

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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.

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 als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (*endometrial cancer*, 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

Die empfohlene Dosis als Monotherapie beträgt 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von 1000 mg alle 6 Wochen in allen nachfolgenden Zyklen.

Das Dosierungsschema ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Dosierungsschema für Patientinnen, die mit JEMPERLI behandelt werden

	500 mg einmal alle 3 Wochen (1 Zyklus = 3 Wochen)				1000 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

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

Dosierungsanpassungen

Eine Dosis-Reduktion 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 2 aufgeführt.

In Abschnitt 4.4 werden detaillierte Empfehlungen zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen und infusionsbedingten Reaktionen gegeben.

Tabelle 2: 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 .

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung
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, TEN, DRESS)	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.
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich, aber nicht begrenzt auf Myositis, Sarkoidose, autoimmunhämolytische	3	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	4	Dauerhaft beenden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung
Anämie, Pankreatitis, Iridozyklitis, Uveitis, diabetische Ketoazidose, Arthralgie, Abstoßung eines soliden Organtransplantats, Graft-versus-Host-Reaktion)		
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
Infusionsbedingte Reaktionen	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 Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute (CTCAE) 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.

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 Dosierungsanpassung 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. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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

JEMPERLI darf nicht als schnelle intravenöse Infusion oder Bolusinjektion verabreicht 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

Bei Patienten und Patientinnen, die mit Antikörpern behandelt werden, die den Signalweg des *programmed cell death protein-1 / programmed cell death-ligand 1* (PD-1/PD-L1) blockieren, einschließlich Dostarlimab, können immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten, die schwerwiegend oder tödlich sein können. 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 wichtig, um die sichere Anwendung von Anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern zu gewährleisten. 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 Kortikosteroide (1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder

ein gleichwertiges Präparat) oder eine andere angemessene Therapie verabreicht werden (siehe unten und Abschnitt 4.2). Bei einer Verbesserung auf Grad ≤ 1 sollte das Ausschleichen der Kortikosteroide 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 Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Verabreichung 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 2 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 Kortikosteroiden 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 Durchfallmitteln und Kortikosteroiden 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 Kortikosteroiden 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 Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelter Hautausschlag

Bei Patienten und Patientinnen, die Dostarlimab erhalten, wurden immunvermittelte Hautausschläge, einschließlich Pemphigoid berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Hautausschlägen überwacht werden. Exfoliative dermatologische Erkrankungen sollten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei Patienten und Patientinnen, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt werden, wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet.

Die Anwendung von Dostarlimab sollte nur mit Vorsicht für Patientinnen erwogen werden, die zuvor mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln gegen Krebs eine schwerwiegende 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 Kortikosteroiden 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.

Bei Patientinnen, die vor oder nach der Behandlung mit einem Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten, können tödliche oder andere schwerwiegende Komplikationen auftreten. Komplikationen im Zusammenhang mit der Transplantation umfassen hyperakute Graft-versus-Host-Reaktion (*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 infusionsbedingte Reaktionen verursachen, die schwerwiegend sein können (siehe Abschnitt 4.8). Bei schwerwiegenden (Grad 3) oder lebensbedrohlichen (Grad 4) infusionsbedingten Reaktionen 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-Score 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.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 500-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 (PK) Interaktion von Dostarlimab mit kleinemolekularen 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 Verabreichung 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/Metabolite 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

Die Sicherheit von Dostarlimab wurde bei 605 Patienten und Patientinnen mit Endometriumkarzinom 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-Endometriumkarzinom. Die Patienten und Patientinnen erhielten 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von 1000 mg alle 6 Wochen in allen nachfolgenden Zyklen.

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

Bei Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenen oder rezidivierenden soliden Tumoren (n = 605) waren die häufigsten Nebenwirkungen (> 10 %) Anämie (28,6 %), Diarrhoe (26,0 %) Übelkeit (25,8 %), Erbrechen (19,0 %), Arthralgie (17,0 %), Pruritus (14,2 %), Hautausschlag (13,2 %), Fieber (12,4 %), Aspartat-Aminotransferase erhöht (11,2 %) und Hypothyreose (11,2 %). JEMPERLI wurde aufgrund von Nebenwirkungen von 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-Endometriumkarzinom in der GARNET-Studie (n = 153) nicht von dem in der gesamten Monotherapie-Population (siehe Tabelle 3) unterschieden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien gemeldeten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und nach Häufigkeit aufgelistet. Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen auf allen Nebenwirkungen, die bei 605 Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenen oder rezidivierenden soliden Tumoren aus der GARNET-Studie ermittelt wurden, die Dostarlimab als Monotherapie über eine mediane Behandlungsdauer von 24 Wochen (Bereich: 1 Woche bis 229 Wochen) erhielten.

Die Reaktionen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten und Patientinnen, die mit Dostarlimab behandelt wurden

Systemorganklasse	Häufigkeit aller Grade	Häufigkeit Grad 3 bis 4
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Anämie ^a	Häufig Anämie ^a
Endokrine Erkrankungen	Sehr häufig Hypothyreose ^{*b} Häufig Hyperthyreose*, Nebenniereninsuffizienz Gelegentlich Thyreoiditis ^c , Hypophysitis ^d	Gelegentlich Nebenniereninsuffizienz, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich Diabetes mellitus Typ 1, diabetische Ketoazidose	Gelegentlich Diabetes mellitus Typ 1, diabetische Ketoazidose
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich Enzephalitis, Myasthenia gravis, Myastheniesyndrom ^e	Gelegentlich Enzephalitis, Myastheniesyndrom ^e
Augenerkrankungen	Gelegentlich Uveitis ^f	
Herzerkrankungen	Gelegentlich Myokarditis ^{e, g}	Gelegentlich Myokarditis ^{e, g}
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Pneumonitis ^{*h}	Häufig Pneumonitis ⁱ
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen Häufig Kolitis ^{*j} , Pankreatitis ^k , Gastritis ^l Gelegentlich Oesophagitis	Häufig Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe Gelegentlich Pankreatitis ^k , Kolitis ^m , Gastritis ^l , Oesophagitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig Hepatitis ⁿ	Gelegentlich Hepatitis ⁿ
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig Hautausschlag ^o , Pruritus	Häufig Hautausschlag ^p Gelegentlich Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig Arthralgie Häufig Myalgie Gelegentlich Immunvermittelte Arthritis, Polymyalgia rheumatica, Myositis ^q	Gelegentlich Arthralgie, immunvermittelte Arthritis, Myositis ^q
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich Nephritis ^{*r}	

Systemorganklasse	Häufigkeit aller Grade	Häufigkeit Grad 3 bis 4
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Fieber Häufig Schüttelfrost Gelegentlich Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom ^s	Gelegentlich Fieber, Schüttelfrost, systemisches inflammatorisches Response-Syndrom ^s
Untersuchungen	Sehr häufig Transaminasen erhöht ^t	Häufig Transaminasen erhöht ^u
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig Infusionsbedingte Reaktion ^v	Gelegentlich Infusionsbedingte Reaktion

* Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

^a umfasst Anämie und autoimmunhämolytische Anämie

^b umfasst Hypothyreose und autoimmune Hypothyreose

^c umfasst Thyreoiditis und Autoimmunthyreoiditis

^d umfasst Hypophysitis und lymphozytäre Hypophysitis

^e in laufenden verblindeten Studien mit Dostarlimab in Kombination berichtet; geschätzte Häufigkeitskategorie

^f umfasst Uveitis und Iridozyklitis

^g umfasst Myokarditis und immunvermittelte Myokarditis

^h umfasst Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung und immunvermittelte Lungenerkrankung

ⁱ umfasst Pneumonitis und interstitielle Lungenerkrankung

^j umfasst Kolitis, Enterokolitis und immunvermittelte Enterokolitis (Monotherapie-Pool) und Enteritis, in laufenden verblindeten Studien mit Dostarlimab in Kombination berichtete; geschätzte Häufigkeitskategorie

^k umfasst Pankreatitis und akute Pankreatitis

^l umfasst Gastritis (Monotherapie-Pool) und immunvermittelte Gastritis und gastrointestinale Vaskulitis,

berichtet in laufenden verblindeten Studien mit Dostarlimab in Kombination; geschätzte Häufigkeitskategorie

^m umfasst Kolitis und immunvermittelte Enterokolitis (Monotherapie-Pool) und Enteritis, berichtet in

laufenden verblindeten Studien mit Dostarlimab in Kombination; geschätzte Häufigkeitskategorie

ⁿ umfasst Hepatitis, autoimmune Hepatitis und hepatische Zytolyse

^o umfasst Hautausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Erythem, makulösen Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, erythematösen Hautausschlag, Ausschlag papulös, Erythema multiforme, Hauttoxizität, Medikamentenausschlag, toxischen Hautausschlag, exfoliativen Hautausschlag und Pemphigoid

^p umfasst Hautausschlag und Ausschlag makulo-papulös und Medikamentenausschlag

^q umfasst in einer laufenden Studie mit Dostarlimab in Kombination berichtete Myositis und immunvermittelte Myositis (Monotherapie-Pool); geschätzte Häufigkeitskategorie

^r umfasst Nephritis und tubulo-interstitielle Nephritis

^s in laufenden Studien mit Dostarlimab in Kombination berichtet; geschätzte Häufigkeitskategorie

^t umfasst: Transaminasen erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht und Hypertransaminasämie

^u umfasst: Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht und Transaminasen erhöht

^v umfasst infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeit

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten, ausgewählten Nebenwirkungen basieren auf der Sicherheit von Dostarlimab aus einer kombinierten Monotherapie-Sicherheitsdatenbank mit 605 Patienten und Patientinnen aus der GARNET-Studie mit Endometriumkarzinom 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 Kortikosteroide (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 %) der 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 Kortikosteroide (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 Kortikosteroide (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 %) der Patienten und Patientinnen auf. Alle Fälle waren Grad 2. Hypothyreose führte nicht zum Absetzen von Dostarlimab und klang bei 17 (37,0 %) Patienten und Patientinnen ab.

Hyperthyreose trat bei 14 (2,3 %) der 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 %) Patienten und Patientinnen ab.

Thyreoiditis trat bei 3 (0,5 %) der 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 %) der 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 %) 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 Kortikosteroide (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 Hautausschlag

Immunvermittelter Hautausschlag (Hautausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, juckender Ausschlag, 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 Kortikosteroide (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 %) 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 Kortikosteroiden (Prednison \geq 40 mg pro Tag oder ein gleichwertiges Präparat) erforderlich. Arthralgie führte bei 1 (0,2 %) Patienten bzw. Patientin zu einem Absetzen von Dostarlimab und klang bei 19 (55,9 %) Patienten und Patientinnen ab.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeit, traten bei 6 (1,0 %) Patienten und Patientinnen auf, einschließlich infusionsbedingter Reaktionen von Grad 2 (0,3 %) und Grad 3 (0,2 %). Alle Patienten und Patientinnen erholten sich von der infusionsbedingten Reaktion.

Immunogenität

Antikörper gegen den Wirkstoff (*anti-drug antibodies*, ADA) wurden bei 315 Patienten und Patientinnen untersucht, die Dostarlimab erhielten, und die Inzidenz der während der Therapie aufgetretenen ADA betrug 2,5 %. Neutralisierende Antikörper wurden bei 1,3 % der Patienten und Patientinnen nachgewiesen. Es gab keine Nachweise für eine veränderte Wirksamkeit oder Sicherheit von Dostarlimab bei Patienten und Patientinnen, die Antikörper gegen Dostarlimab 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 weniger als 75 Jahre alt und 11,5 % waren 75 Jahre oder älter. Insgesamt gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit zwischen älteren (\geq 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Verdacht einer Überdosierung sollte die Patientin auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es sollte eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastika, 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 Hemmung 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 syngenesischen Maus-Tumormodellen führte das Blockieren der PD-1-Aktivität zu einem verminderten Tumorwachstum.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von JEMPERLI 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 einem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) 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 1000 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 Ansprechrates (*objective response rate*, ORR) und die Ansprechdauer (*duration of response*, DOR), die durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Prüfung (*blinded independent central radiologists*, BICR) gemäß den Beurteilungskriterien für solide Tumore (*response evaluation criteria in solid tumors*, RECIST) v 1.1 beurteilt wurden. Die Wirksamkeitspopulation wurde definiert als 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 Nebenwirkungen oder Krankheitsprogression beendet hatten.

In der GARNET-Studie wurden insgesamt 143 Patientinnen mit dMMR-/MSI-H-Endometriumkarzinom hinsichtlich der Wirksamkeit beurteilt. Die Baseline-Merkmale 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; Performance-Status (PS) 0 (39 %) oder 1 (61 %) gemäß der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Zum Zeitpunkt der Diagnose hatten 21 % der Patientinnen dMMR-/MSI-H-Endometriumkarzinom Stadium IV gemäß der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Zu Beginn der Studie (aktuellstes FIGO-Stadium) hatten 67 % der Patientinnen Stadium IV gemäß FIGO. Die mediane Anzahl an vorherigen Therapielinien betrug 1: 63 % der Patientinnen erhielten 1 vorherige Therapielinie, 37 % erhielten 2 oder mehr vorherige Therapielinien. 94 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 Tumormaterial verwendet. In den meisten Prüfzentren wurde IHC verwendet, da es sich um die gängigste verfügbare Testmethode handelte.

In Tabelle 4 sind die Wirksamkeitsdaten der 143 Patientinnen aufgeführt. Die mediane Gesamt-Behandlungsdauer betrug 34 Wochen (Bereich von 2 bis 220 Wochen). 24 % der Patientinnen, die Dostarlimab erhielten, wurden mehr als 102 Wochen behandelt (2 Jahre).

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der GARNET-Studie bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom

Endpunkt	Ergebnisse (N = 143) ^a
Objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate, ORR</i>)	
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 (<i>Duration of response, DOR</i>)^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 (<i>Disease control rate, DCR</i>)^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

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 *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 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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dostarlimab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung aller Erkrankungen der Kategorie bösartiger Neoplasmen gewährt, außer hämatopoetischer Neoplasmen und Neoplasmen des Lymphgewebes (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dostarlimab wurde unter Verwendung einer PK-Populationsanalyse von 477 Patienten und Patientinnen mit verschiedenen soliden Tumoren, einschließlich 267 Patientinnen mit Endometriumkarzinom charakterisiert. Bei einer Dosierung mit der empfohlenen therapeutischen Dosis (500 mg intravenöse Verabreichung alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von 1000 mg alle 6 Wochen) zeigt Dostarlimab eine etwa zweifache Akkumulation (C_{\min}) ab Zyklus 4 bis Zyklus 12, die mit der terminalen Halbwertszeit ($t_{1/2}$) konsistent ist.

Resorption

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

Verteilung

Das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen von Dostarlimab beträgt etwa 5,3 l (CV % von 12,3 %).

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 31,3 %). Die Steady-State- $t_{1/2}$ beträgt 25,4 Tage (CV % von 24,0 %).

Linearität/Nicht-Linearität

Die Exposition (sowohl die maximale Konzentration [C_{\max}] und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve [$AUC_{0-\tau}$] und [$AUC_{0-\infty}$]) 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 PK-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: $CL_{CR} \geq 90$ ml/min, n = 173; leicht: $CL_{CR} = 60 - 89$ ml/min, n = 210; mittelschwer: $CL_{CR} = 30 - 59$ ml/min, n = 90; 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 Patientinnen 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 $AST \leq$ obere Normgrenze (ULN), n = 425; leicht: Gesamtbilirubin > ULN bis 1,5 ULN oder $AST > ULN$, n = 48; mittelschwer: Gesamtbilirubin > 1,5 – 3 ULN, jegliche AST, n = 4). 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.

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 Verabreichung 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.)
Citronensäure-Monohydrat
Argininhydrochlorid
Natriumchlorid
Polysorbat 80
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

3 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 Verabreichung 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 Bördekkappe 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 Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden. JEMPERLI ist eine leicht opaleszierende, 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), Ethylvinylacetat, 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. 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 Konzentration von 2 mg/ml 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 1000-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 2 mg/ml und 10 mg/ml betragen. 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 1000 mg in einem 500-ml-Infusionsbeutel zubereitet, müssen zum Erreichen einer Konzentration von 2 mg/ml 20 ml Verdünnungsmittel aus dem 500-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 Verabreichung Raumtemperatur annehmen lassen.

Verabreichung

JEMPERLI sollte von einem Arzt als intravenöse Infusion mit einer intravenösen Infusionspumpe über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden. 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 Verabreichung von JEMPERLI verwendet werden.

JEMPERLI darf nicht als schnelle intravenöse Infusion oder Bolusinjektion verabreicht 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 (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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: 16. Februar 2022

10. STAND DER INFORMATION

12/2022

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