bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H EC in der RUBY-Studie

Endpunkt	Gesamtpopulation		dMMR/MSI-H Population	
	Dostarlimab + Carboplatin-Paclitaxel (n = 245)	Placebo + Carboplatin-Paclitaxel (n = 249)	Dostarlimab + Carboplatin-Paclitaxel (n = 53)	Placebo + Carboplatin-Paclitaxel (n = 65)
Progressionsfreies Überleben (PFS)[a]				
Median in Monaten (95-%-KI)[b]	11,8 (9,6; 17,1)	7,9 (7,6; 9,5)	Nicht erreicht (11,8; NR)	7,7 (5,6; 9,7)
Anzahl (%) an Patientinnen mit Ereignis	135 (55,1)	177 (71,1)	19 (35,8)	47 (72,3)
Hazard-Ratio (95-%-KI)[c]	0,64 (0,51; 0,80)		0,28 (0,16; 0,50)	
p-Wert[d]	< 0,0001		< 0,0001	
Gesamtüberleben (OS)[e,f]				
Median in Monaten (95-%-KI)[b]	44,6 (32,6; NR)	28,2 (22,1; 35,6)	Nicht erreicht (NR; NR)	31,4 (20,3; NR)
Anzahl (%) an Patientinnen mit Ereignis	109 (44,5)	144 (57,8)	12 (22,6)	35 (53,8)
Hazard-Ratio (95-%-KI)[c]	0,69 (0,54; 0,89)		0,32 (0,17; 0,63)	
p-Wert[d]	0,0020		NA[g]	
Objektive Ansprechrate (ORR)[h]				
ORR, n (%) (95-%-KI)	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)
Ansprechdauer (DOR)[h,i]				
Median in Monaten (95-%-KI)[b]	10,6 (8,2; 17,6)	6,2 (4,4; 6,7)	Nicht erreicht (10,1; NR)	5,4 (3,9; 8,1)

KI: Konfidenzintervall; NA = nicht zutreffend; NR = nicht erreicht

[a] mediane Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten (Stichtag 28. September 2022)

[b] mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode

[c] basierend auf dem stratifizierten Cox-Regressionsmodell

[d] einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test

[e] OS ist nur der primäre Endpunkt für die Gesamtpopulation

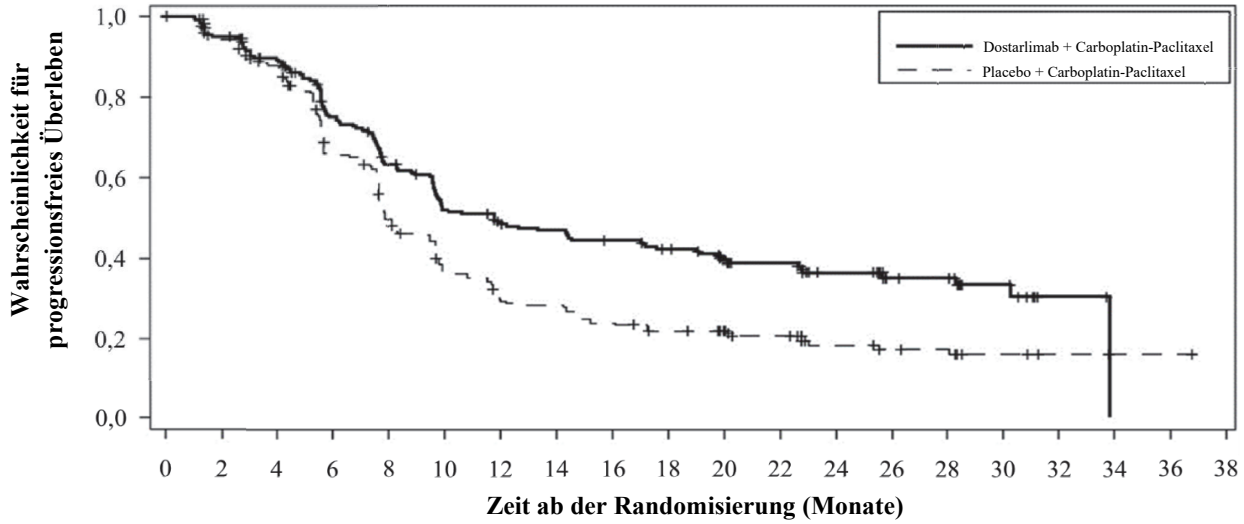
[f] mediane Nachbeobachtungszeit von 37 Monaten (Stichtag 22. September 2023)

[g] statistisch nicht signifikant, weil keine Hypothesentestung für das OS in der dMMR/MSI-H Population durchgeführt wurde

[h] bewertet durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1

[i] für Patientinnen mit partiellem oder vollständigem Ansprechen

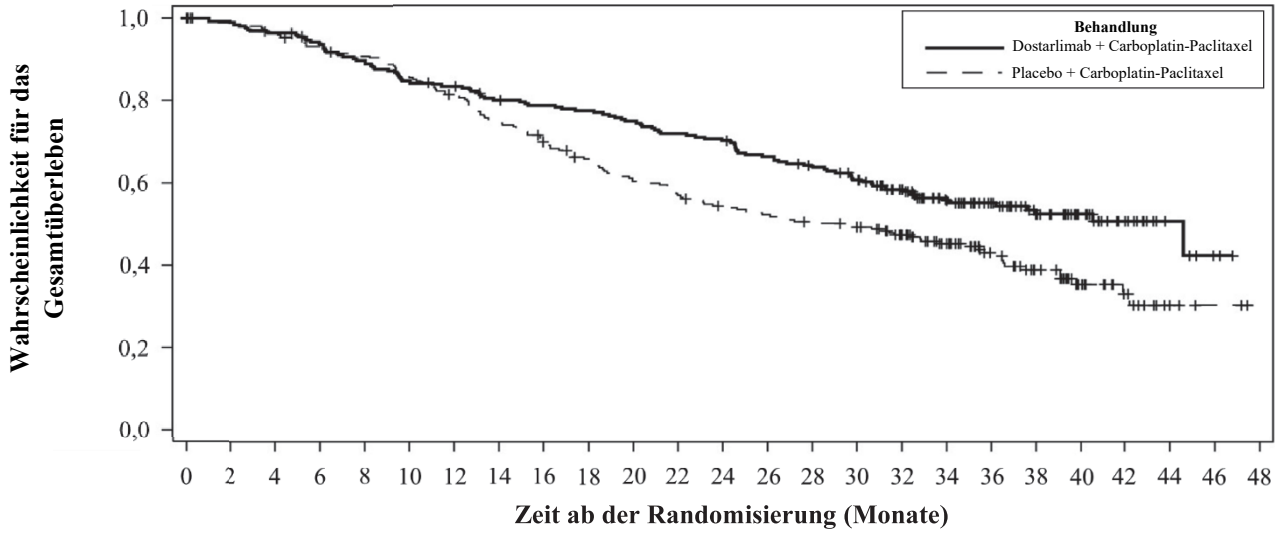
Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve des vom Prüfarzt beurteilten progressionsfreien Überlebens bei allen Patientinnen (Gesamtpopulation) mit EC (RUBY-Studie)



Anzahl der gefährdeten Personen
(Anzahl an Ereignissen)

Dostarlimab + Carboplatin-Paclitaxel	245 (0)	220 (12)	197 (25)	157 (55)	130 (80)	105 (103)	94 (110)	90 (113)	84 (118)	78 (122)	66 (127)	52 (128)	34 (131)	23 (132)	22 (132)	12 (133)	2 (134)	0 (135)		
Placebo + Carboplatin-Paclitaxel	249 (0)	219 (4)	200 (29)	144 (77)	103 (115)	74 (141)	59 (155)	57 (157)	48 (166)	42 (170)	39 (170)	32 (172)	20 (175)	14 (176)	13 (176)	5 (177)	2 (177)	1 (177)	1 (177)	0 (177)

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens bei allen Patientinnen (Gesamtpopulation) mit EC (RUBY-Studie)



Anzahl der gefährdeten Personen

Dostarlimab + Carboplatin-Paclitaxel	245	239	232	223	211	201	198	188	184	181	175	168	164	154	146	137	118	95	70	52	37	17	6	2	0
Placebo + Carboplatin-Paclitaxel	249	244	239	228	223	210	197	181	168	156	143	135	127	122	117	112	96	78	53	39	22	13	4	2	0

teilungskriterien für solide Tumoren (*response evaluation criteria in solid tumors*, RECIST) v 1.1 beurteilt wurden. Die Wirksamkeitspopulation wurde definiert als Patienten und Patientinnen, die gemäß BICR einen messbaren Tumor zu Beginn hatten und mindestens 24 Wochen nachbeobachtet wurden, oder die weniger als 24 Wochen nachbeobachtet wurden und die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Krankheitsprogression beendet hatten.

In der GARNET-Studie wurden insgesamt 143 Patientinnen mit dMMR/MSI-H EC hinsichtlich der Wirksamkeit beurteilt. Die Ausgangsmerkmale dieser 143 Patientinnen waren: medianes Alter von 65 Jahren (52 % im Alter von 65 Jahren oder älter); 77 % weiß, 3,5 % asiatisch, 2,8 % schwarz; und ECOG-PS 0 (39 %) oder 1 (61 %). Zum Zeitpunkt der Diagnose hatten 21 % der Patientinnen dMMR/MSI-H EC FIGO-Stadium IV. Beim Einschluss in die Studie (aktuellstes FIGO-Stadium) hatten 67 % der Patientinnen FIGO-Stadium IV. Die mediane Anzahl an vorherigen Therapielinien betrug 1: 63 % der Patientinnen erhielten 1 vorherige Therapielinie, 37 % erhielten 2 oder mehr vorherige Therapielinien. 49 Patientinnen (34 %) erhielten vor der Teilnahme an der Studie nur eine neoadjuvante oder adjuvante Behandlung.

Der dMMR/MSI-H-Tumorstatus wurde basierend auf lokalen Untersuchungen prospektiv bestimmt. Lokale diagnostische Testmethoden (IHC, PCR oder NGS), die in den Prüfzentren verfügbar waren, wurden zum Nachweis der dMMR/MSI-H-Expression im Tumor-

material verwendet. In den meisten Prüfzentren wurde IHC verwendet, da es sich um die gängigste verfügbare Testmethode handelte.

In Tabelle 6 sind die Wirksamkeitsdaten der 143 Patientinnen aufgeführt. Die mediane Gesamtbehandlungsdauer betrug 34 Wochen (Bereich von 2 bis 220 Wochen). 24 % der Patientinnen, die Dostarlimab erhielten, wurden länger als 102 Wochen behandelt (2 Jahre).

Siehe Tabelle 6

Wirksamkeit und PD-L1-Status

Es wurde klinische Aktivität ungeachtet des kombinierten positiven Tumor-PD-L1-Score (*combined positive score*, CPS) gemäß IHC beobachtet. Der Zusammenhang zwischen PD-L1-Status und Wirksamkeit wurde in der Wirksamkeitspopulation aus Kohorte A1 der GARNET-Studie *post-hoc* bei Patientinnen mit verfügbaren Tumorproben (n = 81) mit einem Datenschnitt-Datum 1. März 2020 analysiert. Bei 23 Patientinnen mit PD-L1-CPS < 1 % betrug die ORR 30,4 % (7/23, 95-%-KI 13,2; 52,9) und bei 58 Patientinnen mit PD-L1-CPS ≥ 1 % betrug die ORR 55,2 % (32/58, 95-%-KI 41,5; 68,3).

Ältere Patientinnen

Von den 108 Patientinnen, die mit Dostarlimab in der Wirksamkeitspopulation der GARNET-Studie behandelt wurden, waren 50,0 % älter als 65 Jahre.

Bei den älteren Patientinnen wurden konsistente Ergebnisse beobachtet, mit einer ORR durch BICR (95-%-KI) von 42,6 % (29,2 %; 56,8 %) bei Patientinnen ≥ 65 Jahren.

Kinder und Jugendliche

In einer Phase-1-Studie (SCOOP) wurde die Sicherheit, Pharmakokinetik und antitumorale Aktivität von JEMPERLI in Kombination mit Niraparib bei 47 Kindern und Jugendlichen mit rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren, einschließlich Osteosarkom und Neuroblastom, untersucht. Die Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis unter 18 Jahren erhielten 3 mg/kg oder 7,5 mg/kg (bis max. 500 mg) Jemperli alle 3 Wochen.

Die Studie wurde aufgrund beobachteter Toxizitäten in Verbindung mit unzureichender Wirksamkeit vorzeitig beendet. Bei den 17 Patientinnen und Patienten mit Osteosarkom oder Neuroblastom, die im Erweiterungsteil der Studie eingeschlossen waren, wurde keine Wirksamkeit beobachtet. Das Sicherheitsprofil der Arzneimittelkombination in der pädiatrischen Population ist aufgrund der geringen Zahl der untersuchten Kinder und Jugendlichen und der begrenzten Exposition nicht nachgewiesen. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der GARNET-Studie bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H EC

Endpunkt	Ergebnisse (n = 143)[a]
Objektive Ansprechrate (ORR)	
ORR n (%) (95-%-KI)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Rate vollständigen Ansprechens, n (%)	23 (16,1)
Rate partiellen Ansprechens, n (%)	42 (29,4)
Ansprechdauer (DOR)[b]	
Median in Monaten	Nicht erreicht
Patientinnen mit Dauer ≥ 12 Monate, n (%)	52 (80,0)
Patientinnen mit Dauer ≥ 24 Monate, n (%)	29 (44,6)
Krankheitskontrollrate (*Disease control rate*, DCR)[c]	
DCR n (%) (95-%-KI)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

KI: Konfidenzintervall

[a] Daten zur Wirksamkeit mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27,6 Monaten (Stichtag 01. November 2021)

[b] für Patientinnen mit partiellem oder vollständigem Ansprechen

[c] umfasst Patientinnen mit vollständigem Ansprechen, partiellem Ansprechen und Krankheitsstabilisierung über mindestens 12 Wochen

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Dostarlimab wurde in der Monotherapie und in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel untersucht.

Dostarlimab wurde in der Monotherapie oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel unter Verwendung einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von 869 Patienten und Patientinnen mit verschiedenen soliden Tumoren, einschließlich 546 Patientinnen mit EC charakterisiert. Bei einer Dosierung mit der empfohlenen therapeutischen Dosis der Monotherapie (500 mg intravenöse Anwendung alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg alle 6 Wochen) oder mit der empfohlenen therapeutischen Dosis bei Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (500 mg intravenöse Anwendung alle 3 Wochen für 6 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg alle 6 Wochen) zeigt Dostarlimab eine etwa zweifache Akkumulation (C_{min}), die mit der terminalen Halbwertszeit ($t_{1/2}$) konsistent ist. Die Dostarlimab-Exposition war bei der Monotherapie und/oder bei der Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ähnlich.

Resorption

Dostarlimab wird intravenös angewendet. Aus diesem Grund sind Schätzungen zur Resorption nicht anwendbar.

Verteilung

Das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen von Dostarlimab beträgt etwa 5,8 l (CV % von 14,9 %).

Biotransformation

Dostarlimab ist ein therapeutischer monoklonaler Antikörper des IgG4-Isotyps, bei dem zu erwarten ist, dass er durch Lysosomen mittels Flüssigphasen-Endozytose oder rezeptorvermittelter Endozytose in kleine Peptide, Aminosäuren und kleine Kohlenhydrate abgebaut wird. Die Abbauprodukte werden durch renale Exkretion ausgeschieden oder kehren ohne biologische Effekte in den Nährstoffpool zurück.

Elimination

Die mittlere Steady-State-Clearance beträgt 0,007 l/h (CV % von 30,2 %). Die Steady-State-$t_{1/2}$ beträgt 23,2 Tage (CV % von 20,8 %).

Wenn Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel angewendet wurde, wurde die Dostarlimab-Clearance 7,8 % geringer geschätzt. Es gab keinen bedeutsamen Einfluss auf die Dostarlimab-Exposition.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Exposition (sowohl die maximale Konzentration [C_{max}] und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve [AUC_{0-tau}] und [AUC_{0-inf}]) waren ungefähr proportional zur Dosis.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Basierend auf den Zusammenhängen von Expositionswirksamkeit und -sicherheit bestehen keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit bei einer Verdoppelung der Dostarlimab-Exposition. Die vollständige Rezeptorbelegung, wie durch die funktionellen Assays für die direkte PD-1-Bindung und die Interleukin-2 (IL-2)-Produktion gemessen, wurden während des ganzen Dosierungsintervalls beim empfohlenen therapeutischen Dosierungsschema aufrechterhalten.

Besondere Patientengruppen

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse der Patientendaten deutet darauf hin, dass es keine klinisch relevanten Effekte des Alters (Bereich: 24 bis 86 Jahre), des Geschlechts oder Rasse, der Ethnie oder des Tumortyps auf die Clearance von Dostarlimab gibt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Einschränkung der Nierenfunktion wurde auf Basis der geschätzten Kreatininclearance beurteilt [CL_{CR} ml/min] (normal: CL_{CR} ≥ 90 ml/min, n = 305; leicht: CL_{CR} = 60–89 ml/min, n = 397; mittelschwer: CL_{CR} = 30–59 ml/min, n = 164; schwer: CL_{CR} = 15–29 ml/min, n = 3; ESRD: CL_{CR} < 15 ml/min, n = 1). Die Auswirkung der eingeschränkten Nierenfunktion auf die Clearance von Dostarlimab wurde durch pharmakokinetische Populationsanalysen bei Patienten und Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten und Pa-

tientinnen mit normaler Nierenfunktion beurteilt. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede der Clearance von Dostarlimab zwischen Patienten und Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion und Patienten und Patientinnen mit normaler Nierenfunktion beobachtet. Zu Patienten und Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion liegen nur begrenzte Daten vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Einschränkung der Leber wurde, wie anhand der Kriterien des US National Cancer Institute für Leberfunktionsstörung definiert, nach Gesamtbilirubin und AST beurteilt (normal: Gesamtbilirubin und AST ≤ obere Normgrenze (ULN), n = 772; leicht: Gesamtbilirubin > ULN bis 1,5 ULN oder AST > ULN, n = 92; mittelschwer: Gesamtbilirubin > 1,5–3 ULN, jegliche AST, n = 5). Die Auswirkung der eingeschränkten Leberfunktion auf die Clearance von Dostarlimab wurde durch pharmakokinetische Populationsanalysen bei Patienten und Patientinnen mit leichter Einschränkung der Leberfunktion im Vergleich zu Patienten und Patientinnen mit normaler Leberfunktion beurteilt. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede der Clearance von Dostarlimab zwischen Patienten und Patientinnen mit leichter Einschränkung der Leberfunktion und Patienten und Patientinnen mit normaler Leberfunktion beobachtet. Zu Patienten und Patientinnen mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen nur begrenzte Daten vor; keine Daten liegen für Patienten und Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

Kinder und Jugendliche

In einer Phase-1-Studie (SCOOP) wurde die Pharmakokinetik von Dostarlimab bei 44 Kindern und Jugendlichen mit rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren untersucht. Die Studie wurde vorzeitig beendet und die gewonnenen pharmakokinetischen Daten sind deshalb begrenzt. In den analysierten Proben der Patientinnen und Patienten, die 7,5 mg/kg erhielten (n = 28), entsprachen die Dostarlimabspiegel im Allgemeinen denen bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien mit Cynomolgus-Affen zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit einer Dauer von bis zu 3 Monaten lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Karzinogenität oder Genotoxizität von Dostarlimab durchgeführt. Es wurden keine Tierstudien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Dostarlimab durchgeführt. In Schwangerschaft-Mausmodellen zeigte sich, dass die Blockierung der PD-L1-Signaltransduktion die Toleranz gegenüber dem Fötus beeinträchtigt und zu einem Anstieg des Verlusts des Fötus führt. Diese Ergebnisse legen ein potenzielles Risiko nahe, dass die Anwendung von Dostarlimab während der Schwangerschaft zu einer Schädigung des Fötus führen kann, einschließlich erhöhter Raten von Aborten oder Totgeburten.

In den 1-monatigen und 3-monatigen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden keine nennenswerten Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane bei Affen beobachtet. Diese Ergebnisse sind jedoch aufgrund der Unreife der Geschlechtsorgane der in den Studien eingesetzten Tiere in Bezug auf das potenzielle klinische Risiko möglicherweise nicht aussagekräftig. Aus diesem Grund bleibt die Fertilitätstoxizität unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat (Ph. Eur.) (E 331)
Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Argininhydrochlorid
Natriumchlorid
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

5 Jahre

Nach Verdünnung

Falls nicht sofort angewendet: Die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung wurde für 24 Stunden bei 2 °C–8 °C und für 6 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) ab dem Zeitpunkt der Vorbereitung/der Verdünnung bis zum Ende der Anwendung nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml-Klarglas-Durchstechflasche aus Borosilikat (Typ I) mit grauem Stopfen aus Chlorbutyl-Elastomer, mit Fluorpolymer beschichtet, versiegelt mit einer Bördelkappe aus Aluminium, die 500 mg Dostarlimab enthält.

Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung/Verdünnung

Parenterale Arzneimittel sollten vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden. JEMPERLI ist eine leicht opalesziernde, farblose bis gelbe Lösung. Die Durchstechflasche verwerfen, wenn sichtbare Partikel vorhanden sind.

JEMPERLI ist mit einem Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid (PVC) mit oder ohne Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP), Ethylenvinylacetat, Polyethylen (PE), Polypropylen (PP) oder einer Polyolefin-Mischung (PP + PE) und einer Spritze aus Polypropylen (PP) kompatibel.

Für die 500-mg-Dosis 10 ml JEMPERLI aus der Durchstechflasche entnehmen und in einen Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung geben. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 2 mg/ml und 10 mg/ml betragen. Das Gesamtvolumen der Infusionslösung darf 250 ml nicht überschreiten. Dazu kann erforderlich sein, ein Volumen an Verdünnungsmittel aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen, bevor ein Volumen an JEMPERLI in den Infusionsbeutel gegeben wird.

- Wird zum Beispiel eine Dosis von 500 mg in einem 250-ml-Infusionsbeutel zubereitet, müssen zum Erreichen einer 2 mg/ml-Konzentration 10 ml Verdünnungsmittel aus dem 250-ml-Infusionsbeutel entnommen werden. Anschließend werden 10 ml JEMPERLI aus der Durchstechflasche entnommen und in den Infusionsbeutel gegeben.

Für die 1 000-mg-Dosis je 10 ml JEMPERLI aus zwei Durchstechflaschen (insgesamt 20 ml) entnehmen und in einen Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung geben. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 4 mg/ml und 10 mg/ml betragen. Das Gesamtvolumen der Infusionslösung darf 250 ml nicht überschreiten. Dazu kann erforderlich sein, ein Volumen an Verdünnungsmittel aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen, bevor ein Volumen an JEMPERLI in den Infusionsbeutel gegeben wird.

- Wird zum Beispiel eine Dosis von 1 000 mg in einem 250-ml-Infusionsbeutel zubereitet, müssen zum Erreichen einer 4 mg/ml-Konzentration 20 ml Verdünnungsmittel aus dem 250-ml-Infusionsbeutel entnommen werden. Anschließend werden aus jeder der zwei Durchstechflaschen je 10 ml JEMPERLI entnommen, insgesamt 20 ml, und in den Infusionsbeutel gegeben.

Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Schwenken mischen. Den Infusionsbeutel nicht schütteln. Nicht verwendete Reste in der Durchstechflasche verwerfen.

Aufbewahrung

Bis zum Zeitpunkt der Zubereitung in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Die zubereitete Lösung unter folgenden Bedingungen aufbewahren:

- Bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) bis zu 6 Stunden ab dem Zeitpunkt der Verdünnung bis zum Ende der Infusion.
- Gekühlt bei 2 °C–8 °C bis zu 24 Stunden ab dem Zeitpunkt der Verdünnung bis zum Ende der Infusion. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank die verdünnte Lösung vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen lassen.

Anwendung

JEMPERLI sollte vom medizinischen Fachpersonal als intravenöse Infusion mit einer intravenösen Infusionspumpe über einen Zeitraum von 30 Minuten angewendet wer-

den. Die Schläuche sollen aus PVC, platinvernetztem Silikon oder Polypropylen (PP), die Anschlüsse aus PVC oder Polycarbonat und die Nadeln aus Edelstahl bestehen. Ein 0,2- oder 0,22-Mikrometer-Inline-Filter aus Polyethersulfon (PES) muss während der Anwendung von JEMPERLI verwendet werden.

JEMPERLI darf nicht als schnelle intravenöse Infusion oder Bolusinjektion angewendet werden.

Verabreichen Sie keine anderen Arzneimittel über denselben Infusionskatheter.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/21/1538/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. April 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Februar 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Tel.: 0800 1 22 33 55
E-Mail: produkt.info@gsk.com

13. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risiko-Management-Plans steht für dieses Arzneimittel eine Patientenkarte als behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zur Risikominimierung zur Verfügung. Die Patientenkarte kann beim GSK Med Info und Service Center (siehe Abschnitt 12) angefordert oder unter https://www.gsk-services.de/jemperli heruntergeladen werden.

A1A_19P169, A1A_190064

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt