

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dostarlimab 50 mg/ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 50 mg de dostarlimab. Un flacon de 10 ml de solution contient 500 mg de dostarlimab.

Le dostarlimab est un anticorps monoclonal (AcM) humanisé (immunoglobuline G4 [IgG4]) anti-PD-1 (programmed cell death protein-1), produit dans une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion. Solution transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune, sans particules visibles. La solution a un pH d'environ 6,0 et une osmolalité d'environ 300 mOsm/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Dostarlimab est indiqué en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine, sans aucune autre option thérapeutique.

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose recommandée de Dostarlimab en monothérapie est de 500 mg administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, puis de 1 000 mg toutes les 6 semaines pour tous les cycles suivants.

Le schéma posologique est présenté dans le Tableau 1.

Tableau 1. Schéma posologique chez les patientes traitées par Dostarlimab

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

3 semaines entre le cycle 4 et le cycle 5

L'administration de Dostarlimab doit se poursuivre selon le calendrier recommandé jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Modifications du traitement

Réduire la dose n'est pas recommandé. Retarder l'administration ou arrêter le traitement peut être nécessaire si le profil de sécurité et de tolérance observé individuellement le requiert. Les modifications recommandées pour la gestion des effets indésirables sont précisées dans le Tableau 2.

Les recommandations détaillées pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique et des réactions liées à la perfusion sont décrites à la rubrique 4.4.

Tableau 2. Modifications de traitement recommandées pour Dostarlimab

Effets indésirables d'origine immunologique	Grade de sévérité ^a	Modification de traitement	Intervention additionnelle
Colite	2 à 3	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes de toxicité sont revenus aux grades 0-1.	Grade 2 persistant > 3 jours, administrer des corticostéroïdes oraux (par exemple, 0,5 à 1,0 mg / kg / jour de prednisone ou équivalent). Si les symptômes persistent ou s'aggravent avec les stéroïdes, traiter comme un grade 3-4.
	4	Arrêt définitif du traitement.	Grade 3 ou 4 persistant > 3 jours, traiter avec des stéroïdes IV (par exemple, 1 à 2 mg / kg / jour de prednisone ou équivalent) suivis de stéroïdes oraux à forte dose.
Hépatite	Aspartate aminotransférase (ASAT) ou alanine aminotransférase (ALAT) plus de 3 fois et jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale ou bilirubine totale plus de 1,5 fois et jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes de toxicité sont revenus aux grades 0 à 1.	Grade 2 (dose initiale de 1 à 2 mg / kg / jour de prednisone orale ou équivalent)
	ASAT ou ALAT plus de 5 fois la limite supérieure de la normale ou bilirubine totale plus de 3 fois la limite supérieure de la normale	Arrêt définitif du traitement (voir exception ci-dessous). ^b	Grade 3-4 (1-2 mg / kg / jour de prednisone IV ou équivalent)
Diabète sucré de type 1 (DT1)	3 à 4 (hyperglycémie)	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque la patiente est stabilisée sur	Pour le diabète sucré de type 1 et pour l'hyperglycémie de grade 3-4 associée à une acidose métabolique ou à une cétonurie, une

Tableau 2. Modifications de traitement recommandées pour Dostarlimab

Effets indésirables d'origine immunologique	Grade de sévérité ^a	Modification de traitement	Intervention additionnelle
		le plan clinique et métabolique après une prise en charge adéquate.	insulinothérapie substitutive au besoin.
Hypophysite ou insuffisance surrénalienne	2 à 3	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes de toxicité sont revenus au grade 0 à 1. Arrêter définitivement le traitement en cas de récurrence ou d'aggravation malgré une hormonothérapie adéquate.	<p>Hypophysite : Grade 2: 0,5-1 mg / kg / jour de prednisone ou équivalent et IV pour le grade 3-4 (par exemple, 1 à 2 mg / kg / jour de prednisone ou équivalent). Réduire les corticostéroïdes lorsque les symptômes s'améliorent à un grade ≤ 1 sur ≥ 4 semaines.</p> <p>Le remplacement des hormones appropriées peut être nécessaire car la dose de stéroïdes diminue progressivement.</p> <p>Insuffisance surrénale : Commencer par un traitement hormonal substitutif si nécessaire, y compris un glucocorticoïde et un minéralocorticoïde.</p>
	4	Arrêter définitivement le traitement.	
Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie	3	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes de toxicité sont revenus au grade 0 à 1.	Hyperthyroïdie : Grade 2: considérer les bêta-bloquants non sélectifs (par exemple, propranolol) comme

Tableau 2. Modifications de traitement recommandées pour Dostarlimab

Effets indésirables d'origine immunologique	Grade de sévérité ^a	Modification de traitement	Intervention additionnelle
	4	Arrêter définitivement le traitement.	<p>traitement initial. Grade 3-4 : Traiter avec une dose initiale de corticostéroïdes IV suivie de corticostéroïdes oraux (par exemple, 0,5-1 mg / kg / jour de prednisone ou équivalent). Réduire les corticostéroïdes lorsque les symptômes s'améliorent au grade 1 ou moins en pas moins de 4 semaines. Le remplacement des hormones appropriées peut être nécessaire car la dose de stéroïdes diminue progressivement.</p> <p>Hypothyroïdie : Grade 2-4: l'hormonothérapie substitutive thyroïdienne, avec la lévothyroxine ou la liothyronine, est indiquée selon les standards de soins</p>
Pneumopathie inflammatoire	2	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes de toxicité sont revenus aux grades 0-1. Arrêter définitivement le traitement si la patiente revient à une sévérité de grade 2.	<p>Grade 2 (par exemple, 0,5 à 1 mg / kg / jour de prednisone ou équivalent) Grade 3-4 (par exemple, 1 à 2 mg / kg / jour de prednisone IV ou équivalent).</p>
	3 à 4 ou Grade 2 récurrent	Arrêter définitivement le traitement.	
Néphrite	2 avec créatinine > 1,5 à ≤ 3 fois la limite supérieure de la normale	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes de toxicité sont revenus au grade 0 à 1.	<p>Grade 2 (dose initiale de 0,5 à 1 mg / kg / jour de prednisone ou équivalent)</p> <p>Grade 3 ou 4 (1 à 2 mg / kg / jour de prednisone IV ou équivalent). Réduire les corticostéroïdes lorsque les symptômes s'améliorent à un grade ≤ 1 sur ≥ 4 semaines</p>
	> 3 avec créatinine > 3 fois la limite supérieure de ka normale	Arrêter définitivement le traitement.	

Tableau 2. Modifications de traitement recommandées pour Dostarlimab			
Effets indésirables d'origine immunologique	Grade de sévérité^a	Modification de traitement	Intervention additionnelle
Autres effets indésirables d'origine immunologique concernant un organe majeur	3	Suspendre le traitement. Reprendre l'administration du traitement lorsque les symptômes de toxicité sont revenus au grade 0 à 1.	Initier une prise en charge symptomatique. Corticostéroïdes (prednisone 1 à 2 mg / kg / jour ou méthylprednisolone IV 1 à 2 mg / kg / jour) suivi d'une diminution
	4	Arrêter définitivement le traitement.	
Récidive d'effets indésirables d'origine immunologique après leur retour à un grade de sévérité ≤ 1	3 à 4	Arrêter définitivement le traitement.	
Autres effets indésirables	Grade de sévérité^a	Modification de traitement	
Réaction liée à la perfusion	2	Suspendre le traitement. Si la réaction disparaît dans l'heure qui suit l'arrêt de la perfusion, celle-ci pourra être reprise à 50 % du débit de perfusion initial ; sinon, recommencer la perfusion si les symptômes disparaissent avec une prémédication.	
	3 à 4 ou grade 2 récurrent (malgré une prémédication adéquate)	Arrêter définitivement le traitement.	

^a Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute : Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0.

^b Chez les patientes présentant des métastases hépatiques et un taux d'ASAT ou d'ALAT de grade 2 à l'initiation du traitement, si une augmentation des taux d'ASAT ou l'ALAT de ≥ 50 % par rapport à l'inclusion est observée pendant au moins 1 semaine, le traitement doit être arrêté.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patientes âgées de 65 ans et plus. Les données cliniques sur l'utilisation de Dostarlimab chez des patientes âgées de 75 ans et plus sont limitées.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale à un stade terminal et sous hémodialyse sont limitées.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère. Les données chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère sont limitées.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Dostarlimab chez l'enfant et l'adolescente âgées de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patientes avec un poids corporel faible

Le poids corporel a été évalué comme une covariable dans l'analyse pharmacocinétique de population. Aucun impact clinique significatif de l'exposition n'a été observé. Aucun ajustement de dose selon le poids corporel n'est recommandé.

Mode d'administration

Dostarlimab doit être utilisé exclusivement en perfusion intraveineuse. Dostarlimab doit être administré en perfusion intraveineuse à l'aide d'une pompe à perfusion intraveineuse et d'un filtre en ligne en PVDF ou PES de 0,2 µm pendant 30 minutes.

Dostarlimab ne doit pas être administré par injection rapide ou en bolus intraveineux.

Pour les instructions sur la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Les données décrites dans cette rubrique reflètent l'exposition à Dostarlimab administré en monothérapie à 444 patientes présentant des tumeurs solides avancées ou récidivantes dans le cadre d'une étude en ouvert comprenant un seul bras et plusieurs cohortes (GARNET).

Effets indésirables d'origine immunologique

Des effets indésirables d'origine immunologique, potentiellement sévères voire fatals, peuvent survenir chez les patientes recevant des anticorps qui bloquent la voie PD-1/PD-L1 (programmed cell death protein-1/programmed death-ligand 1), dont le dostarlimab fait partie. Bien que les effets indésirables d'origine immunologique se produisent habituellement pendant le traitement par les anticorps anti-PD-1/PD-L1, les symptômes peuvent également se manifester après l'arrêt du traitement. Les effets indésirables d'origine immunologique peuvent survenir au niveau de tous types d'organe ou tissu et affecter plus d'un système d'organe simultanément. La liste des effets indésirables importants d'origine immunologique mentionnée dans cette rubrique n'est pas exhaustive.

Pour garantir la sécurité de l'utilisation des anticorps anti-PD-1/PD-L1, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter les signes et symptômes évocateurs d'effets indésirables d'origine immunologique. Les tests biologiques, notamment les tests hépatiques et les tests de la fonction thyroïdienne, doivent être évalués avant l'instauration du traitement et régulièrement pendant le traitement. Toute suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique devra faire l'objet d'une évaluation adéquate, incluant une consultation auprès d'un spécialiste.

En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, Dostarlimab devra être suspendu ou définitivement arrêté et un traitement par corticoïdes (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent) ou tout autre traitement approprié devra être instauré (voir ci-dessous et rubrique 4.2). Lorsque l'effet indésirable revient à un grade de sévérité ≤ 1, le traitement par corticoïde doit être progressivement diminué et poursuivi pendant 1 mois ou plus. Sur la base des données limitées issues des études cliniques réalisées chez des patientes chez lesquelles les effets indésirables d'origine immunologique ne pouvaient pas être contrôlés par un corticoïde, l'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques peut être envisagée. Un traitement hormonal substitutif peut être instauré pour les endocrinopathies le cas échéant.

Dostarlimab doit être définitivement arrêté en cas de récurrence d'un effet indésirable d'origine immunologique d'une sévérité de grade 3 et de toute toxicité indésirable liée à l'immunité d'une sévérité de grade 4, sauf dans le cas des endocrinopathies qui sont contrôlées par une hormonothérapie de substitution et sauf indication contraire précisée dans le Tableau 2.

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Des cas de pneumopathie inflammatoire ont été rapportés chez des patientes traitées par dostarlimab (voir rubrique 4.8). Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout

signe ou symptôme évocateur d'une pneumopathie inflammatoire. Toute suspicion de pneumopathie inflammatoire doit être confirmée par radiographie ; les autres causes doivent être éliminées. La prise en charge des patientes impliquera des modifications du traitement par dostarlimab et l'administration de corticoïdes (voir rubrique 4.2).

Colite d'origine immunologique

Le dostarlimab peut provoquer une colite d'origine immunologique (voir rubrique 4.8). Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout signe et symptôme évocateur de colite. Le cas échéant, leur prise en charge impliquera une modification du traitement par dostarlimab et l'administration d'agents anti-diarrhéiques et de corticoïdes (voir rubrique 4.2).

Hépatite d'origine immunologique

Le dostarlimab peut provoquer une hépatite d'origine immunologique (voir rubrique 4.8). La fonction hépatique doit faire l'objet d'une surveillance régulière en fonction de l'évaluation clinique et tout changement détecté impliquera une modification du traitement par dostarlimab et l'administration de corticoïdes (voir rubrique 4.2).

Endocrinopathies d'origine immunologique

Des endocrinopathies d'origine immunologique, parmi lesquelles une hypothyroïdie, une hyperthyroïdie, une thyroïdite et une insuffisance surrénalienne, ont été rapportées chez des patientes traitées par dostarlimab (voir rubrique 4.8).

Hypothyroïdie et hyperthyroïdie

Des cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie d'origine immunologique (y compris une thyroïdite) ont été rapportés chez des patientes recevant Dostarlimab, et une hypothyroïdie peut être consécutive à une hyperthyroïdie. Des tests de la fonction thyroïdienne doivent être effectués avant le traitement, puis régulièrement pendant le traitement ainsi qu'en fonction de l'évaluation clinique afin de détecter toute anomalie de la fonction thyroïdienne. Les cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie d'origine immunologique (y compris une thyroïdite) doivent être pris en charge comme recommandé à la rubrique 4.2.

Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne d'origine immunologique ont été rapportés chez des patientes traitées par Dostarlimab (voir rubrique 4.8). Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout signe ou symptômes cliniques évoquant une insuffisance surrénalienne. Les cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique doivent être pris en charge comme recommandé à la rubrique 4.2.

Néphrite d'origine immunologique

Le dostarlimab peut provoquer une néphrite d'origine immunologique (voir rubrique 4.8). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter une éventuelle modification de la fonction rénale. Le cas échéant, leur prise en charge impliquera une modification du traitement par dostarlimab et l'administration de corticoïdes (voir rubrique 4.2).

Autres effets indésirables d'origine immunologique

Étant donné le mode d'action du dostarlimab, d'autres effets indésirables d'origine immunologique peuvent survenir. Les effets indésirables d'origine immunologique cliniquement significatifs et rapportés chez moins de 1 % des patientes traitées par Dostarlimab en monothérapie dans le cadre des essais cliniques incluaient : anémie hémolytique auto-immune, pancréatite, iridocyclite, pemphigoïde, hypophysite et diabète sucré de type 1. Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout signe et symptôme évocateur d'un effet indésirable d'origine immunologique et le cas échéant, être pris en charge comme recommandé à la rubrique 4.2.

Réactions liées à la perfusion

Le dostarlimab peut provoquer des réactions liées à la perfusion qui peuvent être sévères (voir rubrique 4.8). En cas de réaction liées à la perfusion sévère (Grade 3) ou engageant le pronostic vital (Grade 4), la perfusion doit être interrompue et le traitement par Dostarlimab définitivement arrêté (voir rubrique 4.2).

Patientes exclues des essais cliniques :

Les patientes présentant les situations suivantes ont été exclues de l'essai clinique GARNET : score ECOG à l'initiation ≥ 2 , métastases non contrôlées au niveau du système nerveux central ou

méningite carcinomateuse ; autres tumeurs malignes durant les deux dernières années ; immunodéficience ou patientes recevant un traitement immunosuppresseur dans les 7 jours avant l'inclusion, infection active à VIH, hépatite B ou C, maladie autoimmune active nécessitant un traitement systémique durant les deux dernières années avant l'inclusion hors thérapie de substitution, antécédant de maladie pulmonaire interstitielle, ou bien les patientes ayant reçu un vaccin vivant dans les 14 jours précédant l'inclusion.

En l'absence de données, dostarlimab doit être utilisé avec précaution dans ces populations après une évaluation attentive de la balance bénéfique/risque pour la patiente.

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

L'administration de dostarlimab chez la femme en âge de procréer comporte un risque. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par dostarlimab et jusqu'à 4 mois après l'administration de la dernière dose de dostarlimab.

Grossesse

Aucune donnée concernant l'utilisation de dostarlimab chez la femme enceinte n'est disponible. D'après son mode d'action, l'administration de Dostarlimab pendant la grossesse peut avoir un effet délétère sur le fœtus.

Les études réalisées chez l'animal ont montré que l'inhibition de la voie PD-(L)1 pouvait entraîner une augmentation du risque de rejet immunitaire du développement du fœtus aboutissant à une mort fœtale. Il est connu que les immunoglobulines humaines G4 (IgG4) passent la barrière placentaire ; par conséquent, le dostarlimab, étant une IgG4, a la possibilité d'être transmis de la mère au fœtus en développement. Les femmes doivent être informées du risque potentiel encouru par le fœtus.

Aucune étude de reproduction n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer l'effet de Dostarlimab sur la reproduction et le développement fœtal.

Allaitement

On ne sait pas si le dostarlimab est excrété dans le lait maternel. Les anticorps étant connus pour être excrétés dans le lait maternel, un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. En raison du risque potentiel d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité, les femmes doivent être incitées à ne pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose de Dostarlimab.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée avec le dostarlimab. Des études de toxicologie à doses répétées de 1 mois et 3 mois réalisées chez des singes n'ont montré aucun effet notable sur les organes reproducteurs mâles et femelles ; cependant, de nombreux animaux inclus dans ces études n'avaient pas encore atteint leur maturité sexuelle (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité du dostarlimab a été évaluée chez 444 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre ou d'autres tumeurs solides avancées, qui ont reçu du dostarlimab en monothérapie dans le cadre de l'étude GARNET, incluant 107 patientes qui présentaient un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H avancé ou récidivant. Les patientes ont reçu 500 mg de dostarlimab toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, puis 1 000 mg toutes les 6 semaines pour tous les cycles suivants.

Chez les patientes qui présentaient un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H avancé ou récidivant (N = 107), les effets indésirables d'origine immunologique les plus fréquents étaient l'hypothyroïdie (7,5 %) et la diarrhée (7,5 %). Dostarlimab a été arrêté définitivement chez 3 patientes (2,9 %) en raison d'effets indésirables, tous d'origine immunologique. Les effets indésirables ayant entraîné une interruption du traitement étaient l'augmentation des transaminases et la pneumopathie inflammatoire, toutes deux de grade 3. La fièvre (2,9 %) a été le seul effet indésirable grave observé chez au moins 2 % des patientes.

Liste tabulée des effets indésirables

La liste des effets indésirables observés chez 107 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H avancé ou récidivant dans l'étude GARNET réalisée avec le dostarlimab est présentée dans le Tableau 3.

Ces effets sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 3 : Effets indésirables chez les patientes traitées par dostarlimab dans l'étude GARNET

Classe de systèmes d'organes	Fréquence tous grades confondus	Grades 3 et 4
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Anémie (21,5%)	Très fréquent Anémie (11,2%)
Affections endocriniennes	Très fréquent Hypothyroïdie (10,3%) Fréquent Hyperthyroïdie (3,7%) Peu fréquent Hypophysite (0,9%)	
Affections oculaires	Peu fréquent Iridocyclite (0,9%)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent Pneumopathie inflammatoire (1,9%)	
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Nausées (29,9%), Diarrhée (26,2%), Vomissements (17,8%) Fréquent Colite (2,8%) Peu fréquent Pancréatite aiguë (0,9%)	Fréquent Colite (1,9%), Diarrhée (1,9%) Peu fréquent Pancréatite aiguë (0,9%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent Prurit (14,0%) Fréquent Rash ^a (8,4%)	Peu fréquent Prurit (0,9%)
Affections musculosquelettiques et systémiques	Très fréquent Myalgie (12,1%)	
Troubles du rein et des voies urinaires	Peu fréquent Néphrite (0,9%)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent Fièvre (9,3%), Frissons (4,7%)	
Investigations	Fréquent Augmentation des transaminases ^b (8,4%)	Fréquent Augmentation des transaminases ^b (2,8%)

^a Inclut éruption cutanée, érythème et pemphigoïde

^b Inclut augmentation des transaminases, des alanines aminotransférases et des aspartate aminotransférases

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables décrits ci-dessous sont basés sur les données enregistrées dans une base de données de sécurité combinée de 444 patients de l'étude GARNET recevant dostarlimab pour un cancer de l'endomètre ou d'autres tumeurs solides avancées. Les effets indésirables d'origine immunologique ont été définis sur la base des événements de grade 2 et au-delà ; les fréquences indiquées ci-dessous excluent les événements de grade 1. Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites à la rubrique 4.2.

Effets indésirables d'origine immunologique (voir rubrique 4.4)

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Une pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique est survenue chez 5 des 444 (1,1 %) patients recevant Dostarlimab, dont des cas de grade 2 ou 3 chez 0,9 % et 0,2 % de patients respectivement. Une pneumopathie inflammatoire a entraîné l'arrêt de Dostarlimab chez 3 patients (0,7 %).

Des corticoïdes systémiques (prednisone \geq 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez les 5 patients qui ont présenté une pneumopathie inflammatoire. La pneumopathie inflammatoire s'est résolue chez 4 patients (80 %).

Colite d'origine immunologique

Une colite est survenue chez 6 patients (1,4 %), dont des cas de grade 2 ou 3 chez 0,7 % et 0,7 % de patients respectivement. Une colite n'a pas entraîné l'arrêt de Dostarlimab chez les patients.

Des corticoïdes systémiques ont été nécessaires chez 2 patients (33 %). La colite s'est résolue chez 3 patients (50 %).

Hépatite d'origine immunologique

Une hépatite d'une sévérité de grade 3 est survenue chez 1 patient (0,2 %). Des corticoïdes systémiques (prednisone \geq 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires. Une hépatite n'a pas entraîné l'arrêt de Dostarlimab et s'est résolue.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Une hypothyroïdie est survenue chez 25 patients (5,6 %), toutes étaient des cas de grade 2. L'hypothyroïdie n'a pas entraîné l'arrêt de Dostarlimab et s'est résolue chez 10 patientes (40 %).

Une hyperthyroïdie est survenue chez 8 patients (1,8 %), dont des cas de grade 2 ou 3 chez 1,6 % et 0,2 % de patients respectivement. L'hyperthyroïdie n'a pas entraîné l'arrêt de Dostarlimab et s'est résolue chez 5 patients (63 %).

Une thyroïdite est survenue chez 2 patients (0,5 %), toutes deux étaient des cas de grade 2. La thyroïdite ne s'est résolue chez aucun des deux patients mais n'a pas nécessité l'arrêt de Dostarlimab.

Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 4 patients (0,9 %), dont des cas de grade 2 ou 3 chez 0,5 % et 0,5 % de patients respectivement. L'insuffisance surrénalienne a entraîné l'arrêt du traitement chez 1 patient (0,2 %) et s'est résolue chez 1 patient sur 4 (25 %).

Néphrite à médiation immunitaire

Une néphrite est survenue chez 2 patients (0,5 %) ; toutes les deux de grade 2. Des corticoïdes systémiques (prednisone \geq 40 mg/jour ou équivalent) ont été nécessaires chez 1 patient (50 %). Une néphrite n'a pas entraîné l'arrêt de Dostarlimab et s'est résolue chez les deux patients.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion, parmi lesquelles des réactions d'hypersensibilité, ont été observées chez 6 patients (1,4 %), dont 1,2 % de grade 2 et 0,2 % de grade 3. Tous ces patients ont guéri de leur réaction à la perfusion.

Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques comportent un risque d'immunogénicité. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du dosage. En outre, l'incidence observée de dosages positifs d'anticorps (y compris d'anticorps neutralisants) peut être influencée par plusieurs facteurs, parmi lesquels la méthodologie du dosage, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et une maladie sous-jacente. C'est pourquoi la comparaison entre l'incidence des anticorps au dostarlimab

obtenue dans les études décrites ci-dessous et l'incidence des anticorps obtenue dans d'autres études ou l'incidence des anticorps à d'autres produits peut être trompeuse.

Les anticorps anti-médicaments ont été dosés chez 315 patientes ayant reçu Dostarlimab ; l'incidence des anticorps anti-médicaments apparus sous traitement par dostarlimab était de 2,5 %. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 1,3 % des patientes. Chez les patientes ayant développé des anticorps anti-dostarlimab, aucune altération de l'efficacité ou de la sécurité du dostarlimab n'a été mise en évidence.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via la fiche de déclaration d'effets indésirables disponible dans le protocole d'utilisation thérapeutique (Annexe B4).

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC : L01XC40

Mécanisme d'action

La liaison du récepteur PD-1 et de ses ligands PD-L1 et PD-L2 présents sur les lymphocytes T inhibe la prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines. Une surexpression des ligands du récepteur PD-1 se produit dans certaines tumeurs et la signalisation utilisant cette voie peut contribuer à l'inhibition de la surveillance immunitaire des tumeurs par les lymphocytes T actifs. Le dostarlimab est un anticorps monoclonal (AcM) humanisé d'isotype immunoglobuline G4 (IgG4) qui se lie au récepteur PD-1, entraînant ainsi l'inhibition de la liaison à PD-L1 et à PD-L2, et libérant l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par la voie PD-1, englobant la réponse immunitaire anti-tumorale. Dans des modèles tumoraux de souris syngéniques, le blocage de l'activité du récepteur PD-1 a entraîné une diminution de la croissance tumorale.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de Dostarlimab ont été étudiées dans l'étude GARNET, une étude multicentrique en ouvert, non randomisée, avec cohortes multiples parallèles, réalisée chez des patients atteints de tumeurs solides avancées, dont les options thérapeutiques disponibles, déterminées par l'investigateur, sont limitées. Cette étude a été menée en deux étapes, une phase d'escalade de dose suivie par une phase d'expansion des cohortes. La cohorte A1 a inclus des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H récidivant ou avancé ayant progressé pendant ou après un traitement à base de platine selon les modalités suivantes :

- Les patientes ne pouvaient pas avoir reçues plus de deux lignes de traitement pour une maladie récurrente ou avancée (> stade IIIB). Un traitement préalable par hormonothérapie est acceptable et ne compte pas parmi le nombre de traitement antérieur indiqué dans le critère ci-dessus pour ces cohortes.
- Tous les types histologiques étaient autorisés, à l'exception du sarcome endométrial (y compris le carcinosarcome)
- Le statut tumoral MMR/MSI était requis, réalisé localement ou centralisé, avant que les patientes ne reçoivent la première dose de Dostarlimab. Pour les patientes dont les résultats des tests locaux étaient disponibles, la qualité des échantillons tumoraux soumis était vérifiée et approuvée par le laboratoire central lors du screening.

Indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Les patients avec un indice de performance ECOG ≥ 2 étaient exclus de la cohorte A1 (patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre MSI) de l'étude GARNET

Les patientes ont reçu 500 mg de Dostarlimab toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, suivis de 1 000 mg toutes les 6 semaines. Le traitement était poursuivi jusqu'à ce qu'une toxicité inacceptable soit observée ou jusqu'à la progression de la maladie, qu'elle soit symptomatique, rapidement progressive, exigeant une intervention urgente, ou s'accompagnant d'une diminution de l'indice de performance. Le traitement par Dostarlimab a été administré pendant une durée maximale de 105 semaines (26 mois). Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse objective (ORR Objective Response Rate) et la durée de la réponse (DOR Duration of Response), évalués par un comité d'évaluation par une revue centralisée indépendante et en aveugle, selon les critères RECIST v1.1.

Toutes les patientes incluses dans l'analyse d'efficacité principale et secondaire avaient au minimum une période de suivi de 24 semaines à compter de l'administration de la première dose, qu'elles aient eu ou non un scanner après le traitement.

L'efficacité a été évaluée au total chez 72 patientes présentant un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H dans l'étude GARNET.

Parmi ces 72 patientes, les caractéristiques à l'inclusion étaient les suivantes : âge médian 64 ans (49 % étaient âgées de 65 ans ou plus) ; 83 % de type caucasien, 1 % de type asiatique, 1 % de type noir et indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 (35 %) ou 1 (65 %). Les stades FIGO au diagnostic les plus courants étaient le stade I (33,5 %) et le stade II (31,9 %). À l'inclusion, 65,3 % des patientes avaient un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H au stade FIGO IV lors de la dernière évaluation. La majorité des patientes (69,4 %) étaient diagnostiquées pour un carcinome endométrioïde de type I, et le grade de la maladie le plus fréquent au diagnostic était le grade 2 (40,3 %). Le nombre médian de traitements antérieurs du cancer de l'endomètre récidivant ou avancé était de 1 et toutes les patientes avaient reçu un traitement à base de sels de platine. Quarante-deux pour cent des patientes avaient déjà reçu deux lignes de traitement ou plus.

L'identification du statut de la tumeur dMMR/MSI-H était déterminée de façon prospective en fonction de tests locaux.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité chez les patientes de l'étude GARNET présentant un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H	
Critère d'évaluation	Dostarlimab (N = 72)
Taux de réponse objective (ORR)	
ORR (IC à 95 %)	43,1 %* (31,4 ; 55,3)
Taux de réponse complète	12,5 %
Taux de réponse partielle	30,6 %
Maladie stable	15,3 %
Maladie progressive	36,1 %
Non évaluable	4,2 %
Non évalué	1,4 %
Durée de la réponse (DOR)	
Médiane, en mois (extrêmes)	X ¹ (1,9+ ; 19,6+)
Probabilité de maintenir la réponse à 6 mois selon K-M (IC à 95 %)	96,6% (77,9, 99,5)
Probabilité de maintenir la réponse à 12 mois selon K-M (IC à 95 %)	78,2 % (50,5, 91,5)

*à la date limite de prise en compte des données
K-M : estimation selon la courbe de Kaplan-Meier

¹ À la date limite de prise en compte des données, la DOR n'avait pas été atteinte.

La durée de suivi médiane à la date limite de prise en compte des données (data cut-off) était de 11,4 mois.

Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de contrôle de la maladie (DCR Disease Control Rate) et la survie sans progression (PFS Progression Free Survival).

À la date de prise en compte des données, le taux de contrôle de la maladie (DCR) chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H, incluant réponse complète, réponse partielle et maladie stable, était de 58,3 %.

À la date de prise en compte des données, la survie sans progression (PFS) médiane chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H était de 8,1 mois. Pour un peu moins de la moitié des patientes (47,2 %) la PFS a été censurée à cette date-là et 38 événements de survie sans progression ont été observés.

À la date de prise en compte des données, la survie globale (OS) médiane des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre dMMR/MSI-H n'avait pas été atteinte et 20 événements de décès avaient été observés.

Patientes âgées

Sur les 444 patientes traitées par dostarlimab en monothérapie, 49 % avaient moins de 65 ans, 39 % étaient âgées de 65 à 75 ans et 12 % étaient âgées de 75 ans ou plus. Aucune augmentation des risques pour la sécurité des patientes n'a été observée chez les patientes âgées par rapport aux patientes plus jeunes.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Dostarlimab chez l'enfant et l'adolescente âgées de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du dostarlimab ont été caractérisées par une analyse non-compartimentale et par une analyse PK de population effectuée sur 477 patientes de l'étude GARNET présentant diverses tumeurs solides, parmi lesquelles 150 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre. Les propriétés PK du dostarlimab sont proportionnelles à la dose. La moyenne du cycle 1 (coefficient de variation [%CV], la C_{max} et l'ASC_{0-tau} du dostarlimab était respectivement de 171 mcg/mL (20 %) et 35,730 mcg*h/mL (20 %) à la dose de 500 mg toutes les 3 semaines, et 309 mcg/mL (31 %) et 95,820 mcg*h/mL (29 %) à la dose de 1 000 mg toutes les 6 semaines. Lorsqu'il est administré à la dose thérapeutique recommandée (500 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, puis 1 000 mg toutes les 6 semaines), le dostarlimab présente approximativement un doublement de l'accumulation (C_{min}) à partir du cycle 4 jusqu'au cycle 12, cohérent avec la demi-vie terminale (t_{1/2}).

Absorption

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

Distribution

D'après l'analyse PK de population, le volume moyen de distribution du dostarlimab à l'état d'équilibre est de 5,3 L (% de CV de 12,3 %).

Biotransformation

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

Élimination

D'après l'analyse PK de population, la clairance moyenne est de 0,007 L/h (% de CV de 31,3 %) à l'état d'équilibre. La demi-vie terminale (t_{1/2}) est de 25,4 jours (% de CV de 24,0 %).

Linéarité/non-linéarité

L'exposition (à la fois la concentration maximale moyenne [C_{max}] et l'aire moyenne sous la courbe concentration/temps, [ASC_{0-tau}] et [ASC_{0-inf}]) calculée à partir de l'analyse non-compartimentale, augmente proportionnellement avec les doses de 1,0 à 10 mg/kg.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Si l'on se base sur la relation entre l'exposition et l'efficacité et la tolérance, aucune différence cliniquement significative n'a été observée en termes d'efficacité et de sécurité lorsque l'exposition au dostarlimab était doublée. L'occupation totale du récepteur, mesurée par le dosage fonctionnel à la

fois de la liaison à PD-1 et de la production d'IL-2, s'est maintenue pendant tout l'intervalle de temps entre les administrations, à la dose recommandée.

Populations particulières

Une analyse PK de population effectuée à partir des données issues des patientes n'indique pas d'effet cliniquement important de l'âge (extrêmes : 24 à 86 ans), du sexe, de la race, de l'origine ethnique ou du type de la tumeur sur la clairance du dostarlimab. Ce modèle PK de population indique également que des altérations de la fonction rénale (fonction normale à modérée) et de la fonction hépatique (fonction normale à insuffisance légère) n'ont pas d'incidence sur les paramètres PK du dostarlimab.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale a été évaluée sur la base de la clairance estimée de la créatinine (CL_{CR}) (CL_{CR} normale ≥ 90 mL/min, $n = 173$; légère : $CL_{CR} = 6089$ mL/min, $n = 210$; modérée: $CL_{CR} = 3059$ mL/min, $n = 90$; grave: $CL_{CR} = 1529$ mL/min, $n = 3$, et insuffisance rénale terminale: $CL_{CR} < 15$ mL/min, $n = 1$). L'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance du dostarlimab a été évaluée par des analyses pharmacocinétique de population chez des patients avec une insuffisance rénale légère ou modérée par rapport à des patients avec une fonction rénale normale. Aucune différence cliniquement importante dans la clairance du dostarlimab n'a été constatée entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée et les patients avec une fonction rénale normale. Le dostarlimab a des données limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique a été évaluée selon les critères de dysfonctionnement hépatique du NCI (National Cancer Institute) par bilirubine totale et aspartate aminotransférase (AST) (normal : bilirubine totale (BT) et $AST \leq$ à la limite supérieure de la normale [LSN], $n=425$; légère : $BT > LSN$ à $1,5 \times LSN$ ou $AST > LSN$, $n = 48$; et modérée : $BT > 1,5 \times$ à $3 \times LSN$, quel que soit l'AST, $n = 4$). L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance du dostarlimab a été évalué par des analyses pharmacocinétiques de population chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère comparé à des patients avec une fonction hépatique normale. Aucune différence cliniquement importante dans la clairance du dostarlimab n'a été constatée entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère et les patients avec une fonction hépatique normale. Le dostarlimab a des données limitées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère pour les recommandations de dose.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicologie à doses répétées

La sécurité non clinique du dostarlimab a été évaluée dans le cadre d'études de toxicité à doses répétées de 1 mois et 3 mois réalisées chez des singes cynomolgus par voie intraveineuse. Aucun résultat toxicologiquement significatif n'a été observé dans les deux études, à l'exception d'un singe mâle ayant reçu la faible dose dans l'étude de 3 mois, qui a été euthanasié en raison d'effets cutanés généralisés chroniques non résorbables. La dose sans effet toxique observable (NOAEL) était ≥ 100 mg/kg dans l'étude d'1 mois, ce qui correspond à des expositions multiples 35 et 28 fois plus élevées que l'exposition chez l'Homme aux doses respectives de 500 et 1 000 mg. La NOAEL n'a pas été déterminée dans l'étude de 3 mois car le lien entre l'euthanasie prématurée de l'animal et le dostarlimab n'a pas pu être exclu.

Génotoxicité/Carcinogénicité

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le risque potentiel du dostarlimab en termes de carcinogénicité ou de génotoxicité.

Reproduction et développement embryo-foetal

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec le dostarlimab. La voie PD-1/PD-L1 devrait être impliquée dans le maintien de la tolérance du fœtus pendant toute la grossesse. Des modèles murins de gestation ont montré que le blocage de la signalisation du PD-L1 perturbait la tolérance vis-à-vis du fœtus et entraînait une augmentation de perte du fœtus.

Fertilité

Aucune étude de fertilité animale n'a été réalisée avec le dostarlimab. Dans des études de toxicologie à doses répétées de 1 mois et 3 mois réalisées chez des singes, aucun effet notable sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été observé ; cependant de nombreux animaux inclus dans ces études n'avaient pas encore atteint leur maturité sexuelle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Citrate trisodique dihydraté
Acide citrique monohydraté
Chlorhydrate de L-arginine
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture du flacon

30 mois

Après la préparation de la solution pour perfusion

Ce médicament doit être utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité physico-chimique de la solution (entre le moment de prélèvement dans le flacon et la fin de l'administration) a été démontrée pendant une durée maximale de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, et jusqu'à 6 heures à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C). Pour diminuer le risque de contamination microbienne, limiter la conservation de la dose préparée à 4h à température ambiante, une fois que la stérilité est rompue, c'est-à-dire que la poche de perfusion a été perforée et fixée à une ligne de perfusion IV.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine jusqu'à la préparation, à l'abri de la lumière. Pour les conditions de conservation après la préparation de la perfusion du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le conditionnement primaire est un flacon en verre transparent borosilicaté de type I de 10 ml à usage unique, avec un bouchon gris en élastomère chlorobutyle, laminé avec du fluoropolymère et scellé par un opercule en aluminium, contenant 500 mg de dostarlimab.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Préparation et administration

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

Les matériaux décrits dans le tableau ci-dessous sont compatibles pour être utilisés pour l'administration de dostarlimab.

L'utilisation de poches de perfusion et autres matériaux en contact avec dostarlimab pour son administration, contenant du DEHP (phtalate de di(2-ethylhexyl)) doit être évitée.

Tableau 1 : Matériaux en contact potentiel avec le produit pendant l'administration clinique

Eléments	Matériaux
Poches de perfusion	Polyoléfine (PO) Ethylène acétate de vinyl (EVA) Chlorure de polyvinyle (PVC) sans Phtalate de di(2-ethylhexyl) (DEHP)
Tuyau	PVC, silicone durci au platine
Pièces	PVC, polycarbonate (PC)
Aiguille	Acier inoxydable
Seringue	Polypropylène (PP)
Filtres en ligne	0.2 µm : Polyfluorure de vinylidène (PVDF), polyéther sulfone (PES)

Pour la dose de 500 mg, prélever 10 ml de Dostarlimab d'un flacon et les transférer dans une poche pour perfusion intraveineuse (IV) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), Ph:Eur. ou une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %), Ph:Eur. La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 2 mg/ml et 10 mg/ml.

Pour la dose de 1 000 mg, prélever 10 ml de Dostarlimab de deux flacons (prélever 20 ml au total) et les transférer dans une poche IV contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), Ph:Eur. ou une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %), Ph:Eur. La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 2 mg/ml et 10 mg/ml.

Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement. Ne pas secouer la poche pour perfusion finale. Jeter tout liquide non utilisé restant dans le flacon.

Conservation de la solution pour perfusion

À conserver dans l'emballage d'origine jusqu'à la préparation, à l'abri de la lumière. La dose préparée peut être conservée :

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

Pour diminuer le risque de contamination microbienne, limiter la conservation de la dose préparée à 4h à température ambiante, une fois que la stérilité est rompue, c'est-à-dire que la poche de perfusion a été perforée et fixée à une ligne de perfusion IV.

Administration

Dostarlimab doit être administré en perfusion intraveineuse par un professionnel de santé à l'aide d'une pompe à perfusion intraveineuse et d'un filtre en ligne en PVDF ou PES de 0,2µm pendant 30 minutes.

Dostarlimab ne doit pas être administré par injection rapide ou en bolus intraveineux. Ne pas co-administrer avec d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion.

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

23 RUE FRANÇOIS JACOB

92500 RUEIL-MALMAISON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

CIP 34009 589 026 5 9 : 1 boîte contenant 1 flacon de 10 mL

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière au cours du traitement.