

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dostarlimab (Jemperli)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen.....	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2.....	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Die Bindung des PD-1-Rezeptors an seinen Liganden PD-L1 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CPS	Combined positive score
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Protein 4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4)
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid)
EC	Endometriumkarzinom (Endometrial cancer)
HNPCC	Hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom
IgG4	Immunglobulin G4
IHC	Immunhistochemie
irAEs	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
MHCI	Major histocompatibility complex I
mL	Milliliter
MMR	Mismatch-Reparatur
MS	Mikrosatelliten
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
MSS	Mikrosatellitenstabil
NGS	Next-Generation Sequencing
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase-Chain-Reaction)
PD	Programmed Cell Death
PD-L	Programmed Cell Death-Ligand
PZN	Pharmazentralnummer
TCR	T-Zell-Rezeptor (T Cell receptor)
TILs	Tumorinfiltrierende Lymphozyten (Tumor Infiltrating Lymphocytes)
TMB	Tumormutationslast (Tumor mutational burden)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dostarlimab (humanisierter monoklonaler Immunglobulin G4 [IgG4]-Anti-programmed cell death [PD]-1-Antikörper)
Handelsname:	Jemperli
ATC-Code:	L01XC40

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16902236	EU/1/21/1538/001	500 mg	1 Durchstechflasche (Eine Durchstechflasche mit 10 ml Lösung enthält 500 mg Dostarlimab)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkmechanismus von Dostarlimab (Jemperli)

Dostarlimab zählt zu der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren und ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper des Immunglobulin G4 [IgG4]-Isotyps, der an den *Programmed Cell Death* (PD)-1-Rezeptor auf T-Zellen bindet und so die Interaktion zwischen PD-1 und seinen Liganden *Programmed Cell Death-Ligand* (PD-L)1 und PD-L2 blockiert. Die Hemmung der durch den PD-1-Signalweg vermittelten Immunantwort führt zur Hemmung der T-Zell-Funktionen, wie Proliferation, Zytokinproduktion und zytotoxische Aktivität (¹GSK, 2021). Durch diesen körpereigenen Mechanismus der T-Zell-Inaktivierung wird im gesunden Gewebe eine überschießende Immunantwort oder eine Autoimmunreaktion verhindert. In Tumorgewebe sind die Liganden des PD-1-Rezeptors häufig überexprimiert. Tumorfiltrierende Lymphozyten (TILs), die das entartete Gewebe erkennen und zerstören können, werden durch die Bindung des Liganden PD-L1 an den T-Zell-Rezeptor PD-1 inaktiviert und die Tumorzelle vor der Immunantwort maskiert. Dostarlimab erhält bzw. verstärkt die T-Zell-Antworten einschließlich Anti-Tumor-Immunantworten, indem es die Bindung von PD-L1 und PD-L2 an den Rezeptor PD-1 blockiert und so die Inaktivierung der TILs verhindert (¹GSK, 2021).

Immuncheckpoint-Inhibitoren

Die Rolle des Immunsystems bei Krebserkrankungen blieb viele Jahre unbeachtet. Immunonkologische Therapieansätze sind heute allerdings breit etabliert und neue Ansätze werden untersucht, die die natürliche Fähigkeit des körpereigenen Immunsystems zur Krebsbekämpfung nutzen. Chen und Mellman haben 2013 den Krebs-Immun-Zyklus (*Cancer-Immunity-Cycle*) beschrieben (²Chen, et al., 2013), der die Immunantwort zur Eliminierung von Krebszellen im Detail beschreibt. Hierbei spielen die TILs und insbesondere die T-Zellen eine wichtige Rolle. Bei der Regulierung der T-Zell-Antwort sind Immuncheckpoint-Signalwege von zentraler Bedeutung. Tumore nutzen häufig diese Signaltransduktionswege, um die T-Zell-Aktivierung und -funktion zu inaktivieren bzw. abzuschwächen, so dass die Immunantwort verhindert wird und die Tumorzelle maskiert bleibt (³Pardoll, 2012). Diese Erkenntnis lieferte

ein wichtiges Ziel für die Entwicklung zielgerichteter anti-Krebstherapien. Man unterscheidet im Wesentlichen drei verschiedene Ansätze der Checkpoint-Inhibition: (1) Blockierende anti-CTLA-4-Antikörper (2) Blockierende anti-PD-1-Antikörper (3) Blockierende anti-PD-L1-Antikörper. Einer der ersten zugelassenen Antikörper war Ipilimumab, welcher zu der Gruppe der blockierenden anti-CTLA-4-Antikörper zählt. Die Blockierung von CTLA-4-Rezeptoren hebt die inhibitorischen Signale durch Ligandenbindung auf den T-Zellen auf. Somit entsteht ein Übergewicht der aktivierenden Signale, wodurch mehr Tumor-spezifische T-Zellen aktiviert werden, proliferieren und den Tumor somit „abtöten“ können. (Chen, et al., 2013) Dostarlimab gehört zu der Gruppe der blockierenden anti-PD-1-Antikörper. Die Blockade von PD-1-Rezeptoren auf den T-Zellen kann die anti-Tumor-Antwort wiederherstellen, da die Liganden PD-L1 und PD-L2 aufgrund der Blockade nicht an den PD-1-Rezeptor binden können. Die T-Zellen bleiben dadurch aktiviert und können die Apoptose der Tumorzellen einleiten. Die übermäßige Expression von PD-L1 auf der Tumorzelloberfläche schützt somit nicht mehr vor einem „Angriff“ der T-Zellen (zytotoxischen T-Zellen). Beim dritten Ansatz, der Blockade von PD-L1 auf den Tumorzellen, kann ebenfalls die anti-Tumor Antwort wiederhergestellt werden, da die inhibitorischen Signale blockiert werden (Chen, et al., 2013).

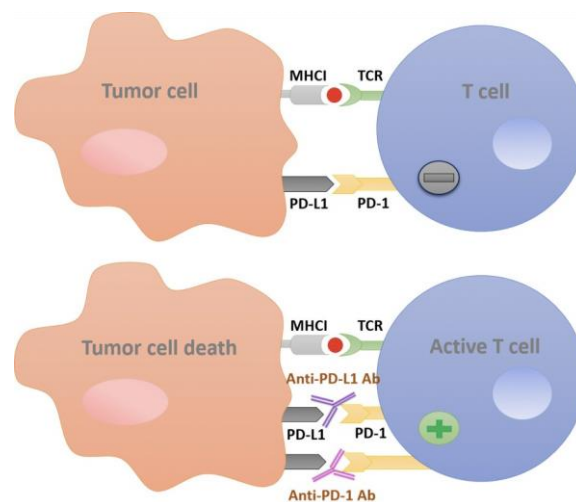


Abbildung 2-1: Die Bindung des PD-1-Rezeptors an seinen Liganden PD-L1.

Tumorzellen entkommen der anti-Tumor-Aktivität der T-Zellen, indem PD-L1 überexprimiert wird und entsprechend an den PD-1-Rezeptor bindet, wodurch die T-Zelle inaktiviert wird. PD-1- oder PD-L1-Antikörper blockieren die Bindung des PD-L1 auf den Tumorzellen an die PD-1-Rezeptoren auf den T-Zellen, was den T-Zellen erlaubt, die Immunantwort gegen die Tumorzellen zu induzieren. Ab: Antikörper; MHC I: Major histocompatibility complex I; PD-(L)1: Programmed Cell Death(-Ligand) 1; TCR: T-Zell-Rezeptor. Quelle: (Abdin, et al., 2018)

Immuncheckpoint-Inhibitoren und Endometriumkarzinom

Bei hoch-immunogenen Tumoren erweisen sich Therapieansätze, die selektiv die Immuncheckpoints blockieren und die T-Zell-Aktivität erhalten, als gute Strategien, um die Erkennung der Tumore und deren Bekämpfung durch die Immunzellen zu steigern (⁵Barros, et al., 2018). Immunogene Tumore zeichnen sich häufig durch eine hohe Tumormutationslast (TMB) aus und werden als immunologisch „heiß“ (hot) bezeichnet. Im Tumormikromilieu solcher heißen Tumore finden sich vermehrt TILs und entsprechend zytotoxische Zytokine. Immunologisch „kalte“ (cold) Tumore sind durch das Fehlen von TILs und zytotoxischen Zytokinen sowie geringerer TMB charakterisiert. (⁶Vareki, 2018) Neben den Biomarkern TMB und PD-1/PD-L1 spielt die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) eine immer wichtiger werdende Rolle, um entsprechend heiße Tumore zu identifizieren.

Pakish und Kollegen konnten 2017 zeigen, dass Endometriumkarzinome mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) im Vergleich zu Endometriumkarzinomen mit stabilen Mikrosatelliten (MSS), eine erhöhte Immunzellinfiltration aufweisen (⁷Pakish, et al., 2017). Endometriumkarzinomzellen und die Tumormikroumgebung können nachweislich die Immunantwort modulieren. Sie haben die Fähigkeit, die PD-1-Signalkaskade durch Überexpression von PD-L1 und PD-L2 zu aktivieren. PD-L1 oder PD-L2 binden an die PD-1-Rezeptoren, die auf den TILs exprimiert sind und inaktivieren sie in der Tumormikroumgebung. (⁸Green, et al., 2020). Aufgrund der Kombination von erhöhter Mutationslast, TILs und einer Überexpression von PD-1/PD-L1 weist das MSI-H-Endometriumkarzinom die idealen Voraussetzungen für eine Immuntherapie auf (⁹Howitt, et al., 2015).

Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und MSI-H

Mikrosatelliten, auch kurze Tandem-Wiederholungen genannt, sind repetitive DNA-Sequenzen (Länge 1–6 Basen), die in kodierenden und nicht-kodierenden Regionen des Genoms verteilt sind. MSI-H beschreibt einen Zustand genetischer Hypermuation, der durch Polymorphismen variabler Länge von Mikrosatelliten-Wiederholungen und einer erhöhten Häufigkeit von Mutationen in Mikrosatelliten gekennzeichnet ist. Ursächlich für eine höhere Instabilität ist die Defizienz verschiedener Proteine des DNA-Mismatch-Reparatur (MMR)-Mechanismus. Der entsprechend defiziente Phänotyp wird als dMMR bezeichnet. Der Defekt eben jener Gene kann sporadisch in der Tumorgenese oder bereits erblich (z. B. Lynch Syndrom) vorliegen. Die Inzidenz von MSI-H liegt ungefähr bei 30-40% der endometrioiden Endometriumkarzinome. Damit zeigt das Endometriumkarzinom die höchste dMMR/MSI-H-Rate aller Krebsarten (¹⁰Bonneville, et al., 2017).

Die Unterteilung der Endometriumkarzinome gemäß Mikrosatellitenstatus stellt ein Kriterium der molekularen Klassifikation der Endometriumkarzinome dar. Der Cancer Genome Atlas hat vier molekulare Hauptgruppen identifiziert: POLE (ultramutated), MSI (hypermuated), Copy-number low (endometrioid), copy-number high (serous-like) (¹¹Kandoth, et al., 2013). Die POLE-ultramutierte und die MSI-Gruppe sind durch eine immunogene Mikroumgebung

charakterisiert, was sich in der hohen Menge von tumorspezifischen Antigenen und TILs zeigt. (¹²Gargiulo, et al., 2016)

In gesundem Gewebe erkennt und repariert das MMR-System Basenfehlpaarungen, die während der DNA-Replikation auftreten. (¹³Luchini, et al., 2019) Dieser Prozess wird von vier Proteinen gesteuert, MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2. Die Inaktivierung in einem dieser kodierenden Gene führt zu einer Defizienz des MMR-Systems (dMMR). (¹³Luchini, et al., 2019). Die Defizienz kann auf eine erbliche Genmutation (wie beim Lynch-Syndrom), eine spontane Mutation oder epigenetische Veränderungen zurückzuführen sein. (¹⁴Kloor, et al., 2012) Ein Tumor mit dMMR akkumuliert Tausende von Mutationen, die insbesondere in Mikrosatelliten auftreten und zu MSI-H führen. (¹³Luchini, et al., 2019) Dieser Zusammenhang wurde vor etwa 20 Jahren als Markerläsion des Lynch-Syndroms (vormals hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom [HNPCC]) aufgedeckt. Das Phänomen begründet in vielen Tumoren einen eigenen Karzinogeneseweg und ist ein wichtiger Biomarker für die mit dem Lynch-Syndrom assoziierte Krebsdisposition und die Prognose. Neben der Bedeutung zur Krebsrisikodiagnostik wurde kürzlich die prädiktive Relevanz zur Vorhersage des Ansprechens auf Immuntherapie, aktuell auch für das Ansprechen auf Checkpoint-Immuntherapien, unabhängig von der Tumorentität („tumor agnostic“) nachgewiesen. Heutzutage kommt der Bestimmung von dMMR/MSI-H bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom demnach eine erhebliche klinisch-therapeutische Relevanz zu. Aktuell stehen die Fragen nach einer universellen Testung auf dMMR/MSI-H, der optimalen Untersuchungsmethode und deren klinische Relevanz im Zentrum der Diskussion. (¹⁵Dietmaier, et al., 2019)

MMR/MSI-Testung

Grundsätzlich stehen zur Bestimmung des MMR/MSI-Status drei unterschiedliche Verfahren zur Verfügung. Die Testung kann mittels Immunhistochemie (IHC), Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Next-Generation Sequencing (NGS) erfolgen, wobei IHC und PCR die gebräuchlichsten sind. Da die IHC bei sehr kleinen Karzinomfragmenten oft die einzig verlässliche Untersuchungsmethode auf dMMR ist, wird sie von den Fachgesellschaften als primäre Testmethode favorisiert. (¹⁶Leitlinienprogramm Onkologie, 2018;¹⁷Casey, et al., 2021). Es sollte aber, wann immer möglich, auf frisch und ausreichend fixiertes Gewebe zurückgegriffen werden, wie es in der Regel bei Biopsien und Abradaten gegeben ist (¹³Luchini, et al., 2019). Stelloo konnte 2017 zeigen, dass es eine hohe Übereinstimmung zwischen MSI-PCR und dMMR-IHC gibt (94%) (¹⁸Stelloo, et al., 2017). Ein IHC-Ausfall oder eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) lässt sich bei 23-35% unselektierter Endometriumkarzinome nachweisen. (¹⁶Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Bei der IHC werden Antikörper eingesetzt, die an die vier für das MMR-System relevanten Proteine (MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2) binden. Durch Ausfall der Färbung kann dann die Defizienz der entsprechenden Proteine festgestellt werden. (¹⁷Casey, et al., 2021;¹⁹Rüschhoff, et al., 2021)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bei der Bestimmung des MSI-Status werden molekulare Methoden wie PCR oder NGS eingesetzt. Im Endometriumkarzinom ist es wichtig, die PCR-basierten Testverfahren (Bethesda, Promega, Idylla, NGS) zu validieren. Eine etablierte Methode für das kolorektale Karzinom ist nicht einfach auf das Endometriumkarzinom zu übertragen. Dies hat eine erst kürzlich erschienene Arbeit von Siemanowski et al. (2021) im Endometriumkarzinom gezeigt (²⁰Siemanowski, et al., 2021).

Ebenfalls wurde kürzlich von deutschen Pathologen ein Testalgorithmus zur MMR/MSI-Testung beschrieben. Darin wird nochmal hervorgehoben, dass alle kolorektalen Karzinome sowie alle Endometriumkarzinome primär zu testen sind, um weitere prognostische und prädispositionsbedingte Aspekte des dMMR/MSI-H-Befundes mit in die Therapieentscheidung und Patientenberatung einzubeziehen (¹⁹Rüschhoff, et al., 2021).

Verträglichkeit von Immuncheckpoint Inhibitoren

Immuncheckpoint Inhibitoren sind im Allgemeinen gut verträglich. Ihr Toxizitätsprofil unterscheidet sich dennoch aber von der klassischen Chemotherapie. Deswegen ist es wichtig, immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (irAEs) von klassischen Nebenwirkungen zu unterscheiden (²¹Martins, et al., 2019). Ebenfalls spielt es eine Rolle welcher immuntherapeutische Ansatz gewählt wird. Im Vergleich zu CTLA-4 Antikörpern zeigen PD-1 Antikörper weniger irAEs und auch das Spektrum der betroffenen Organe ist anders gelagert. Außerdem ist mittlerweile bekannt, dass die meisten irAEs innerhalb der ersten 6 Monate auftreten (²¹Martins, et al., 2019). Aufgrund der Vielfalt der irAEs bei den unterschiedlichen immuntherapeutischen Ansätze sind verschiedene Richtlinien zum Beispiel von der ESMO zum Management von irAEs verfasst worden (²²Haanen, et al., 2017).

Die GARNET Studie zeigt, dass sich Dostarlimab mit seinem irAE Profil in das von PD-1 Inhibitoren bereits bekannte irAE Profil einreicht (²³Oaknin, et al., 2020).

Schlussfolgerung

Der bei Dostarlimab gewählte Ansatz, die PD-1/PD-L1-Achse zu blockieren und so die anti-Tumoraktivität des körpereigenen Immunsystems als Ziel für die Therapie zu adressieren, um Tumore durch Aktivierung des Immunsystems zu bekämpfen, zeigte bereits große Erfolge. (⁴Abdin, et al., 2018) Auch im Endometriumkarzinom liegt die Rate an PD-1/PD-L1-Expression bei bis zu 80%. Weiterhin ist der molekulare Phänotyp dMMR/MSI-H immunogen und damit prädestiniert für die Immuncheckpoint-Inhibition mit Dostarlimab. (¹²Gargiulo, et al., 2016). Diese Annahme konnte in der GARNET Studie bestätigt werden. Die GARNET-Studie ist eine multizentrische, nicht kontrollierten, offenen Studie mit mehreren Parallelkohorten. In Kohorte A1 wurden Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H, die während oder nach einer Platin-basierten Therapie progredient waren, eingeschlossen. Die irAE-Rate in der GARNET Studie lag bei 34,9%, wobei die häufigsten irAE ($\geq 5\%$) Diarrhö (8,7%) und Hypothyreose (6,3%) waren. Die Ansprechrate lag bei 43,5% 95%-KI: [34,0; 53,4]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

und die Krankheitskontrollrate bei 55,6% 95%-KI: [45,7; 65,1]. Besonders relevant in diesem prognostisch eher schlechten Patientenkollektiv ist die nach 28,1 Monaten (95%-KI: [2,6; 28,1+]) noch nicht erreichte mediane Ansprechdauer. (1GSK, 2021). Dostarlimab zeigte also insbesondere im dMMR/MSI-H Patientenkollektiv hohe Wirksamkeit bei einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Jemperli (Dostarlimab) ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (<i>endometrial cancer</i> , EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist.	ja	21.04.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation Jemperli

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel wie administrative Angaben, Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels und zum Anwendungsgebiet, auf die sich das Dossier bezieht, wurden der Fachinformation von Dostarlimab entnommen.

Weitere Informationen wurden nach Stichwortrecherche in PubMed sowie dem Cancer Genome Atlas entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2021 03.05.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023363>.
2. Chen DS; Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *immunity*. 2013; 39(1): 1-10.
3. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2012; 12(4): 252-64.
4. Abdin SM; Zaher DM; Arafa E-SA; Omar HA. Tackling cancer resistance by immunotherapy: updated clinical impact and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors. *Cancers*. 2018; 10(2): 32.
5. Barros L; Pretti MA; Chicaybam L; Abdo L; Boroni M; Bonamino MH. Immunological-based approaches for cancer therapy. *Clinics*. 2018; 73.
6. Vareki SM. High and low mutational burden tumors versus immunologically hot and cold tumors and response to immune checkpoint inhibitors. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2018; 6(1): 1-5.
7. Pakish JB; Zhang Q; Chen Z; Liang H; Chisholm GB; Yuan Y, et al. Immune microenvironment in microsatellite-unstable endometrial cancers: hereditary or sporadic origin matters. *Clinical Cancer Research*. 2017; 23(15): 4473-81.
8. Green AK; Feinberg J; Makker V. A review of immune checkpoint blockade therapy in endometrial cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2020; 40: 238-44.
9. Howitt BE; Shukla SA; Sholl LM; Ritterhouse LL; Watkins JC; Rodig S, et al. Association of polymerase ϵ -mutated and microsatellite-unstable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA oncology*. 2015; 1(9): 1319-23.
10. Bonneville R; Krook MA; Kautto EA; Miya J; Wing MR; Chen H-Z, et al. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types. *JCO precision oncology*. 2017; 1: 1-15.
11. Kandoth C; McLellan MD; Vandin F; Ye K; Niu B; Lu C, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013; 502(7471): 333-9.

12. Gargiulo P; Della Pepa C; Berardi S; Califano D; Scala S; Buonaguro L, et al. Tumor genotype and immune microenvironment in POLE-ultramutated and MSI-hypermutated endometrial cancers: new candidates for checkpoint blockade immunotherapy? Cancer treatment reviews. 2016; 48: 61-8.
13. Luchini C; Bibeau F; Ligtenberg M; Singh N; Nottegar A; Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. Annals of Oncology. 2019; 30(8): 1232-43.
14. Kloor M; Huth C; Voigt AY; Benner A; Schirmacher P; von Knebel Doeberitz M, et al. Prevalence of mismatch repair-deficient crypt foci in Lynch syndrome: a pathological study. The lancet oncology. 2012; 13(6): 598-606.
15. Dietmaier W; Büttner R; Rüschoff J. Mikrosatelliteninstabilität. Der Pathologe. 2019; 40(3): 313-27.
16. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0 2018 26.10.2020. Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>.
17. Casey L; Singh N. POLE, MMR, and MSI Testing in Endometrial Cancer: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the USCAP 2020 Annual Meeting. International Journal of Gynecological Pathology. 2021; 40(1): 5-16.
18. Stelloo E; Jansen A; Osse E; Nout R; Creutzberg C; Ruano D, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. Annals of Oncology. 2017; 28(1): 96-102.
19. Rüschoff J; Baretton G; Bläker H; Dietmaier W; Dietel M; Hartmann A, et al. MSI-Testung. Der Pathologe. 2021: 1-10.
20. Siemanowski J; Schömig-Markiefka B; Buhl T; Haak A; Siebolts U; Dietmaier W, et al. Managing Difficulties of Microsatellite Instability Testing in Endometrial Cancer-Limitations and Advantages of Four Different PCR-Based Approaches. Cancers. 2021; 13(6): 1268.

21. Martins F; Sofiya L; Sykiotis GP; Lamine F; Maillard M; Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nature reviews Clinical oncology*. 2019; 16(9): 563-80.

22. Haanen J; Carbonnel F; Robert C; Kerr K; Peters S; Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017; 28: iv119-iv42.

23. Oaknin A; Tinker AV; Gilbert L; Samouëlian V; Mathews C; Brown J, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized Phase 1 clinical trial. *JAMA oncology*. 2020; 6(11): 1766-72.