

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

Pr **JEMPERLI**

dostarlimab pour injection

Solution pour perfusion

Flacon de 500 mg/10 mL (50 mg/mL), perfusion intraveineuse

Antinéoplasique

Code ATC : L01FF07

GlaxoSmithKline Inc.
100 Milverton Drive
Bureau 800
Mississauga (Ontario) L5R 4H1

Date de l'autorisation initiale :
2021-12-23

Date de révision :
2024-07-23

Numéro de contrôle de la présentation : 278080

©2024 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Section	Date
1 INDICATIONS texte sur l'AC-C [Supprimé]	2024-07
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2023-11
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	2023-11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Autres effets indésirables à médiation immunitaire	2024-04

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution.....	9
4.4 Administration	10
4.5 Dose omise.....	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1 Populations particulières	15
7.1.1 Femmes enceintes	15

7.1.2	Femmes qui allaitent	16
7.1.3	Enfants	16
7.1.4	Personnes âgées	16
8	EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2	Effets indésirables observés dans les études cliniques	18
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	21
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives	22
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	24
9.4	Interactions médicament-médicament	24
9.5	Interactions médicament-aliment	24
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	25
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1	Mode d'action.....	25
10.2	Pharmacodynamie	25
10.3	Pharmacocinétique.....	25
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	27
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		28
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	28
14	ÉTUDES CLINIQUES	28
14.1	Essais cliniques par indication	28
	Cancer de l'endomètre (CE) primitif à un stade avancé ou récidivant associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) ou à une instabilité microsatellitaire (IMS) élevée : JEMPERLI en association avec le carboplatine et le paclitaxel	28
	CE récidivant ou à un stade avancé associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée qui a évolué pendant ou après une chimiothérapie antérieure à base de platine : Jemperli en monothérapie.....	33
14.3	Immunogénicité	37
15	MICROBIOLOGIE.....	37

16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	37
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES	39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

JEMPERLI (dostarlimab pour injection) est indiqué :

- en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre primitif à un stade avancé ou récidivant associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) ou à une instabilité microsatellitaire (IMS) élevée qui sont candidates à un traitement à action générale.

Consulter la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#) pour obtenir des renseignements sur les critères d'admissibilité de l'étude pivot RUBY, notamment l'état de la maladie.

- en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre récidivant ou à un stade avancé associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée, qui a évolué pendant ou après une chimiothérapie antérieure à base de platine.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence globale pour ce qui est de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été signalée entre les patientes de 65 ans ou plus et celles de moins de 65 ans.

Les données cliniques disponibles sur l'utilisation du dostarlimab chez les patientes de 75 ans ou plus sont limitées (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées](#); [7.1.4 Mises en garde et précautions, Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Jemperli est contre-indiqué chez les patientes qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Jemperli doit être administré par perfusion intraveineuse (i.v.) après dilution (voir [4.3 Reconstitution](#); [4.4 Administration](#)).
- Les patientes doivent être sélectionnées en fonction de leur statut tumoral, à savoir tumeur associée à une IMS élevée ou à une déficience du SRM, qui devra avoir été établi par un laboratoire agréé au moyen de méthodes d'analyse validées (voir [14.1 Essais cliniques par indication](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel

La posologie recommandée de Jemperli dans le cadre du traitement d'association est de 500 mg administrés par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines (6 premières doses), puis de 1000 mg administrés toutes les 6 semaines pour les cycles subséquents.

Le schéma posologique de Jemperli en association avec la chimiothérapie est présenté au [Tableau 1](#).

Tableau 1 – Schéma posologique de Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel

500 mg toutes les 3 semaines en association avec le carboplatine et le paclitaxel ^a (1 cycle = 3 semaines)							1000 mg toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables (1 cycle = 6 semaines)			
Cycle	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8	Cycle 9	Continuer d'administrer toutes les 6 semaines
Semaine	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

3 semaines entre les cycles 6 et 7

^a Administrer Jemperli avant la chimiothérapie s'ils sont administrés le même jour.

Il faut continuer d'administrer Jemperli conformément à la dose et au schéma recommandés jusqu'à la progression de la maladie, jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou pendant une période maximale de 3 ans.

Consulter la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#) pour connaître les posologies relatives à la chimiothérapie administrée en association avec Jemperli dans le cadre de l'étude pivot RUBY. Consulter également les monographies des agents chimiothérapeutiques, au besoin.

Jemperli en monothérapie

La posologie recommandée pour Jemperli en monothérapie chez les patientes adultes est la suivante :

- de la 1^{re} à la 4^e dose : 500 mg toutes les 3 semaines;
- doses subséquentes, à compter de la 5^e dose (administrée 3 semaines après la 4^e dose) : 1000 mg toutes les 6 semaines.

Le schéma posologique de Jemperli en monothérapie est présenté au [Tableau 2](#).

Tableau 2 – Schéma posologique de Jemperli en monothérapie

500 mg toutes les 3 semaines (1 cycle = 3 semaines)						1000 mg toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables (1 cycle = 6 semaines)			
Cycle	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4		Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	 Continuer d'administrer toutes les 6 semaines
Semaine	1	4	7	10		13	19	25	


3 semaines entre les cycles 4 et 5

Administrer Jemperli par perfusion i.v. pendant 30 minutes. On pourrait continuer d'administrer le dostarlimab à la dose et selon le schéma recommandés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Ajustement posologique

Il est déconseillé de réduire la dose. Il peut être nécessaire de reporter ou de cesser le traitement chez certaines patientes pour des questions d'innocuité et de tolérabilité. Les ajustements recommandés de la dose pour la prise en charge des effets indésirables sont présentées au [Tableau 3](#).

Les directives de prise en charge des effets indésirables à médiation immunitaire (EIMI) et des réactions liées à la perfusion sont précisées dans la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#).

Tableau 3 – Ajustements posologiques recommandés pour Jemperli

Effets indésirables à médiation immunitaire	Grade ^a	Ajustement posologique
Colite	2 ou 3	Interrompre le traitement. Reprendre le traitement une fois que l'effet toxique a régressé au grade 0 ou 1.
	4	Cesser définitivement le traitement.
Hépatite	Grade 2 (taux d'AST ^b ou d'ALT ^c > 3 × la LSN et ≤ 5 × la LSN ^d ou taux de bilirubine totale > 1,5 × la LSN et ≤ 3 × LSN)	Interrompre le traitement. Reprendre le traitement une fois que l'effet toxique a régressé au grade 0 ou 1.
	Grade ≥ 3 (taux d'AST ou d'ALT > 5 × la LSN ou taux de bilirubine totale > 3 × la LSN)	Cesser définitivement le traitement (voir l'exception ci-dessous) ^e .
Diabète de type 1	3 ou 4 (hyperglycémie)	Interrompre le traitement. Reprendre le traitement chez les patientes qui ont été prises en charge adéquatement et dont l'état clinique et métabolique est stable.
Hypophysite ou insuffisance surrénalienne	2, 3 ou 4	Interrompre le traitement. Reprendre le traitement une fois que l'effet toxique a régressé au grade 0 ou 1. Cesser définitivement le traitement en cas de récurrence ou d'aggravation pendant une hormonothérapie adéquate.

Effets indésirables à médiation immunitaire	Grade ^a	Ajustement posologique
Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie	3 ou 4	Interrompre le traitement. Reprendre le traitement une fois que l'effet toxique a régressé au grade 0 ou 1.
Pneumonite	2	Interrompre le traitement. Reprendre le traitement une fois que l'effet toxique a régressé au grade 0 ou 1. Cesser définitivement le traitement en cas de récurrence au grade 2.
	3 ou 4	Cesser définitivement le traitement.
Néphrite	2	Interrompre le traitement. Reprendre le traitement une fois que l'effet toxique a régressé au grade 0 ou 1.
	3 ou 4	Cesser définitivement le traitement.
Troubles cutanés exfoliatifs (p. ex. syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques)	Soupçonnés	Interrompre le traitement, quel que soit le grade. Reprendre le traitement en l'absence de confirmation et une fois que l'effet toxique a régressé au grade 0 ou 1.
	Confirmés	Cesser définitivement le traitement.
Myocardite	2, 3 ou 4	Cesser définitivement le traitement.
Effets toxiques neurologiques sévères (syndrome myasthénique/myasthénie grave, syndrome de Guillain-Barré, encéphalite, myélite transverse)	2, 3 ou 4	Cesser définitivement le traitement.
Autres effets indésirables à médiation immunitaire (dont éruption cutanée, myosite, sarcoïdose, anémie hémolytique auto-immune, pancréatite, iridocyclite, uvéite, acidocétose diabétique, arthralgie, rejet de greffe d'organe solide, réaction du greffon contre l'hôte)	3	Interrompre le traitement. Reprendre le traitement une fois que l'effet toxique a régressé au grade 0 ou 1.
	4	Cesser définitivement le traitement.
Récurrence d'un effet indésirable à médiation immunitaire ayant régressé à un grade ≤ 1 (sauf la pneumonite [voir ci-dessus])	3 ou 4	Cesser définitivement le traitement.

Autres effets indésirables	Grade ^a	Ajustement posologique
Réactions liées à la perfusion	2	Interrompre le traitement. Reprendre le traitement en ralentissant le débit de perfusion initial de 50 % si la réaction disparaît dans l'heure qui suit l'arrêt du traitement, ou reprendre le traitement une fois que les symptômes ont cédé à la prémédication. Cesser définitivement le traitement en cas de récurrence au grade 2 malgré l'administration d'une prémédication adéquate.
	3 ou 4	Cesser définitivement le traitement.

^a Le grade des effets toxiques a été établi selon la version 5.0 des critères terminologiques courants pour les effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]) du National Cancer Institute.

^b AST : aspartate aminotransférase

^c ALT : alanine aminotransférase

^d LSN : limite supérieure de la normale

^e Il faut cesser le traitement chez toute patiente porteuse de métastases hépatiques dont l'augmentation du taux d'AST ou d'ALT initial évoque un grade 2, et chez qui une augmentation $\geq 50\%$ du taux d'AST ou d'ALT par rapport au départ persiste pendant au moins 1 semaine.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes de 65 ans ou plus. Les données cliniques disponibles sur l'utilisation de Jemperli chez des patientes de 75 ans ou plus sont limitées.

Enfants

L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes présentant une atteinte hépatique légère. Les données ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions sur les patientes présentant une atteinte hépatique modérée, et il n'y a pas de données sur les patientes présentant une atteinte hépatique sévère (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes présentant une atteinte rénale légère ou modérée. Les données ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions sur les patientes présentant une atteinte rénale sévère ou une maladie rénale en phase terminale sous dialyse (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.3 Reconstitution

Il faut inspecter visuellement Jemperli avant de l'administrer, en vue de déceler la présence éventuelle de particules ou un éventuel changement de couleur. Jemperli se présente sous la forme d'une solution incolore à jaune légèrement opalescente. Jeter le flacon si la solution contient des particules visibles.

Pour obtenir une dose de 500 mg, prélever 10 mL de Jemperli du flacon et les transférer dans un sac pour perfusion i.v. contenant une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution de glucose pour injection à 50 mg/mL (5 %). La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 2 et 10 mg/mL.

Pour obtenir une dose de 1000 mg, prélever 10 mL de Jemperli de chacun des deux flacons utilisés (autrement dit, prélever 20 mL en tout) et les transférer dans un sac pour perfusion i.v. contenant une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution de glucose pour injection à 50 mg/mL (5 %). La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 2 et 10 mg/mL.

Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement. Ne pas agiter le sac de perfusion. Jeter toute portion de médicament inutilisée qui reste dans le flacon (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

4.4 Administration

Jemperli ne doit être administré que par perfusion i.v.

Jemperli doit être administré par perfusion i.v. pendant 30 minutes au moyen d'une pompe à perfusion i.v. La tubulure doit être faite de polychlorure de vinyle (PVC), de silicone catalysé au platine ou de polypropylène (PP); les raccords, de PVC ou de polycarbonate et les aiguilles, d'acier inoxydable. Un filtre en ligne en polyéthersulfone (PES) de 0,2 ou 0,22 micron doit être utilisé pendant l'administration de Jemperli.

Jemperli ne doit pas être administré par bolus i.v. Ne pas administrer d'autres médicaments simultanément par la même tubulure de perfusion.

Pour prendre connaissance des directives de dilution de ce médicament, voir [4.3 Reconstitution](#).

4.5 Dose omise

Il est très important de ne sauter aucune dose de ce médicament. Si une dose prévue de Jemperli est sautée, elle doit être administrée le plus tôt possible. Le cas échéant, ajuster le calendrier des doses pour maintenir l'intervalle posologique prescrit.

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas de renseignements sur le surdosage par Jemperli. La dose maximale tolérée de Jemperli n'a pas été déterminée.

En cas de surdosage présumé, il faut surveiller la patiente de près pour reconnaître les signes ou symptômes de réaction ou d'effet indésirable et prodiguer immédiatement les soins appropriés.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 4 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution pour perfusion dans un flacon de 500 mg/10 mL (50 mg/mL)	Acide citrique monohydraté; chlorhydrate de L-arginine; chlorure de sodium; citrate de trisodium dihydraté; eau pour injection; polysorbate 80

Jemperli est fourni dans une boîte contenant un flacon uniservice de 10 mL d'une solution incolore ou jaune, limpide ou légèrement opalescente et essentiellement exempte de particules visibles. Un millilitre de solution pour perfusion contient 50 mg de dostarlimab. La solution pour perfusion a un pH d'environ 6,0, et son osmolalité est d'environ 300 mOsm/kg.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Jemperli doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Immunitaire

Des effets indésirables à médiation immunitaire (EIMI) susceptibles d'être sévères, voire fatals, sont survenus chez des patients recevant un traitement par un anticorps inhibiteur de la voie de signalisation PD-1/PD-L1 (*programmed cell death protein-1/programmed death-ligand 1*; récepteur 1 de mort cellulaire programmée/ligand de mort cellulaire programmée de type 1), y compris Jemperli. Bien que des EIMI surviennent généralement pendant le traitement par des anticorps anti-PD-1/PD-L1, leurs symptômes peuvent également se manifester après l'arrêt de ce traitement. Des EIMI peuvent se manifester dans n'importe quel organe ou tissu et toucher simultanément plus d'un appareil ou système. La liste d'EIMI importants qui est présentée dans cette section n'est pas exhaustive, en ce sens qu'elle ne comprend pas tous les EIMI sévères et fatals possibles.

Il est essentiel de déceler et de prendre en charge rapidement les EIMI, afin d'assurer une utilisation sécuritaire des anticorps anti-PD-1/PD-L1. Il faut surveiller les patientes en vue de déceler les signes et symptômes d'EIMI. Effectuer des analyses biochimiques cliniques et hématologiques, y compris des épreuves de la fonction hépatique, de la fonction rénale et de la fonction thyroïdienne, au départ, puis régulièrement pendant le traitement. En cas d'EIMI soupçonnés, évaluer adéquatement la patiente, et demander notamment une consultation auprès d'un médecin spécialiste.

Selon la sévérité de l'effet indésirable, il faut interrompre ou cesser définitivement le traitement par Jemperli et administrer à la patiente une corticothérapie (de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent) ou tout autre traitement approprié (voir ci-dessous et la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Une fois que l'effet indésirable a régressé à un grade 0 ou 1, il faut amorcer la réduction progressive, sur une période d'au moins 1 mois, de la dose de corticostéroïde. D'après les données limitées recueillies dans le cadre d'études cliniques menées

après de patientes dont les EIMI n'ont pas pu être maîtrisés par une corticothérapie, l'administration d'autres immunosuppresseurs à action générale peut être envisagée. En cas d'endocrinopathies, une hormonothérapie substitutive devrait être instaurée, s'il y a lieu.

Cesser définitivement le traitement par Jemperli en cas de récurrence de tout EIMI de grade 3 et en cas d'effet toxique à médiation immunitaire de grade 4, quel qu'il soit, exception faite des endocrinopathies qui sont maîtrisées par une hormonothérapie substitutive et à moins d'indication contraire à la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

- **Pneumonite à médiation immunitaire**

Des cas de pneumonite à médiation immunitaire ont été signalés chez des patients qui recevaient Jemperli (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#)). Par conséquent, il faut surveiller les patientes, afin de déceler tout signe ou symptôme de pneumonite. Il faut confirmer par radiographie tout cas soupçonné de pneumonite et écarter toute autre cause possible. La prise en charge des patientes concernées passe par des modifications du traitement par Jemperli et l'administration de corticostéroïdes (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [Ajustement posologique](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

- **Colite à médiation immunitaire**

Jemperli peut provoquer une colite à médiation immunitaire (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Surveiller les patientes en vue de déceler tout signe ou symptôme de colite et prendre en charge tout cas de colite en apportant des modifications au traitement par Jemperli et en administrant des antidiarrhéiques et des corticostéroïdes (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

- **Hépatite à médiation immunitaire**

Jemperli peut provoquer une hépatite à médiation immunitaire. Il faut surveiller tout changement dans la fonction hépatique des patientes en leur faisant passer régulièrement des épreuves de la fonction hépatique (à la fréquence dictée par l'évaluation clinique) et prendre en charge de telles anomalies en modifiant le traitement par Jemperli et en administrant des corticostéroïdes (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

- **Endocrinopathies à médiation immunitaire**

Des cas d'endocrinopathies à médiation immunitaire, y compris d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie, de thyroïdite, d'hypophysite, de diabète de type 1, d'acidocétose diabétique et d'insuffisance surrénalienne (primaire et secondaire), ont été signalés chez des patients qui recevaient Jemperli. Une hormonothérapie substitutive à long terme peut être nécessaire dans certains cas d'endocrinopathie à médiation immunitaire.

Insuffisance surrénalienne

Il y a eu des cas d'insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire (primaire et secondaire) chez des patients qui recevaient Jemperli. Par conséquent, il faut surveiller les patientes afin de déceler tout signe ou symptôme clinique d'insuffisance surrénalienne. Les cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique doivent être pris en charge conformément aux recommandations formulées à la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Hypophysite

Jemperli peut causer une hypophysite. Surveiller les patientes pour déceler les signes et symptômes d'hypophysite (y compris d'hypopituitarisme). Administrer des corticostéroïdes et une hormonothérapie substitutive selon le besoin clinique (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Diabète de type 1

Jemperli peut causer un diabète de type 1, y compris une acidocétose diabétique. Surveiller les patientes pour déceler une hyperglycémie ou d'autres signes et symptômes de diabète. Administrer de l'insuline en cas de diabète de type 1 et, en cas d'hyperglycémie sévère, interrompre le traitement par Jemperli jusqu'à l'obtention du contrôle métabolique (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Troubles thyroïdiens (hypothyroïdie et hyperthyroïdie)

Des troubles thyroïdiens à médiation immunitaire, y compris l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie (y compris la thyroïdite), sont survenus chez des patients qui recevaient Jemperli. L'hyperthyroïdie peut être suivie d'une hypothyroïdie. Il faut surveiller les patientes pour déceler les modifications de la fonction thyroïdienne (au début du traitement, régulièrement pendant le traitement et au besoin, selon l'évaluation clinique), ainsi que les signes et symptômes cliniques de troubles thyroïdiens. Pour la prise en charge de l'hypothyroïdie, on peut administrer une hormonothérapie substitutive (au besoin). Instaurer un traitement médical pour maîtriser l'hyperthyroïdie.

Les cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie à médiation immunitaire (y compris de thyroïdite) doivent être pris en charge conformément aux recommandations formulées à la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

- **Néphrite à médiation immunitaire**

Jemperli peut provoquer une néphrite à médiation immunitaire (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut surveiller les patientes en vue de déceler tout changement de la fonction rénale, et prendre toute anomalie en charge en modifiant le traitement par Jemperli et en administrant des corticostéroïdes (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

- **Effets indésirables cutanés à médiation immunitaire**

Des effets indésirables cutanés à médiation immunitaire, dont éruption cutanée, prurit et pemphigoïde, ont été signalés chez des patients qui recevaient Jemperli (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#)). Par conséquent, il faut surveiller les patientes afin de déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables cutanés sévères et écarter les autres causes possibles. Les cas de réaction cutanée sévère à médiation immunitaire doivent être pris en charge conformément aux recommandations pour les autres effets indésirables à médiation immunitaire (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique, dont certains ayant été mortels, ont été signalés chez des patients traités par un inhibiteur du récepteur PD-1. Les cas de trouble cutané exfoliatif doivent être pris en charge conformément aux recommandations formulées à la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#). En cas de signes et symptômes de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique, interrompre le traitement et

adresser la patiente à un spécialiste pour qu'il procède à une évaluation et administre un traitement supplémentaire. Si le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique est confirmé, cesser définitivement le traitement.

La prudence est de mise lorsqu'on envisage d'administrer Jemperli à une patiente qui a déjà subi un effet indésirable cutané sévère ou potentiellement mortel au cours d'un traitement antérieur par un autre anticancéreux immunostimulateur.

- **Autres effets indésirables à médiation immunitaire**

Étant donné son mode d'action, Jemperli peut causer d'autres effets indésirables à médiation immunitaire (EIMI) d'importance clinique, dont des événements potentiellement sévères (p. ex. la myosite, la myocardite, l'encéphalite, la neuropathie démyélinisante [y compris le syndrome de Guillain-Barré], la sarcoïdose et l'anémie aplasique).

Des EIMI d'importance clinique ont été signalés chez moins de 1 % des patients qui ont reçu Jemperli en monothérapie lors des essais cliniques. Il s'agissait notamment de cas d'encéphalite, d'anémie hémolytique auto-immune, de pancréatite, d'uvéïte et d'iridocyclite. Il faut surveiller les patientes afin de déceler tout signe ou symptôme d'EIMI et prendre de tels signes ou symptômes en charge conformément aux recommandations formulées à la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

Des cas de rejet de greffe d'organe solide ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients traités par des inhibiteurs du récepteur PD-1. Le traitement par Jemperli peut accroître le risque de rejet chez les receveuses de greffe d'organe solide. Chez ces patientes, il faut soulever les avantages du traitement par Jemperli et le risque de rejet d'organe.

- **Complications d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques après un traitement par un anticorps anti-PD-1/PD-L1**

Des complications fatales et d'autres complications graves peuvent survenir chez les patients qui reçoivent une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique avant ou après avoir suivi un traitement par un anticorps anti-PD-1/PD-L1. Les complications liées à la greffe comprennent les suivantes : réaction du greffon contre l'hôte (RGCH) hyperaiguë, RGCH aiguë, RGCH chronique, maladie veino-occlusive hépatique après un traitement de conditionnement d'intensité réduite et syndrome fébrile nécessitant l'administration de corticostéroïdes (en l'absence de cause infectieuse connue). Ces complications peuvent être observées même s'il y a eu un traitement intermédiaire entre l'inhibition de la voie PD-1/PD-L1 et la GCSH allogénique.

Surveiller étroitement les patientes afin de déceler tout signe évocateur d'une complication liée à la greffe et intervenir rapidement. Soulever les bienfaits et les risques associés à l'administration d'un traitement par un anticorps anti-PD-1/PD-L1 avant ou après une GCSH allogénique.

- **Réactions liées à la perfusion**

Jemperli peut provoquer des réactions liées à la perfusion, dont une hypersensibilité, qui sont parfois sévères. En cas de réaction liée à la perfusion sévère (grade 3) ou potentiellement mortelle (grade 4), arrêter la perfusion et cesser définitivement le traitement par Jemperli (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Il faut surveiller les patientes afin de déceler tout signe ou symptôme d'EIMI et prendre de tels signes ou symptômes en charge conformément aux recommandations formulées dans la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

En cas d'EIMI soupçonnés, évaluer adéquatement la patiente, et demander notamment une consultation auprès d'un médecin spécialiste (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

Il faut effectuer des analyses biochimiques cliniques et hématologiques, y compris des épreuves de la fonction hépatique (taux de transaminases hépatiques et de bilirubine), des dosages des électrolytes sériques et des épreuves de la fonction rénale et de la fonction thyroïdienne au début du traitement, puis régulièrement pendant celui-ci.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Aucune étude de fertilité n'a été menée sur Jemperli (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Toxicité embryofœtale**

Jemperli peut être nocif pour le fœtus. Les femmes enceintes ou en âge de procréer doivent être informées des risques pour le fœtus qui sont associés à l'administration de Jemperli (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). Chez les femmes en âge de procréer, écarter la possibilité de grossesse avant d'instaurer le traitement par Jemperli.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Jemperli et les 4 mois suivant l'administration de la dernière dose de Jemperli.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de Jemperli chez la femme enceinte. Aucune étude sur la reproduction et le développement n'a été menée chez l'animal pour évaluer les effets de Jemperli. Toutefois, on a montré que l'inhibition de la voie PD-1/PD-L1 dans des modèles murins de grossesse perturbe la tolérance à l'égard du fœtus et entraîne une augmentation des pertes fœtales (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Ces résultats indiquent qu'il se peut que l'administration de Jemperli pendant la grossesse, en raison de son mode d'action, soit nocive pour le fœtus, y compris qu'elle cause une augmentation des taux d'avortement ou de mortinatalité. Il a été établi que les immunoglobulines G4 (IgG4) humaines traversent la barrière placentaire; par conséquent, il est possible que Jemperli, qui est une IgG4, passe de la mère au fœtus en développement.

Jemperli n'est pas recommandé pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Jemperli et les 4 mois suivant l'administration de la dernière dose de Jemperli.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si Jemperli est excrété dans le lait maternel chez l'humain. On ne peut écarter la possibilité d'un risque pour les nouveau-nés/nourrissons. Il convient de prendre des précautions, car de nombreux médicaments peuvent être sécrétés dans le lait maternel. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves auquel sont exposés les nourrissons allaités par une femme sous Jemperli, **Jemperli ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement, et l'allaitement est à éviter pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose de Jemperli.**

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Aucune différence globale pour ce qui est de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été signalée entre les patients de 65 ans ou plus et ceux de moins de 65 ans. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patientes de 65 ans ou plus.

Les données cliniques disponibles sur l'utilisation du dostarlimab chez les patients de 75 ans ou plus sont limitées (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Cancer de l'endomètre (CE) primitif à un stade avancé ou récidivant associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) ou à une instabilité microsatellitaire (IMS) élevée : Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel

L'innocuité de Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel a été évaluée chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre primitif à un stade avancé ou récidivant dans le cadre de l'étude RUBY (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Les patientes ont reçu Jemperli à 500 mg (n = 52) ou un placebo (n = 65) en association avec le carboplatine et le paclitaxel toutes les 3 semaines (6 premières doses), puis Jemperli à 1000 mg ou un placebo toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Parmi les 52 patientes ayant reçu Jemperli, 56 % y ont été exposées pendant plus d'un an et 31 %, pendant plus de deux ans.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) ont été les suivants : éruption cutanée (40,4 %), diarrhée (40 %), hypothyroïdie (23,1 %), hypertension (21 %), pyrexie (13,5 %), hausse du taux d'alanine aminotransférase (11,5 %) et sécheresse cutanée (11,5 %).

Parmi les patientes qui ont reçu Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel, 13 % ont présenté des effets indésirables graves; l'effet indésirable grave le plus fréquent a été le sepsis, y compris le sepsis urinaire (6 %). Des effets indésirables mortels sont survenus chez 6 % des patientes ayant reçu Jemperli; ces effets comprennent le choc septique (3,8 %) et la myélosuppression (1,9 %).

Parmi les patientes qui ont reçu Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel, le traitement a été abandonné définitivement pour cause d'effets indésirables chez 8 (15 %) d'entre elles.

Ces effets indésirables (1 cas [1,9 %] chacun) étaient les suivants : éruption maculopapuleuse, fatigue, détérioration de l'état de santé physique général, insuffisance rénale aiguë, réaction liée à la perfusion, kératite, faiblesse musculaire et myélosuppression.

Une interruption du traitement en raison d'un effet indésirable a été signalée chez 35 % des patientes qui ont reçu Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel. Les effets indésirables qui ont entraîné une interruption du traitement chez au moins 5 % des patientes ayant reçu Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel ont été les suivants : anémie, thrombocytopénie, baisse du nombre de plaquettes, neuropathie périphérique et éruption cutanée.

CE récidivant ou à un stade avancé associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée, qui a évolué pendant ou après une chimiothérapie antérieure à base de platine : Jemperli en monothérapie

L'innocuité de Jemperli en monothérapie a été évaluée auprès de 605 patients (soit la population regroupée de l'analyse de l'innocuité) atteints de cancer de l'endomètre ou porteurs d'autres tumeurs solides de stade avancé qui ont reçu le dostarlimab en monothérapie dans le cadre de l'étude multicohorte ouverte GARNET, y compris 153 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre récidivant ou à un stade avancé associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) ou à une instabilité microsatellitaire (IMS) élevée. Les patients ont d'abord reçu 500 mg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, puis 1000 mg toutes les 6 semaines lors des cycles subséquents (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). La durée médiane du traitement dans la population regroupée recevant la monothérapie a été de 24 semaines (min.-max. : 1 et 229 semaines); 31,6 % des patients ont été traités pendant plus d'un an et 18,7 %, pendant plus de deux ans.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) ont été les suivants : anémie (28,6 %), diarrhée (26,0 %), nausées (25,8 %), vomissements (19,0 %), arthralgie (17,0 %), prurit (14,2 %), éruption cutanée (13,2 %), pyrexie (12,4 %), hausse du taux d'aspartate aminotransférase (11,2 %) et hypothyroïdie (11,2 %). Les effets indésirables étaient graves chez 11,2 % des patients; la plupart des effets indésirables graves étaient des effets indésirables à médiation immunitaires (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques, Effets indésirables à médiation immunitaire](#)). Les effets indésirables graves signalés par au moins 1 % des patients ont été la pyrexie (1,7 %), les vomissements (1,5 %), les nausées (1,3 %), l'anémie (1,3 %) et la pneumonite (1,3 %). Le traitement par Jemperli a été abandonné définitivement pour cause d'effets indésirables par 38 patients (6,3 %); il s'agissait d'EIMI dans la plupart des cas. Des effets indésirables ayant entraîné l'interruption du traitement ont été signalés chez 71 patients (11,7 %).

Le profil d'innocuité chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée dans l'étude GARNET (N = 153) n'a pas été différent de celui de l'ensemble de la population recevant la monothérapie (soit la population regroupée de l'analyse de l'innocuité de la monothérapie).

Les effets indésirables qui ont été observés lorsque le dostarlimab ou l'un des composants du traitement d'association a été administré seul peuvent survenir lorsque ces médicaments sont administrés en association, même si ces effets n'ont pas été signalés lors des études cliniques menées sur le traitement d'association.

Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur les effets indésirables à médiation immunitaire, voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Effets indésirables à médiation immunitaire

Les effets indésirables choisis décrits ci-dessous sont fondés sur l'innocuité de la monothérapie par le dostarlimab selon les données regroupées figurant dans une base de données portant sur les 605 patients de l'étude GARNET atteints de cancer de l'endomètre ou porteurs d'autres tumeurs solides à un stade avancé. Les effets indésirables à médiation immunitaire étaient les événements de grade 2 ou plus figurant dans une liste prédéfinie; les fréquences données ci-dessous ne tiennent pas compte des événements de grade 1. Les directives sur la prise en charge de ces effets indésirables figurent à la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

Pneumonite à médiation immunitaire

Une pneumonite à médiation immunitaire est survenue chez 14 patients (2,3 %); elle a été de grade 2 dans 1,3 % des cas, de grade 3 dans 0,8 % des cas et de grade 4 dans 0,2 % des cas. La pneumonite a mené à l'arrêt du traitement par le dostarlimab chez 8 patients (61,3 %).

Des corticostéroïdes à action générale (prednisone à raison d'au moins 40 mg par jour ou l'équivalent) ont été nécessaires chez 11 patients (78,6 %) ayant présenté une pneumonite. La pneumonite s'est résolue chez 11 patients (78,6 %).

Colite à médiation immunitaire

Une colite est survenue chez 8 patients (1,3 %); elle a été de grade 2 dans 0,7 % des cas et de grade 3 dans 0,7 % des cas. La colite n'a mené à l'arrêt du traitement par le dostarlimab chez aucun patient.

Des corticostéroïdes à action générale (prednisone à raison d'au moins 40 mg par jour ou l'équivalent) ont été nécessaires chez 5 patients (62,5 %). La colite s'est résolue chez 5 patients (62,5 %).

Hépatite à médiation immunitaire

Une hépatite de grade 3 est survenue chez 2 patients (0,3 %). Des corticostéroïdes à action générale (prednisone à raison d'au moins 40 mg par jour ou l'équivalent) ont été nécessaires chez 1 patient (50,0 %). L'hépatite a mené à l'arrêt du traitement par le dostarlimab chez 1 patient (0,2 %) et s'est résolue chez les 2 patients.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Une hypothyroïdie de grade 2 est survenue chez 46 patients (7,6 %). L'hypothyroïdie n'a pas mené à l'arrêt du traitement par le dostarlimab et s'est résolue chez 17 patients (37,0 %).

Une hyperthyroïdie est survenue chez 14 patients (2,3 %); elle a été de grade 2 chez 2,1 % des patients et de grade 3 chez 0,2 % des patients. L'hyperthyroïdie n'a pas mené à l'arrêt du traitement par le dostarlimab et s'est résolue chez 10 patients (71,4 %).

Une thyroïdite de grade 2 est survenue chez 2 patients (0,3 %). La thyroïdite ne s'est résolue chez aucun des patients et n'a pas mené à l'arrêt du traitement par le dostarlimab.

Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 7 patients (1,2 %); elle a été de grade 2 dans 0,5 % des cas et de grade 3 dans 0,7 % des cas. L'insuffisance surrénalienne a mené à l'arrêt du traitement par le dostarlimab chez 1 patient (0,2 %) et s'est résolue chez 4 patients (57,1 %).

Néphrite à médiation immunitaire

Une néphrite de grade 2, y compris une néphrite tubulo-interstitielle, est survenue chez 3 patients (0,5 %). Des corticostéroïdes à action générale (prednisone à raison d'au moins 40 mg par jour ou l'équivalent) ont été nécessaires chez 2 patients (66,7 %) ayant présenté une néphrite. La néphrite a mené à l'arrêt du traitement par le dostarlimab chez 1 patient (0,2 %) et s'est résolue chez les 3 patients.

Effets indésirables cutanés à médiation immunitaire

Une éruption cutanée à médiation immunitaire (éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, éruption maculaire, éruption prurigineuse, pemphigoïde, éruption d'origine médicamenteuse, effet toxique cutané, éruption cutanée toxique) est survenue chez 31 patients (5,1 %); elle a été de grade 3 chez 9 patients (1,5 %) qui recevaient le dostarlimab. Le temps médian écoulé avant l'apparition d'une éruption cutanée a été de 57 jours (min.-max. : 2 et 1 485 jours). Des corticostéroïdes à action générale (prednisone à raison d'au moins 40 mg par jour ou l'équivalent) ont été nécessaires chez 9 patients (29,0 %) présentant une éruption cutanée. L'éruption cutanée a mené à l'arrêt du traitement par le dostarlimab chez 1 patient (0,2 %) et s'est résolue chez 23 patients (74,2 %).

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion, y compris une hypersensibilité, sont survenues chez 6 patients (1,0 %); elles ont été de grade 2 dans 0,3 % des cas et de grade 3 dans 0,2 % des cas. Des corticostéroïdes à action générale (prednisone à raison d'au moins 40 mg par jour ou l'équivalent) ont été nécessaires chez 1 patient (16,7 %). Tous les patients se sont remis des réactions liées à la perfusion.

Traitement d'association : population de patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) ou à une instabilité microsatellitaire (IMS) élevée : Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel

Le [Tableau 5](#) résume les effets indésirables observés chez ≥ 1 % des patientes atteintes d'un CE primitif à un stade avancé ou récidivant associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée qui ont reçu Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel dans le cadre de l'étude RUBY.

Tableau 5 – Effets indésirables observés chez les patientes (≥ 1 %) atteintes d'un cancer de l'endomètre associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée qui ont reçu Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel (étude RUBY)

Effet indésirable	Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel N = 52		Placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel N = 65	
	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie ^a	12 (23,1)	0	4 (6,2)	0
Hyperthyroïdie	3 (5,8)	1 (1,9)	1 (1,5)	0
Thyroïdite	1 (1,9)	0	1 (1,5)	0
Affections oculaires				
Kératite	1 (1,9)	0	0	0

Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	21 (40,4)	1 (1,9)	20 (30,8)	0
Colite	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,5)	0
Pancréatite	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0
Troubles généraux et anomalies au point d'administration				
Pyrexie	7 (13,5)	0	1 (1,5)	0
Investigations				
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	6 (11,5)	0	3 (4,6)	0
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	5 (9,6)	1 (1,9)	2 (3,1)	0
Affections du métabolisme et de la nutrition				
Diabète de type 1	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0
Affections du système nerveux				
Encéphalopathie	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^b	21 (40,4)	4 (7,7)	11 (16,9)	0
Sécheresse cutanée	6 (11,5)	0	5 (7,7)	0
Affections vasculaires				
Hypertension	11 (21,2)	5 (9,6)	7 (10,8)	4 (6,2)

IMS : instabilité microsatellitaire; SRM : système de réparation des mésappariements

^a Inclut l'hypothyroïdie et l'hypothyroïdie à médiation immunitaire.

^b Inclut l'éruption cutanée et l'éruption maculopapuleuse.

Grade établi selon la version 4.03 des critères terminologiques courants pour les effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]) du National Cancer Institute.

Population de patientes atteintes d'un CE associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée : Jemperli en monothérapie

Le [Tableau 6](#) résume les effets indésirables observés chez ≥ 1 % des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée qui ont reçu Jemperli dans le cadre de l'étude GARNET (N = 153).

Tableau 6 – Effets indésirables observés chez les patientes (≥ 1 %) atteintes d’un CE associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée qui ont reçu Jemperli lors de l’étude GARNET

Effet indésirable	Jemperli (N = 153)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	51 (33,3)	26 (17,0)
Affections endocriniennes		
Hypothyroïdie	18 (11,8)	0
Hyperthyroïdie	8 (5,2)	0
Insuffisance surrénalienne	2 (1,3)	1 (0,7)
Affections gastro-intestinales		
Nausées	50 (32,7)	1 (0,7)
Diarrhée	45 (29,4)	4 (2,6)
Vomissements	34 (22,2)	1 (0,7)
Gastrite	5 (3,3)	1 (0,7)
Colite	3 (2,0)	2 (1,3)
Troubles généraux et anomalies au point d’administration		
Pyrexie	21 (13,7)	0
Frissons	10 (6,5)	0
Affections hépatobiliaires		
Hypertransaminasémie	3 (2,0)	0
Investigations		
Hausse du taux d’alanine aminotransférase	14 (9,2)	4 (2,6)
Hausse du taux d’aspartate aminotransférase	13 (8,5)	1 (0,7)
Hausse des taux de transaminases	4 (2,6)	2 (1,3)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	33 (21,6)	3 (2,0)
Myalgie	16 (10,5)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Pneumonie	6 (3,9)	2 (1,3)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	29 (19,0)	2 (1,3)
Éruption cutanée	24 (15,7)	0
Érythème	6 (3,9)	0
Éruption maculopapuleuse	3 (2,0)	0

Le grade des effets toxiques a été établi selon la version 4.03 des critères terminologiques courants pour les effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]*) du National Cancer Institute.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez < 1 % des patientes atteintes d’un cancer de l’endomètre récidivant ou à un stade avancé associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée qui ont reçu Jemperli dans le cadre de l’étude GARNET (N = 153). Les effets indésirables présentés ailleurs dans la présente section ne sont pas énumérés ici.

Affections endocriniennes : hypophysite

Affections oculaires : iridocyclite, uvéite

Affections gastro-intestinales : entérocolite à médiation immunitaire, pancréatite, pancréatite aiguë

Affections hépatobiliaires : cytolyse hépatique

Infections et infestations : encéphalite

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite à médiation immunitaire, myosite à médiation immunitaire

Affections du rein et des voies urinaires : néphrite, néphrite tubulo-interstitielle

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : pneumopathie à médiation immunitaire, pneumopathie interstitielle

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption d'origine médicamenteuse, pemphigoïde, éruption prurigineuse, effet toxique cutané

Tous les effets indésirables signalés chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre primitif à un stade avancé ou récidivant associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée qui ont reçu Jemperli dans le cadre de l'étude RUBY (N = 52) sont survenus à une fréquence > 1 % et sont énumérés à la section [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#).

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Le [Tableau 7](#) résume les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire observées chez les patientes atteintes d'un CE associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée qui ont reçu Jemperli en association avec une chimiothérapie à base de platine (étude RUBY).

Tableau 7 – Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire qui se sont détériorées par rapport au départ chez au moins 10 % des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée qui ont reçu Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel et à une fréquence plus élevée que chez celles qui ont reçu la chimiothérapie (différence entre les groupes d'au moins 5 % [tous grades confondus] ou d'au moins 2 % [grade 3 ou 4]) [étude RUBY]

Épreuve de laboratoire	Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel N = 52		Placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel N = 65	
	Tous grades confondus ^a %	Grade 3 ou 4 ^a %	Tous grades confondus ^a %	Grade 3 ou 4 ^a %
Hématologie				
Baisse du nombre de lymphocytes	34 (65,4)	9 (17,3)	28 (56,9)	17 (26,2)
Analyses biochimiques				
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	21 (40,4)	2 (3,8)	19 (29,2)	0
Hausse du taux de phosphatase alcaline	25 (48,1)	3 (5,8)	17 (26,2)	0
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	21 (40,4)	4 (7,7)	20 (30,8)	0
Hyperglycémie	42 (80,8)	8 (15,4)	54 (83,1)	8 (12,3)
Hypoalbuminémie	25 (48,1)	2 (3,8)	22 (33,8)	0
Hausse du taux d'amylase sérique	13 (25,0)	3 (5,8)	7 (10,8)	3 (4,6)
Électrolytes				
Hypernatrémie	8 (15,4)	2 (3,8)	4 (6,2)	0
Hypokaliémie	16 (30,8)	5 (9,6)	19 (29,2)	4 (6,2)
Hypomagnésémie	24 (46,2)	2 (3,8)	42 (64,6)	1 (1,5)
Hyponatrémie	15 (28,8)	6 (11,5)	21 (32,3)	4 (6,2)

IMS : instabilité microsatellitaire; SRM : système de réparation des mésappariements

^a Nouvelle anomalie des résultats des épreuves de laboratoire ou détérioration par rapport au départ des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire, ou valeurs non connues.

Le [Tableau 8](#) résume les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire qui se sont détériorées par rapport au départ jusqu'au grade 3 ou 4 chez au moins 1 % des patientes atteintes d'un CE associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée qui ont reçu Jemperli en monothérapie (étude GARNET).

Tableau 8 – Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire qui se sont détériorées par rapport au départ jusqu'au grade 3 ou 4 chez au moins 1 % des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée qui ont reçu Jemperli en monothérapie (étude GARNET)

Épreuve de laboratoire	Jemperli N = 153	
	Tous grades confondus ^a n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Hématologie		
Baisse du nombre de lymphocytes	71 (46,4)	22 (14,4)
Baisse du nombre de leucocytes	31 (20,3)	3 (2,0)
Baisse du nombre de neutrophiles	26 (17,0)	4 (2,6)
Baisse du taux d'hémoglobine	77 (50,3)	28 (18,3)
Analyses biochimiques		
Baisse du taux d'albumine	54 (35,3)	4 (2,6)
Hausse du taux de créatinine	49 (32,0)	5 (3,3)
Hausse du taux de phosphatase alcaline	46 (30,1)	4 (2,6)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	48 (31,4)	3 (2,0)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	38 (24,8)	7 (4,6)
Électrolytes		
Baisse du taux de sodium	45 (29,4)	9 (5,9)
Baisse du taux de magnésium	41 (26,8)	3 (2,0)
Baisse du taux de potassium	33 (21,6)	3 (2,0)
Hausse du taux de calcium	11 (7,2)	3 (2,0)

^a Nouvelle anomalie des résultats des épreuves de laboratoire ou détérioration par rapport au départ des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude structurée n'a été menée sur les interactions entre le dostarlimab et d'autres médicaments. On considère que le dostarlimab est peu susceptible d'influer sur la pharmacocinétique d'autres médicaments puisqu'il n'a pas d'effet sur les cytokines, le cytochrome P450 et les transporteurs actifs.

9.4 Interactions médicament-médicament

Immunosuppression

Les corticostéroïdes à action générale ou les immunosuppresseurs sont à éviter avant le début du traitement par Jemperli, car ils sont susceptibles d'entraver l'activité pharmacodynamique et l'efficacité de Jemperli. Les corticostéroïdes à action générale ou d'autres immunosuppresseurs peuvent toutefois être utilisés après le début du traitement par Jemperli pour traiter les effets indésirables à médiation immunitaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec des tests de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le dostarlimab est un anticorps monoclonal (AcM) humanisé de type immunoglobuline G4 (IgG4) dirigé contre le récepteur PD-1 (*programmed cell death protein-1*; récepteur 1 de mort cellulaire programmée) et dérivé d'une lignée stable de cellules d'ovaires de hamster chinois.

La liaison du récepteur PD-1 présent à la surface des lymphocytes T à ses ligands, PD-L1 et PD-L2, inhibe la prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines. Certaines tumeurs sont caractérisées par une régulation positive des ligands du récepteur PD-1; or, cette voie de signalisation peut contribuer à inhiber l'immunosurveillance active des tumeurs exercée par les lymphocytes T.

Le dostarlimab se lie au récepteur PD-1 et inhibe son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2, ce qui lève l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par la voie PD-1, y compris celle de la réponse immunitaire antitumorale. Dans des modèles de tumeurs chez des souris syngéniques, l'inhibition de l'activité du récepteur PD-1 s'est traduite par une diminution de la croissance tumorale.

10.2 Pharmacodynamie

Le dostarlimab est associé à une atteinte soutenue de la cible, comme en font foi la liaison directe aux récepteurs PD-1 et la production d'interleukine 2 tout au long de l'intervalle posologique, lorsque le dostarlimab est administré selon le schéma posologique thérapeutique recommandé.

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude de phase I ouverte à un seul groupe sur le traitement par Jemperli de patients porteurs de multiples types de tumeurs, il n'y a pas eu de grande augmentation moyenne par rapport au départ de l'intervalle QTc (c.-à-d. > 10 ms) 0,5 heure après l'administration de la dose thérapeutique recommandée de Jemperli.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du dostarlimab, administré en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie à base de platine, ont été évalués au moyen d'une analyse non compartimentale et d'une analyse pharmacocinétique populationnelle (n = 546) portant sur l'administration de Jemperli seul (monothérapie) et de Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement du cancer de l'endomètre. La pharmacocinétique du dostarlimab est linéaire pour les doses allant de 1 à 10 mg/kg. Le [Tableau 9](#) résume les paramètres pharmacocinétiques selon une analyse non compartimentale pour une dose unique de 500 mg. Lorsque le dostarlimab est administré à la dose thérapeutique recommandée en monothérapie (soit 500 mg toutes les 3 semaines par voie i.v. pour un total de 4 doses, suivies de 1000 mg toutes les 6 semaines) ou à la dose thérapeutique recommandée en association avec une chimiothérapie à base de platine (soit 500 mg toutes les 3 semaines par voie i.v. pour un total de 6 doses, suivies de 1000 mg toutes les 6 semaines), l'accumulation (C_{min}) de cet agent est à peu près multipliée par 2, ce qui cadre

avec sa demi-vie terminale. Les niveaux d'exposition au dostarlimab administré en monothérapie et en association avec le carboplatine et le paclitaxel étaient comparables.

Tableau 9 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du dostarlimab, selon une analyse non compartimentale, chez des patients présentant des tumeurs solides

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) ^a	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$) ^a	T_{max} (h) ^b	$t_{1/2}$ (h) ^a	$ASC_{0-\infty}$ / $ASC_{(0-\tau)}$ ^c ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) ^a	CL (mL/h) ^a	Vd/Vd _{eq} (mL) ^a
Monothérapie							
Moyenne avec dose unique (500 mg toutes les 3 semaines) [N = 6]	171,1 (20,0)	39,17 (26,7)	0,96 (0,5 à 3,02)	346,8 (12,3)	$ASC_{0-\infty}$ 55 510 (24,2)	9,007 (24,2)	Vd 4506 (20,5)

^a Moyenne géométrique et coefficient géométrique de variation (%), le cas échéant.

^b Médiane (valeurs extrêmes), le cas échéant.

C_{max} = concentration maximale du médicament; C_{min} = concentration minimale du médicament; T_{max} = temps pour atteindre la C_{max} ; $t_{1/2}$ = demi-vie du médicament; $ASC_{0-\infty}$ = aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps mesurée à partir du temps zéro jusqu'à l'infini; CL = clairance générale; Vd = volume de distribution après une dose unique.

Absorption

Comme Jemperli s'administre par voie i.v., sa biodisponibilité est immédiate et on s'attend à ce qu'elle soit totale.

Distribution

La moyenne géométrique du volume de distribution du dostarlimab à l'état d'équilibre est d'environ 5,81 L (coefficient de variation en pourcentage [CV] = 14,9 %).

Métabolisme

La voie métabolique du dostarlimab n'a pas été caractérisée. Comme c'est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé, le dostarlimab devrait être dégradé en petits peptides et en acides aminés par des voies cataboliques aspécifiques, de la même façon que les IgG endogènes.

Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel : Un exercice de modélisation pharmacocinétique de population a mis en évidence une réduction de la clairance du dostarlimab de 7,8 % lorsqu'il a été administré à une dose de 500 mg toutes les 3 semaines en association avec le carboplatine et le paclitaxel, puis à une dose de 1000 mg toutes les 6 semaines. Aucun effet notable sur l'exposition au dostarlimab n'a été observé.

Élimination

La moyenne géométrique de la clairance est de 6,81 mL/h à l'état d'équilibre (CV = 30,2 %) et la demi-vie terminale ($t_{1/2}$) est de 23,2 jours (CV = 20,8 %).

Populations et états pathologiques particuliers

Selon une analyse pharmacocinétique populationnelle, l'âge (24 à 86 ans), le sexe, la race, l'origine ethnique et le type de tumeur n'ont eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du dostarlimab.

- **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une atteinte hépatique légère (bilirubine totale [BT] de 1,0 à 1,5 fois la LSN ou taux d'AST > LSN d'après les critères du National Cancer Institute pour le dysfonctionnement hépatique), selon une analyse pharmacocinétique populationnelle. On n'a pas assez de données pour tirer des conclusions sur les patientes présentant une atteinte hépatique modérée (BT > 1,5 à 3 fois la LSN et tout taux d'AST) et on n'a pas de données sur les patientes présentant une atteinte hépatique sévère (BT > 3 fois la LSN et tout taux d'AST).
- **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une atteinte rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 90 et ≥ 60 mL/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m²) d'après une analyse pharmacocinétique populationnelle. On n'a pas assez de données pour tirer des conclusions sur les patientes présentant une atteinte rénale sévère (DFGe < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m²).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver le flacon renfermant la solution non diluée au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C, et dans sa boîte d'origine afin de le protéger de la lumière jusqu'au moment de la préparation.

La dose diluée peut être conservée :

- À la température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période maximale de 6 heures (entre le moment de la dilution et la fin de la perfusion);
- Au réfrigérateur (de 2 à 8 °C) pendant une période maximale de 24 heures (entre le moment de la dilution et la fin de la perfusion). Si la solution diluée est réfrigérée, la laisser atteindre la température ambiante avant de l'administrer.

Ne pas congeler.

Mise au rebut

Tout produit médicinal non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : dostarlimab

Nom chimique : anticorps monoclonal (AcM) humanisé de type IgG4-kappa, anti-(PDCD1 [*programmed cell death 1*; récepteur 1 de mort cellulaire programmée; PD-1; PD-1 CD279] humain)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₆₄₂₀H₉₈₃₂N₁₆₈₀O₂₀₁₄S₄₄ (forme non glycosylée portant un résidu de lysine aux extrémités C-terminales) et 143,9 kDa.

Formule de structure : Le dostarlimab est un AcM humanisé de type IgG4. Il s'agit d'un homodimère glycosylé constitué de 2 chaînes lourdes identiques, de 2 chaînes légères identiques, de 12 ponts disulfure intra-chaîne et de 4 ponts disulfure inter-chaîne.

Propriétés physicochimiques – Substance médicamenteuse préparée : le dostarlimab se présente sous la forme d'une solution incolore ou jaune, limpide ou légèrement opalescente, essentiellement exempte de particules visibles.

Caractéristiques du produit

Le dostarlimab est produit à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant dans une lignée de cellules dérivée d'ovaires de hamster chinois.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Cancer de l'endomètre (CE) primitif à un stade avancé ou récidivant associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) ou à une instabilité microsatellitaire (IMS) élevée : JEMPERLI en association avec le carboplatine et le paclitaxel

L'efficacité et l'innocuité du dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel ont été évaluées dans le cadre de l'étude RUBY, une étude de phase III multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée auprès de patientes atteintes d'un CE primitif à un stade avancé ou récidivant.

Tableau 10 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans l'essai clinique sur le traitement du CE primitif à un stade avancé ou récidivant associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
213361, RUBY	Étude contrôlée, multicentrique, avec répartition	Partie 1 Groupe 1 : Dostarlimab : 500 mg par voie i.v. toutes les 3 semaines (cycles 1 à 6) et 1000 mg par	Partie 1 : n = 122	63,5 (de 39 à 85)	Femmes

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
	aléatoire et à double insu	<p>voie i.v. toutes les 6 semaines (cycle 7 et les suivants)</p> <p>Carboplatine : ASC de 5 mg•mL/min par voie i.v. toutes les 3 semaines (cycles 1 à 6 uniquement)</p> <p>Paclitaxel : 175 mg/m² par voie i.v. toutes les 3 semaines (cycles 1 à 6 uniquement)</p> <p>Groupe 2 : Placebo : par voie i.v. toutes les 3 semaines (cycles 1 à 6) et par voie i.v. toutes les 6 semaines (cycle 7 et les suivants)</p> <p>Carboplatine : ASC de 5 mg•mL/min par voie i.v. toutes les 3 semaines (cycles 1 à 6 uniquement)</p> <p>Paclitaxel : 175 mg/m² par voie i.v. toutes les 3 semaines (cycles 1 à 6 uniquement)</p>			

ASC : aire sous la courbe; i.v. : intraveineuse.

Le principal critère d'admissibilité à l'étude était la présence chez les patientes d'un cancer primitif de stade III ou IV selon la classification de la FIGO (Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique), y compris un cancer de stade IIIA à IIIC1 évaluable ou mesurable selon les critères RECIST (version 1.1), un cancer de stade IIIC1 caractérisé par une histologie carcinosarcomateuse, à cellules claires, séreuse ou mixte (c'est-à-dire comportant au moins 10 % de cellules carcinosarcomateuses, claires ou séreuses à l'examen histologique), qu'il soit évaluable ou mesurable ou non à l'imagerie, et un cancer de stade IIIC2 ou IV, qu'il soit évaluable ou mesurable ou non. L'étude comptait également des patientes qui présentaient une première récurrence du CE associée à un faible potentiel de guérison par la radiothérapie ou par une intervention chirurgicale seule ou en association, y compris des patientes qui présentaient une première récurrence de la maladie et qui n'avaient jamais reçu de traitement anticancéreux à action générale ou qui avaient reçu un traitement anticancéreux néoadjuvant/adjuvant à action générale antérieur et dont la maladie avait progressé ou récidivé 6 mois ou plus après la fin du traitement (première récurrence).

Les patientes qui avaient déjà reçu un traitement par un médicament anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2, les patientes qui avaient reçu un traitement anticancéreux (chimiothérapie, traitements ciblés, hormonothérapie, radiothérapie ou immunothérapie) au cours des 21 jours ou à un moment correspondant à moins de 5 fois la demie-vie du plus récent traitement avant le jour 1 de l'étude, selon la plus courte de ces deux périodes, les patientes atteintes d'un sarcome de l'utérus ainsi que les patientes présentant une dissémination connue et non maîtrisée de métastases du système nerveux central ou une méningite carcinosarcomateuse, ou les deux, ne pouvaient pas participer à l'étude.

L'administration du traitement s'est poursuivie pendant une période maximale de 3 ans ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou la progression de la maladie ou jusqu'à ce que l'investigateur décide d'y mettre fin. Les patientes stables sur le plan clinique et qui, selon

l'investigateur, étaient susceptibles de tirer profit du traitement pouvaient continuer à recevoir ce dernier au-delà de la période de 3 ans ou malgré la progression de leur maladie. Le statut tumoral a été évalué toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 25, toutes les 9 semaines jusqu'à la semaine 52, puis toutes les 12 semaines par la suite.

Les patientes ont été réparties au hasard (rapport de 1:1) pour recevoir le dostarlimab à 500 mg en association avec le carboplatine à une ASC de 5 mg/mL/min et le paclitaxel à 175 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 6 cycles, suivi par le dostarlimab à 1000 mg toutes les 6 semaines ou un placebo en association avec le carboplatine à une ASC de 5 mg/mL/min et le paclitaxel à 175 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 6 cycles, suivi par un placebo toutes les 6 semaines. La répartition aléatoire a été stratifiée selon le statut relatif au SRM ou à l'IMS, l'administration d'une radiothérapie externe pelvienne antérieure et le statut de la maladie (récidivant, primitif de stade III ou primitif de stade IV).

Le statut tumoral, à savoir la présence ou l'absence d'une déficience du SRM ou d'une IMS élevée, a été déterminé de manière prospective à partir des résultats d'analyses locales (immunohistochimie [IHC], amplification en chaîne par polymérase [PCR] ou séquençage de nouvelle génération [SNG]), ou à partir des résultats d'analyses effectuées dans un laboratoire central (IHC) lorsqu'aucun résultat d'analyse locale n'était accessible.

Dans le sous-groupe de patientes atteintes d'un cancer associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée, le principal paramètre d'efficacité était la survie sans progression (SSP), déterminée par l'investigateur selon les critères RECIST (version 1.1). Les paramètres d'efficacité supplémentaires comprenaient la survie globale (SG), le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR). Les principaux paramètres d'efficacité pour l'ensemble de la population étaient la SSP, déterminée par l'investigateur selon les critères RECIST (version 1.1), et la SG; les paramètres d'efficacité supplémentaires étaient le TRO et la DR.

Dans l'étude RUBY, l'efficacité a été évaluée chez un total de 494 patientes atteintes d'un CE. Parmi ces patientes, 122 étaient atteintes d'un cancer associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée. Dans l'ensemble, les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement (Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel, placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel), aucune différence significative n'étant observée sur le plan clinique. Les caractéristiques démographiques et initiales des patientes sont présentées au [Tableau 11](#).

Tableau 11 – Caractéristiques démographiques et initiales des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée (étude RUBY)

Caractéristiques démographiques	Total des patientes atteintes d'un cancer associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée	Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel	Placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel
Caractéristique	N = 122	N = 60	N = 62
Race, n (%)	122	60	62
Blanche	101 (82,8)	49 (81,7)	52 (83,9)
Noire ou afro-américaine	11 (9,0)	4 (6,7)	7 (11,3)

Caractéristiques démographiques	Total des patientes atteintes d'un cancer associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée	Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel	Placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel
Asiatique	3 (2,5)	3 (5,0)	0
Amérindienne ou autochtone d'Alaska	1 (0,8)	0	1 (1,6)
Autochtone d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique	1 (0,8)	1 (1,7)	0
Mixte	0	0	0
Inconnue	3 (2,5)	2 (3,3)	1 (1,6)
Non précisée	2 (1,6)	1 (1,7)	1 (1,6)
Âge (ans)			
n	122	60	62
Médiane	64,5	61,0	66,0
Min., max.	39; 85	45; 81	39; 85
Groupe d'âge, n (%)			
≤ 18 ans	0	0	0
19 ans à 64 ans	61 (50,0)	35 (58,3)	26 (41,9)
≥ 65 ans	61 (50,0)	25 (41,7)	36 (58,1)
Indice fonctionnel ECOG, n (%)			
n	121	59	62
0	69 (57,0)	33 (55,9)	36 (58,1)
1	52 (43,0)	26 (44,1)	26 (41,9)
Statut de la maladie	122	60	62
Primitif de stade III	27 (22,1)	13 (21,7)	14 (22,6)
Primitif de stade IV	34 (27,9)	17 (28,3)	17 (27,4)
Récidivant	61 (50,0)	30 (50,0)	31 (50,0)
Histologie au moment du diagnostic			
n (%)	122	60	62
Endométrioïde ^a	99 (81,1)	48 (80,0)	51 (82,3)
Carcinosarcome	6 (4,9)	5 (8,3)	1 (1,6)
Adénocarcinome à cellules claires	1 (0,8)	0	1 (1,6)
Mixte ^b	5 (4,1)	2 (3,3)	3 (4,8)

Caractéristiques démographiques	Total des patientes atteintes d'un cancer associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée	Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel	Placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel
Autre	5 (4,1)	2 (3,3)	3 (4,8)
Adénocarcinome séreux	6 (4,9)	3 (5,0)	3 (4,8)
Traitement antérieur	122	60	62
Intervention chirurgicale, n (%)	113 (92,6)	56 (93,3)	57 (91,9)
Tout traitement anticancéreux, n (%)	22 (18,0)	10 (16,7)	12 (19,4)
Maladie résiduelle au départ^c	110	53	57

^a Adénocarcinome ou variants d'adénocarcinomes

^b Carcinome mixte avec au moins 10 % de cellules carcinosarcomateuses, claires ou séreuses à l'examen histologique

^c Sujets qui présentaient une maladie mesurable ou évaluable au départ

Résultats de l'étude

L'étude RUBY a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP chez les patientes réparties au hasard pour recevoir le dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel par rapport au placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel dans la population de patientes atteintes d'un cancer associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée. Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés au [Tableau 12](#) et à la [Figure 1](#).

Tableau 12 – Résultats relatifs à l'efficacité obtenus chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée (étude RUBY^a)

Paramètre	Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel N = 60	Placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel N = 62
Survie sans progression (SSP)		
Nombre (%) de patientes ayant présenté un événement	23 (38,3)	47 (75,8)
Médiane en mois (IC à 95 %) ^b	30,3 (11,8; N.A.)	7,7 (5,6; 9,7)
Rapport de risque (IC à 95 %) ^c	0,29 (0,17; 0,50)	
Valeur de p ^b	< 0,0001	

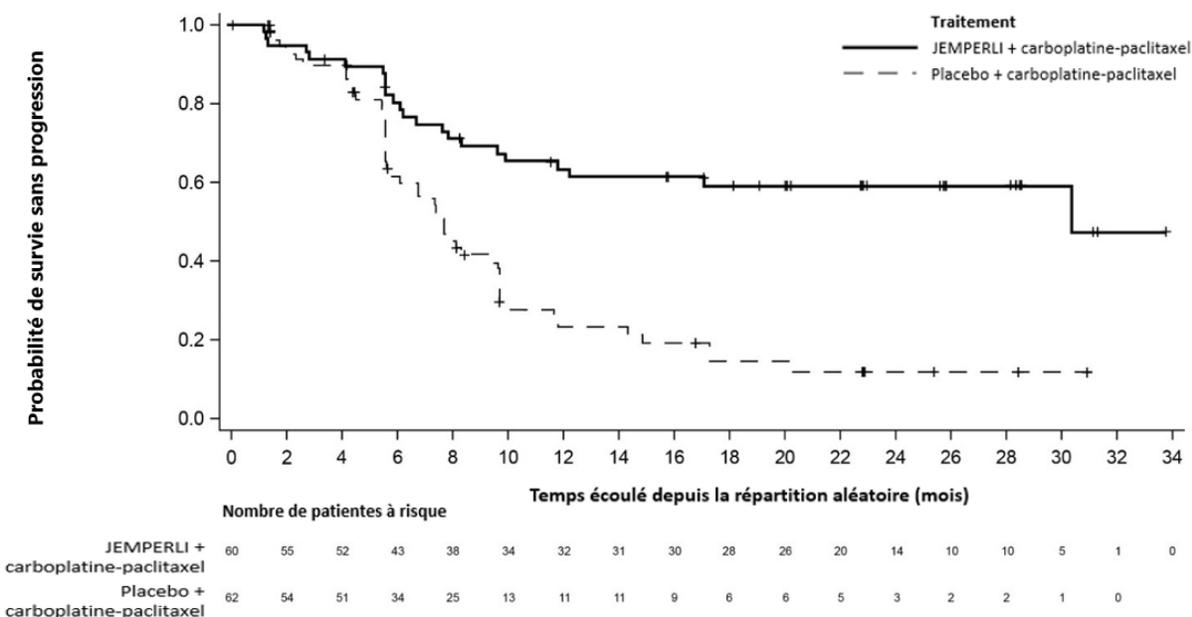
N.A. = non atteinte; IMS = instabilité microsatellitaire; SRM = système de réparation des mésappariements.

^a Données sur l'efficacité recueillies pendant un suivi médian de 25 mois.

^b Valeur de p unilatérale, calculée à l'aide du test logarithmique par rangs stratifié.

^c Basé sur le modèle de régression stratifié de Cox.

Figure 1 – Survie sans progression telle qu'évaluée par l'investigateur conformément aux critères RECIST (version 1.1) chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée (étude RUBY)



Dans le groupe ayant reçu Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel, le TRO était de 77,4 % (IC à 95 % : 63,8; 87,7), soit 15 (28,3 %) réponses complètes et 26 (49,1 %) réponses partielles, et 56,1 % des patientes ont présenté une DR d'au moins 12 mois. Chez les patientes qui ont reçu le placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel, le TRO était de 64,9 % (IC à 95 % : 51,1; 77,1), soit 12 (21,1 %) réponses complètes et 25 (43,9 %) réponses partielles, et 21,6 % des patientes ont présenté une DR d'au moins 12 mois. Dans le cadre d'une analyse provisoire où seulement 27 % des données sur la SG étaient exploitables, 8 décès (13,3 %) sont survenus, et le taux de SG était de 85,1 (IC à 95 % : 72,3; 92,3) après 24 mois dans le groupe ayant reçu Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel; 25 décès (40,3 %) sont survenus et le taux de SG était de 55,3 (IC à 95 % : 39,8; 68,3) après 24 mois dans le groupe ayant reçu le placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel.

Chez les patientes présentant des tumeurs primitives de stade III, 5 des 14 patientes ayant reçu Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel et 6 des 12 patientes ayant reçu le placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel ont présenté des événements liés à la SSP (RR : 0,73 [IC à 95 % : 0,22; 2,41]). Dans l'ensemble, 4 décès sont survenus, soit 3 dans le groupe ayant reçu Jemperli en association avec le carboplatine et le paclitaxel et 1 dans le groupe ayant reçu le placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel.

CE récidivant ou à un stade avancé associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée qui a évolué pendant ou après une chimiothérapie antérieure à base de platine : Jemperli en monothérapie

L'efficacité et l'innocuité de Jemperli en monothérapie ont été évaluées dans le cadre de l'étude multicentrique de phase I, non contrôlée, ouverte et à cohortes parallèles multiples GARNET. L'étude GARNET comprenait des cohortes élargies de sujets porteurs d'une tumeur solide récidivante ou à un stade avancé qui avaient peu d'options thérapeutiques à leur disposition.

La cohorte A1 de l'étude GARNET était formée de 153 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) ou à une instabilité microsatellitaire (IMS) élevée qui avait évolué pendant ou après une chimiothérapie à base de platine; l'efficacité a été évaluée chez 143 d'entre elles. Le statut tumoral, à savoir la présence ou l'absence d'une déficience du SRM ou d'une IMS élevée, a été déterminé de manière prospective à partir des résultats d'analyses locales. Ce sont les méthodes d'analyses diagnostiques locales (immunohistochimie [IHC], amplification en chaîne par polymérase [PCR] ou séquençage de nouvelle génération [SNG]) disponibles dans les centres d'étude qui ont été utilisées pour déceler une déficience du SRM ou une IMS élevée dans les échantillons de tissu tumoral. La plupart des centres d'étude ont eu recours à l'IHC, puisque c'était la méthode la plus accessible.

Les critères d'exclusion de l'étude GARNET étaient les suivants : indice fonctionnel ECOG au départ ≥ 2 , dissémination non maîtrisée de métastases du système nerveux central ou méningite carcinomateuse, autres tumeurs malignes au cours des 2 dernières années, immunodéficience ou traitement immunosuppresseur au cours des 7 derniers jours, infection à VIH, infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, maladie auto-immune évolutive ayant exigé un traitement à action générale au cours des 2 dernières années (sauf un traitement de substitution), antécédents de pneumopathie interstitielle ou administration d'un vaccin vivant au cours des 14 derniers jours.

Les patientes ont reçu Jemperli à 500 mg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, puis à 1000 mg toutes les 6 semaines. Elles ont poursuivi ce traitement jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou une progression de la maladie symptomatique, rapide, nécessitant une intervention urgente ou associée à une diminution de leur indice fonctionnel. La durée médiane du traitement a été de 34 semaines, les durées minimum et maximum ayant respectivement été de 3 et de 220 semaines (51 mois), et 37 (24 %) des sujets ayant reçu une dose quelconque de dostarlimab ont reçu le traitement pendant plus de 102 semaines (2 ans).

Les principaux paramètres d'efficacité étaient le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR), tels qu'ils ont été évalués à l'insu par un comité d'examen central indépendant (CECI) formé de radiologistes, au moyen de la version 1.1 des critères RECIST d'évaluation de la réponse des tumeurs solides au traitement. La population visée par l'analyse de l'efficacité (N = 143) était composée des patientes chez qui la maladie était mesurable au départ selon une évaluation à l'insu par un CECI formé de radiologistes et chez qui le suivi avait été d'au moins 24 semaines ou avait été de moins de 24 semaines parce qu'elles avaient abandonné le traitement en raison d'effets indésirables ou de la progression de la maladie.

Les caractéristiques démographiques et initiales des patientes sont présentées au [Tableau 13](#).

Tableau 13 – Caractéristiques démographiques et initiales des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée ayant participé à l'étude GARNET

Caractéristiques démographiques	
Caractéristique	Total (N = 143)
Race, n (%)	
Blanche	110 (76,9)
Noire	4 (2,8)

Caractéristiques démographiques	
Asiatique	5 (3,5)
Amérindienne ou autochtone d'Alaska	3 (2,1)
Inconnue	1 (0,7)
Non précisée	20 (14,0)
Âge (ans)	
n	143
Médiane	65,0
Min., max.	39, 85
Groupe d'âge, n (%)	
< 65 ans	68 (7,6)
≥ 65 ans à < 75 ans	61 (42,7)
≥ 75 ans	14 (9,8)
Indice fonctionnel ECOG	
0	56 (39,2)
1	87 (60,8)
Antécédents de cancer primitif	
Variable, n (%)	Total (N = 143)
Grade de la maladie au diagnostic	
Grade 1	38 (26,6)
Grade 2	56 (39,2)
Grade 3	44 (30,8)
Non évaluable	5 (3,5)
Stade FIGO au moment du diagnostic	
Stade I	49 (34,3)
Stade II	13 (9,1)
Stade III	51 (35,7)
Stade IV	30 (21,0)
Traitement anticancéreux antérieur	
Variable, n (%)	Total (N = 143)
Tout traitement anticancéreux	143 (100)
Chirurgie pour l'indication à l'étude	127 (88,8)
Toute radiothérapie anticancéreuse	101 (70,6)
Traitement par le bevacizumab	5 (3,5)
Tout traitement anticancéreux adjuvant/néoadjuvant	75 (52,4)

Caractéristiques démographiques	
Nombre de traitements anticancéreux antérieurs	
1	90 (62,9)
2	35 (24,5)
3	15 (10,5)
≥ 4	3 (2,1)
Nombre de traitements antérieurs contre une maladie métastatique ^a	
0	61 (42,7)
1	68 (47,6)
2	13 (9,1)
3	1 (0,7)

Abréviations : ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO = Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique; max. = maximum; min. = minimum.

^a À l'exclusion des traitements néoadjuvants et adjuvants ainsi que des agents hormonaux.

Résultats de l'étude

L'efficacité a été évaluée chez un total de 143 patientes (de 18 ans ou plus) atteintes d'un CE associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée, présentant au moins une lésion cible au début de l'étude et pour lesquelles on disposait de données d'évaluation de la tumeur sur 24 semaines dans le cadre de l'étude GARNET. Au total, 10 patientes ont été exclues de l'analyse principale de l'efficacité parce qu'elles ne présentaient pas de maladie mesurable au départ selon une évaluation à l'insu par un CECI conformément aux critères RECIST (version 1.1). Au moment de l'analyse, 70,6 % des sujets avaient abandonné le traitement et 49 % des sujets s'étaient retirés de l'étude. Les résultats de l'étude GARNET relatifs à l'efficacité chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée sont présentés au [Tableau 14](#).

Tableau 14 – Résultats de l'étude GARNET relatifs à l'efficacité obtenus chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée

Paramètre	Jemperli (N = 143) ^a
Paramètres d'évaluation principaux	
Taux de réponse objective (TRO)	
TRO, n (%) (IC à 95 %)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Taux de réponse complète, n (%)	23 (16,1)
Taux de réponse partielle, n (%)	42 (29,4)
Durée de la réponse (DR)^b	
Médiane en mois (min.-max.)	Non atteinte (1,18+; 47,21+)
Patientes dont la réponse a duré ≥ 12 mois, n (%)	52 (80,0)
Patientes dont la réponse a duré ≥ 24 mois, n (%)	29 (44,6)

IC : intervalle de confiance

^a Données sur l'efficacité recueillies pendant un suivi médian de 27,6 mois (date limite de la collecte des données : 1^{er} novembre 2021)

^b Dans le cas des patientes ayant présenté une réponse partielle ou complète.

14.3 Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité.

Une recherche des anticorps anti-médicament chez 384 patients ayant reçu le dostarlimab en monothérapie à raison de 500 mg toutes les 3 semaines pendant les 4 premiers cycles puis de 1000 mg toutes les 6 semaines a révélé que l'incidence des anticorps anti-médicament apparus pendant le traitement par le dostarlimab était de 2,1 %. Des anticorps neutralisants ont été décelés chez 1,0 % des patients.

L'administration concomitante de carboplatine et de paclitaxel n'a eu aucun effet sur l'immunogénicité du dostarlimab. Dans le cadre de l'étude RUBY, l'incidence des anticorps anti-médicament et des anticorps neutralisants apparus pendant le traitement par le dostarlimab s'est avérée nulle chez les 225 patientes traitées par le dostarlimab à raison de 500 mg toutes les 3 semaines (6 premières doses) en association avec le carboplatine et le paclitaxel, puis à raison de 1000 mg de dostarlimab toutes les 6 semaines pour les doses subséquentes.

En raison du nombre limité de patients qui étaient porteurs d'anticorps anti-médicament, on ne peut tirer de conclusions à propos d'un effet potentiel de l'immunogénicité sur l'efficacité ou l'innocuité.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Le dostarlimab a été administré par voie i.v. à des singes cynomolgus dans le cadre d'une étude à dose unique et de 2 études à doses multiples (4 et 13 semaines). Le dostarlimab a été généralement bien toléré chez les singes cynomolgus dans l'étude de toxicité à dose unique et dans l'étude de toxicité à doses multiples de 4 semaines, et la dose sans effet nocif observé (DSENO) dans les 2 études a été considérée comme étant de 100 mg/kg, qui était la dose maximale. La DSENO n'a pu être déterminée dans l'étude à doses multiples de 13 semaines.

Dans l'étude 4010-09-003, le dostarlimab a été administré par voie i.v. à des singes cynomolgus (4 animaux/sexe/groupe) à raison de 10, 30 et 100 mg/kg une fois par semaine pendant 13 semaines (14 doses au total). Une fois toutes les doses administrées, 2 animaux/sexe/groupe du groupe témoin et du groupe ayant reçu la plus forte dose ont été affectés à une période de rétablissement sans traitement de 8 semaines. Un mâle recevant 10 mg/kg de dostarlimab a été euthanasié le 89^e jour en raison de troubles cutanés généralisés chroniques (observés pour la première fois le 5^e jour) et de la présence de ganglions lymphatiques inguinaux secondaires enflés et fermes. Les troubles cutanés témoignaient d'une réaction immunitaire et pouvaient avoir résulté d'effets pharmacologiques exagérés du dostarlimab, compte tenu du mode d'action de celui-ci. De plus, les selles liquides observées dans tous les groupes, y compris le groupe témoin, ont été considérées comme un effet possible lié au médicament à la dose \geq 30 mg/kg/semaine, compte tenu de l'incidence plus élevée que chez les témoins concomitants et du moment de la survenue par rapport à l'administration de la dose. Toutefois, comme cet effet n'a pas été en corrélation avec des modifications du poids et de la consommation d'aliments et n'a pas été associé à des observations pathologiques connexes, on ne l'a pas considéré comme indésirable. En outre, on a observé des anomalies à médiation immunitaire macroscopiques et/ou microscopiques sporadiques et non liées à la dose dans la peau, les reins, le foie

ou le cœur chez 1 ou 2 animaux par groupe recevant le dostarlimab. Ces anomalies pourraient résulter des effets pharmacologiques prévus ou d'une exacerbation liée au médicament des anomalies d'arrière-plan.

Cancérogénicité : Aucune étude visant à évaluer le potentiel cancérogène du dostarlimab n'a été réalisée.

Génotoxicité : Aucune étude visant à évaluer le potentiel génotoxique du dostarlimab n'a été réalisée.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Le dostarlimab n'a pas fait l'objet d'études sur la reproduction chez l'animal. On croit que la voie PD-1/PD-L1 contribue au maintien de la tolérance à l'égard du fœtus tout au long de la grossesse. Il a été démontré dans les modèles murins de grossesse que l'inhibition de la voie de signalisation PD-L1 perturbe cette tolérance et entraîne une augmentation des pertes fœtales. Ces résultats indiquent qu'il se peut que l'administration de Jemperli pendant la grossesse soit nocive pour le fœtus, y compris qu'elle cause une augmentation des taux d'avortement ou de mortinatalité.

Le dostarlimab n'a pas fait l'objet d'études sur la fertilité animale. Dans les études de 1 mois et de 3 mois sur la toxicité de doses répétées menées chez le singe cynomolgus, aucun effet notable sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été décelé. Toutefois, ces résultats pourraient ne pas être représentatifs de tous les risques cliniques possibles en raison de l'immaturation de l'appareil reproducteur des animaux utilisés dans les études. Par conséquent, on ne sait toujours pas si le médicament est toxique en ce qui a trait à la fertilité.

Toxicologie particulière : Aucune étude d'immunotoxicité ou de tolérance locale n'a été menée sur le dostarlimab. Des études de réactivité croisée tissulaire ont été effectuées avec des doses de Jemperli de 0,5 ou de 5,0 µg/mL à partir de tissus prélevés chez l'humain et le singe cynomolgus. Une liaison spécifique du dostarlimab a été observée aux doses de 0,5 ou de 5,0 µg/mL dans les tissus tant humains que de singes cynomolgus. La liaison dans les tissus de singes cynomolgus a été semblable à celle dans les tissus humains, mais une plus grande coloration était présente dans la coupe de tissus humains. Les études sur l'humain et le singe cynomolgus n'ont pas mis en évidence de liaison inattendue, donc aucune réactivité croisée tissulaire n'a été observée.

Toxicité juvénile : Aucune étude n'a été menée pour déterminer si Jemperli pouvait être toxique chez les jeunes animaux.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr JEMPERLI

dostarlimab pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **JEMPERLI** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Jemperli**.

Pour quoi utilise-t-on Jemperli?

Jemperli est un médicament sur ordonnance utilisé chez l'adulte pour le traitement :

- d'un type de cancer appelé *cancer de l'endomètre* (cancer de la muqueuse qui tapisse l'utérus) chez les adultes qui, selon un test de laboratoire, est associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) ou à une instabilité microsatellitaire (IMS) élevée, et qui a évolué pendant ou après une chimiothérapie antérieure à base de platine.
- d'un type de cancer appelé *cancer de l'endomètre* (cancer de la muqueuse qui tapisse l'utérus), en association avec le carboplatine et le paclitaxel, si le cancer s'est propagé à l'extérieur de l'utérus et que vous n'avez reçu aucun traitement anticancéreux, ou si le cancer est revenu et qu'il ne peut pas être guéri par une intervention chirurgicale ou par la radiothérapie, et lorsqu'un test de laboratoire indique que le cancer est associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) ou à une instabilité microsatellitaire (IMS) élevée.

Comment Jemperli agit-il?

La substance active de Jemperli, le dostarlimab, est un anticorps monoclonal, soit un type de protéine conçu pour reconnaître une substance cible précise dans le corps et s'y fixer.

Jemperli agit en aidant votre système immunitaire à lutter contre le cancer.

Jemperli peut être administré en association avec d'autres médicaments contre le cancer. Il est important de lire également les notices d'emballage des autres médicaments contre le cancer que vous pourriez recevoir. Si vous avez des questions au sujet de ces médicaments, consultez votre médecin.

Quels sont les ingrédients de Jemperli?

Ingrédient médicamenteux : dostarlimab

Ingrédients non médicamenteux : acide citrique monohydraté; chlorhydrate de L-arginine; chlorure de sodium; citrate de trisodium dihydraté; eau pour injection; polysorbate 80 (voir la section « Ne pas utiliser Jemperli si »).

Jemperli est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution pour perfusion, 500 mg de dostarlimab par flacon

Ne pas utiliser Jemperli si :

- vous êtes allergique au dostarlimab ou à n'importe quel autre ingrédient de ce médicament (indiqué dans la section « Quels sont les ingrédients de Jemperli? »). En cas de doute, parlez à votre médecin avant de commencer un traitement par Jemperli.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Jemperli, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des problèmes du système immunitaire;
- avez des problèmes de poumon ou respiratoires;
- avez des problèmes de foie ou de rein;
- avez de graves troubles cutanés;
- avez n'importe quel autre problème médical, dont les suivants :
 - vous avez déjà eu une réaction allergique à un traitement par un autre anticorps monoclonal;
 - vous avez ou avez déjà eu une infection virale chronique du foie, y compris l'hépatite B ou l'hépatite C;
 - vous présentez une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou souffrez du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA);
 - vous avez reçu une greffe d'organe solide ou une greffe de moelle osseuse (cellules souches) à partir de cellules souches d'un donneur (greffe allogénique); ou
 - vous prenez d'autres médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, par exemple des stéroïdes, comme la prednisone.

Grossesse

- **Vous ne devez pas recevoir Jemperli si vous êtes enceinte**, sauf sur recommandation expresse de votre médecin.
- Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.
- Vous ne devez pas devenir enceinte pendant le traitement par Jemperli. Jemperli peut causer des effets nocifs ou la mort chez un bébé à naître.
- Si vous êtes une femme qui pourrait devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement par Jemperli et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose de celui-ci.

Allaitement

- **Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Jemperli ni pendant au moins 4 mois après avoir reçu la dernière dose.**
- On ne peut écarter la possibilité d'un risque pour les nouveau-nés/nourrissons.
- Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.
- L'ingrédient actif de Jemperli peut passer dans le lait maternel.
- Vous et votre médecin devez choisir entre le traitement par Jemperli ou l'allaitement; vous ne pouvez pas faire les deux.

Enfants

- On ignore si Jemperli est sûr et efficace chez les personnes de moins de 18 ans. Par conséquent, **Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les personnes de moins de 18 ans.**

Personnes âgées

- Aucune différence globale pour ce qui est de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été signalée entre les patientes de 65 ans ou plus et celles de moins de 65 ans. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patientes de 65 ans ou plus. Les données cliniques existantes sur l'utilisation du dostarlimab chez les patientes de 75 ans ou plus sont limitées.

Autres mises en garde :

Le traitement par Jemperli peut causer des effets secondaires chez les patientes qui ont reçu une greffe.

- **Rejet de greffe d'organe.** Jemperli peut accroître le risque de rejet après une greffe. Votre médecin vous dira quels signes et symptômes vous devez signaler et surveillera votre état, selon le type de greffe d'organe que vous avez reçue.
- **Jemperli peut entraîner des complications, y compris une réaction du greffon contre l'hôte, chez les personnes qui ont reçu une greffe de moelle osseuse allogénique (c.-à-d. une greffe de cellules souches prélevées chez un donneur).** Ces complications peuvent être graves et même fatales. Elles peuvent survenir si vous avez subi ce type de greffe avant ou après le traitement par Jemperli. Votre professionnel de la santé vous surveillera afin de déceler de telles complications.

Jemperli peut avoir des effets secondaires graves, qui risquent parfois de mettre la vie en danger et d'être mortels. Ces effets secondaires peuvent survenir n'importe quand pendant le traitement ou même après la fin de celui-ci. De plus, il se peut que vous subissiez plus d'un effet secondaire à la fois.

Vous devez être au courant des symptômes possibles, afin que votre médecin puisse vous prescrire un traitement contre ces effets secondaires, s'il y a lieu.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

En cas d'effets secondaires qui nuisent à votre capacité à vous concentrer et à réagir, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines tant que vous ne vous sentirez pas mieux.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec Jemperli :

- *Certains médicaments peuvent entraver l'effet de Jemperli, surtout ceux qui affaiblissent votre système immunitaire, par exemple les corticostéroïdes, comme la prednisone.*

Une fois que vous aurez commencé le traitement par Jemperli, votre médecin vous prescrira peut-être des corticostéroïdes pour atténuer les effets secondaires que vous pourriez avoir.

Comment prendre Jemperli :

Jemperli vous sera administré à l'hôpital ou dans une clinique sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

Votre médecin vous administrera Jemperli par perfusion intraveineuse (goutte à goutte dans une veine) pendant environ 30 minutes.

C'est votre médecin qui décidera du nombre de cycles de traitement nécessaire.

Dose habituelle :

Lorsqu'il est administré seul, la posologie recommandée de Jemperli est de 500 mg toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, suivies de 1000 mg toutes les 6 semaines pour toutes les doses suivantes, pendant une période maximale de 3 ans.

Lorsqu'il est administré en association avec une chimiothérapie, la posologie recommandée de Jemperli est de 500 mg toutes les 3 semaines pour les 6 premières doses, suivies de 1000 mg toutes les 6 semaines pour toutes les doses suivantes.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Jemperli, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous ne vous présentez pas à un rendez-vous pour recevoir Jemperli :

- Communiquez immédiatement avec votre médecin ou l'hôpital pour fixer un autre rendez-vous.
- Il est très important de ne sauter aucune dose de ce médicament.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Jemperli?

Le traitement par Jemperli peut causer certains effets secondaires graves qui peuvent parfois devenir menaçants pour la vie et même entraîner la mort. Ces effets secondaires peuvent survenir à tout moment pendant le traitement, voire après la fin du traitement. Vous pourriez présenter plus d'un effet secondaire à la fois. La liste ci-dessous ne donne pas tous les effets secondaires possibles de Jemperli. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires ci-dessous ont été signalés lors du traitement par le dostarlimab seul ou en association avec une chimiothérapie.

Très courants

- diarrhée, maux de cœur (*nausées*), vomissements
- rougeur de la peau ou éruption cutanée, apparition de cloques sur la peau ou les muqueuses, démangeaisons
- température élevée, fièvre

Courants

- douleurs musculaires ou articulaires
- frissons

Si vous êtes traitée par Jemperli et ressentez un des effets secondaires graves suivants, téléphonez sans tarder à votre médecin ou à votre infirmière ou consultez-les sans tarder. Votre médecin pourrait vous prescrire d'autres médicaments pour prévenir des complications plus sévères et réduire vos symptômes. Il pourrait ne pas vous administrer la dose suivante de Jemperli ou cesser le traitement par Jemperli.

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT (en monothérapie*)	Faible nombre de globules rouges (<i>anémie</i>)		X	
TRÈS COURANT (en monothérapie, en association*)	Augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans le sang : sensation de fatigue ou de faiblesse		X	
TRÈS COURANT (en monothérapie)	Troubles de la peau Inflammation de la peau : éruption cutanée, démangeaisons, peau qui pèle ou plaies; ulcères dans la bouche, le nez ou la gorge ou la région génitale		X	
TRÈS COURANT (en association)	Affections de la peau : peau sèche, éruption cutanée		X	
TRÈS COURANT (en association) COURANT (en monothérapie)	Troubles de la glande thyroïde Diminution de l'activité de la glande thyroïde : prise de poids, sensation de froid, constipation, maux de ventre (<i>douleur abdominale</i>), voix plus grave, douleurs musculaires, fatigue, étourdissements ou évanouissement, maux de tête persistants ou inhabituels		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT (en monothérapie, en association)	Augmentation de l'activité de la glande thyroïde : accélération des battements cardiaques, sentiment d'anxiété, perte de poids, augmentation de la transpiration, perte de cheveux		X	
COURANT (en association)	Inflammation de la glande thyroïde : prise de poids, constipation, peau sèche, faiblesse musculaire, fatigue		X	
COURANT (en monothérapie)	Inflammation des poumons (<i>pneumonite</i>) : essoufflement, douleur à la poitrine, apparition ou aggravation d'une toux		X	
COURANT (en monothérapie, en association)	Troubles de l'œsophage, de l'estomac ou des intestins Inflammation de la muqueuse qui tapisse les intestins (<i>côlon</i>) : diarrhée ou augmentation de la fréquence des selles; selles foncées, goudronneuses ou collantes; présence de sang ou de mucus dans les selles; maux de ventre (<i>douleur abdominale</i>) intenses ou grande sensibilité au niveau du ventre; maux de cœur (<i>nausées</i>), vomissements		X	
COURANT (en monothérapie)	Inflammation de l'estomac : diminution de l'appétit, douleur dans le haut du ventre, maux de cœur (<i>nausées</i>), vomissements		X	
PEU COURANT (en monothérapie)	Diminution de la sécrétion d'hormones surrénaliennes : sensation de fatigue, faiblesse musculaire, perte d'appétit, perte de poids, douleur abdominale		X	
PEU COURANT (en monothérapie)	Inflammation de l'œil : modifications de la partie colorée de l'œil (<i>l'iris</i>), de la région entourant l'iris et de la vision,		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT (en association)	Inflammation de l'œil : modifications de la membrane (<i>la cornée</i>) qui recouvre l'iris et la pupille		X	
PEU COURANT (en monothérapie)	Inflammation des reins : modification du volume ou de la couleur des urines, enflure des chevilles, perte d'appétit, présence de sang dans les urines		X	
COURANT (en association) PEU COURANT (en monothérapie)	Inflammation du pancréas : accélération des battements cardiaques, perte ou prise de poids, augmentation de la transpiration, perte de cheveux, sensation de froid, constipation, maux de ventre (<i>douleur abdominale</i>), voix plus grave, douleurs musculaires, étourdissements ou évanouissement, maux de tête persistants ou inhabituels		X	
PEU COURANT (en monothérapie)	Inflammation de l'hypophyse, glande située à la base du cerveau : accélération des battements cardiaques, perte ou prise de poids, augmentation de la transpiration, perte de cheveux, sensation de froid, constipation, maux de ventre (<i>douleur abdominale</i>), voix plus grave, douleurs musculaires, étourdissements ou évanouissement, maux de tête persistants ou inhabituels		X	
FRÉQUENCE INCONNUE (en monothérapie)	Cerveau et système nerveux (<i>syndrome de Guillain-Barré, encéphalite</i>) : raideur du cou, maux de tête, fièvre, frissons, vomissements, sensibilité des yeux à la lumière, sécheresse de la bouche, altération de l'élocution, confusion, picotements dans les mains et les pieds, difficulté à marcher ou à soulever des objets, anomalies des battements de cœur,		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT (en association)	de la fréquence cardiaque ou de la tension artérielle (<i>encéphalopathie</i>) : troubles de l'humeur, perte de mémoire, difficulté à penser, contractions musculaires ou tremblements, convulsions		X	
FRÉQUENCE INCONNUE (en monothérapie)	Inflammation du muscle cardiaque (<i>myocardite</i>) : difficulté à respirer, étourdissements ou évanouissement, fièvre, douleur ou oppression à la poitrine, symptômes pseudogrippaux		X	
FRÉQUENCE INCONNUE (en monothérapie)	Faiblesse musculaire et fatigue rapide des muscles (<i>syndrome myasthénique/myasthénie grave</i>) : douleurs musculaires, faiblesse des muscles oculaires, paupières tombantes, yeux secs et vision floue, difficultés à parler ou à avaler, somnolence, étourdissements		X	
FRÉQUENCE INCONNUE (en monothérapie)	Inflammation du foie (<i>hépatite</i>) : maux de cœur (<i>nausées</i>), vomissements; perte d'appétit; douleur du côté droit du ventre (<i>abdomen</i>); jaunissement de la peau ou du blanc des yeux; urines foncées; tendance à avoir des saignements ou des bleus (<i>ecchymoses</i>) plus facilement que d'habitude		X	
FRÉQUENCE INCONNUE (en monothérapie)	Inflammation d'autres organes : douleurs musculaires ou articulaires intenses ou persistantes, faiblesse musculaire marquée, enflure ou froideur des mains ou des pieds, sensation de fatigue		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE (en monothérapie)	Réactions liées à la perfusion : essoufflement ou respiration sifflante, démangeaisons ou éruption cutanée, bouffées vasomotrices (<i>bouffées de chaleur</i>), étourdissements, frissons ou tremblements, fièvre, chute de la pression artérielle (<i>sensation d'évanouissement</i>)		X	
FRÉQUENCE INCONNUE (en monothérapie)	Moelle épinière (myélite) : douleur, engourdissement, fourmillement ou faiblesse dans les bras ou les jambes, problèmes urinaires ou intestinaux, dont fréquent besoin d'uriner, incontinence urinaire, difficulté à uriner et constipation		X	
FRÉQUENCE INCONNUE (en monothérapie) COURANT (en association)	Troubles liés au diabète Diabète de type 1		X	
FRÉQUENCE INCONNUE (en monothérapie)	Complications du diabète (<i>acidocétose diabétique</i>)		X	

* Dans le tableau ci-dessus, l'expression « en monothérapie » signifie que Jemperli est administré seul, tandis que l'expression « en association » signifie qu'il est administré en association avec une chimiothérapie.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Il est peu probable qu'on vous demande de conserver Jemperli chez vous. Ce médicament sera conservé à l'hôpital ou à la clinique où il vous sera administré.

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Jemperli :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patientes. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.gsk.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent dépliant a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 23 juillet 2024

©2024 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.