

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: 18.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	11
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	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: PD-1-Rezeptor- und PD-L1-Antikörper wie Dostarlimab hemmen die Bindung von PD-L1 an den PD-1-Rezeptor	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
IgG4	Immunglobulin G4
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
PD	Programmed Cell Death (Programmierter Zelltod)
PD-L	Programmed Cell Death-Ligand (Programmierter Zelltod-Ligand)
PZN	Pharmazentralnummer
TILs	Tumorinfiltrierende Lymphozyten
TMB	Tumor Mutational Burden (Tumormutationslast)

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
Handelsname:	JEMPERLI
ATC-Code:	L01FF07

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 (enthält 10 ml Lösung mit 500 mg Dostarlimab)
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

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.

Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Dostarlimab haben sich insbesondere bei hoch-immunogenen Tumoren als effektive Behandlungsmöglichkeiten erwiesen, zu denen Endometriumkarzinome mit dem Status einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bzw. einer hohen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) zählen. Durch den kombinierten Einsatz von Dostarlimab, und den durch Carboplatin und Paclitaxel verursachten immunogenen Zelltod, können mögliche synergistische Effekte bei der Therapie des Endometriumkarzinoms genutzt werden und zu einer verbesserten Versorgung der Patientinnen führen.

Wirkmechanismus von Dostarlimab

Eine Aufgabe des Immunsystems ist die Erkennung und gezielte Bekämpfung entarteter Zellen, wobei eine Vielzahl unterschiedlicher Immunzellen miteinander interagieren (¹Finn, 2008). Eine Schlüsselrolle spielen hierbei tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs). TILs erkennen Tumorzellen anhand von tumorassoziierten Antigenen auf der Tumorzelloberfläche und lösen eine Immunreaktion aus, die zur Eliminierung der Tumorzellen führt (²Chen, et al., 2013; ³Paijens, et al., 2021).

Mithilfe verschiedener Mechanismen können sich Tumorzellen dieser Immunantwort entziehen. Ein Mechanismus ist die Aktivierung sogenannter Immuncheckpoints wie beispielsweise der immunhemmenden Achse PD-L1/PD-1 (Programmed-Cell-Death-Protein-Rezeptor-(PD)-1) und deren Ligand PD-L1. PD-1 wird durch die Bindung seiner Liganden PD-L1 und PD-L2 aktiviert. Die Aktivierung von PD-1-Signalwegen inhibiert die Proliferation, Zytokinsekretion und zytotoxische Aktivität von T-Zellen (⁴GSK, 2023; ⁵Pardoll, 2012). In gesundem Gewebe wird hierdurch eine überschießende körpereigene Immunantwort oder Autoimmunreaktion verhindert. In Tumorgewebe findet sich jedoch häufig eine Überexpression des PD-L1. Daher kommt es im Tumorgewebe zu einer übermäßigen Hemmung von T-Zellen, die den PD-1-Rezeptor exprimieren, wodurch die Tumorzellen vor der physiologischen Immunantwort maskiert und folglich vor einer Eliminierung geschützt werden (⁵Pardoll, 2012).

Der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren blockiert somit die PD-L1/PD-1 Achse und führt dazu, dass die gehemmte Tumorabwehr erneut stimuliert wird. Dostarlimab gehört als Immuncheckpoint-Inhibitor der Gruppe der Anti-PD-1-Antikörper an (Abbildung 2-1). Als humanisierter monoklonaler Antikörper vom Isotyp Immunglobulin G4 (IgG4) bindet Dostarlimab an die PD-1-Rezeptoren auf den T-Zellen. Die körpereigene T-Zellantwort und somit auch die Anti-Tumor-Aktivität wird trotz übermäßiger Expression von PD-L1 im Tumorgewebe erhalten und verstärkt (⁴GSK, 2023). Die Tumorzellen sind somit nicht mehr durch die übermäßige PD-L1-Expression vor der Eliminierung durch die T-Zellen maskiert und geschützt.

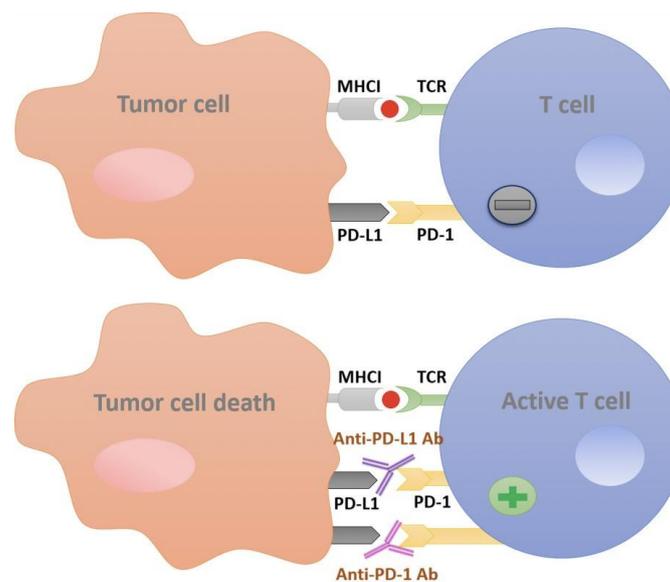


Abbildung 2-1: PD-1-Rezeptor- und PD-L1-Antikörper wie Dostarlimab hemmen die Bindung von PD-L1 an den PD-1-Rezeptor

Tumorzellen entkommen der Anti-Tumor-Aktivität des Immunsystems, indem sie PD-L1 überexprimieren, welches an den PD-1-Rezeptor von T-Zellen bindet und somit die T-Zelle inaktiviert. PD-1- oder PD-L1-Antikörper wie Dostarlimab verhindern die Bindung des PD-L1 an die PD-1-Rezeptoren, wodurch eine Immunantwort der T-Zellen gegen die Tumorzellen wieder induziert werden kann. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (⁶Abdin, et al., 2018)

Die Rolle von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei hoch-immunogenen Tumoren

Immuncheckpoint-Inhibitoren erweisen sich insbesondere bei hoch-immunogenen Tumoren als effektive Strategie, um die Tumorabwehr zu steigern (⁷Barros, et al., 2018). Solche immunogenen Tumoren zeichnen sich häufig durch eine hohe Tumormutationslast (Tumor Mutational Burden, TMB) aus. Im Mikromilieu dieser Tumoren finden sich vermehrt TILs und entsprechend zytotoxische Zytokine (⁸Maleki Vareki, 2018). Neben den Biomarkern TMB und PD-1/PD-L1 spielt besonders beim Endometrium- und Kolorektalkarzinom die Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bzw. die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) eine führende Rolle, um entsprechend hoch-immunogene Tumoren zu identifizieren.

In gesundem Gewebe werden während der DNA-Replikation auftretende Basenfehlpaarungen vom Mismatch-Reparatur-System erkannt und repariert. Dabei steuern vier Proteine diesen Prozess. Wird eines dieser Proteine fehlerhaft, führt dies zu einer Defizienz des MMR-Systems, einer sogenannten dMMR (⁹Kloor, et al., 2012;¹⁰Luchini, et al., 2019). In der Folge treten insbesondere in den Mikrosatelliten (kurzen DNA-Sequenzen repetitiver Natur) Polymorphismen und gehäufte Mutationen auf, was als Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bezeichnet wird. In gesundem Gewebe werden einzelne Zellen mit einer dMMR/MSI-H, die daraus resultierende aberrante Proteine/Peptide an der Oberfläche exprimieren, vom Immunsystem als fehlerhaft erkannt und eliminiert. Bestimmte Tumoren entgehen jedoch dieser Immunantwort, indem sie PD-1/PD-L1 Signalwege blockieren und so die Erkennung und Eliminierung solcher fehlerhafter Tumor-assoziiertes Antigene verhindern. Dieses Phänomen begründet in vielen Tumoren einen eigenen Karzinogeneseweg.

Aus diesem Grund ist der dMMR-Status ein wichtiger Biomarker für die Abschätzung des Krebsrisikos sowie die Prognose und besitzt prädiktive Relevanz für die Vorhersage des Ansprechens auf eine Immuntherapie (einschließlich Checkpoint-Immuntherapien) unabhängig von der Tumorentität („tumor agnostic“) (¹¹Dietmaier, et al., 2019). Demnach kommt der dMMR/MSI-H-Bestimmung bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom heutzutage eine erhebliche klinisch-therapeutische Relevanz zu, was u. a. zu einer Aufnahme in die aktuelle deutsche S3-Leitlinie zum Endometriumkarzinom geführt hat (¹²Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

Anwendung von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom

Die Inzidenz einer MSI-H liegt für das Endometriumkarzinom bei ca. 30 % (¹³Cortes-Ciriano, et al., 2017), womit das Endometriumkarzinom die höchste dMMR/MSI-H-Rate vieler untersuchter Krebsarten aufweist (¹⁴Bonneville, et al., 2017). dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinome zeichnen sich durch eine immunogene Mikroumgebung aus, welche durch eine erhöhte Infiltration von Immunzellen wie TILs charakterisiert ist. Sowohl die Endometriumkarzinom-Zellen als auch die Tumormikroumgebung können nachweislich die Antwort der TILs inaktivieren, indem sie den PD-1-Signalweg durch Überexpression von PD-L1 und PD-L2 aktivieren (¹⁵Green, et al., 2020;¹⁶Pakish, et al., 2017). Aufgrund der Kombination von erhöhter Mutationslast, TILs und einer PD-1/PD-L1-Überexpression verfügt das dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom somit über die idealen Voraussetzungen für eine Immuntherapie (¹⁷Howitt, et al., 2015).

Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie bei der Behandlung des dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinoms

Eine bewährte Behandlungsstrategie vieler Tumorentitäten stellt der Einsatz von chemotherapeutischen Substanzen dar. Für das fortgeschrittene oder rezidivierende Endometriumkarzinom sind derzeit Cisplatin und Doxorubicin die einzigen zugelassenen Optionen. Eine Metaanalyse zeigte, dass durch den Einsatz von Kombinationschemotherapien eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebensdauer im Vergleich zur Behandlung mit weniger intensiven Chemotherapieschemata erzielt werden kann (¹⁸Vale, et al., 2012). Im

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Rahmen der Studie GOG 209 wurde eine Kombination aus Cisplatin, Doxorubicin und Paclitaxel mit einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel verglichen (¹⁹Miller, et al., 2020). Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel erwies sich als signifikant besser verträglich, weshalb in der aktuellen S3-Leitlinie die Verwendung dieser Kombination empfohlen wird (¹²Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

Carboplatin wirkt zytotoxisch, indem es durch eine fehlerhafte DNA-Basenvernetzung störend auf die Replikation wirkt (²⁰Sousa, et al., 2014). Paclitaxel verhindert den Abbau von Mikrotubuli während der Mitose, sodass diese blockiert wird und die Zellproliferation, insbesondere sich schnell teilender Zellen wie Tumorzellen, ausbleibt (²¹Fresenius Kabi, 2022). Zusätzlich zeigten sich immunmodulatorische Wirkungen chemotherapeutischer Substanzen wie beispielsweise eine Unterbrechung immunsuppressiver Signalwege und eine zytotoxische T-Zell-Antwort (²²Opzoomer, et al., 2019). Chemotherapeutische Agentien bewirken eine Freisetzung und Präsentation von Tumorzellantigenen, wodurch T-Zellen geprimt und aktiviert werden. Daraus ergibt sich eine mögliche synergistische Wirkung der Kombination aus Immuncheckpoint-Inhibitor und insbesondere Platin-basierter Chemotherapie, die in einem verbesserten Ansprechen der Tumorzellen gegenüber Immuncheckpoint-Inhibitoren, einem verstärkten immunogenen Zelltod und einer verringerten Immunsuppression in der Tumormikroumgebung resultieren kann (²³Emens, et al., 2015;²⁴Hato, et al., 2014;²⁵Liechtenstein, et al., 2014;²⁶Pfannenstiel, et al., 2010;²⁷Sevko, et al., 2013). So konnte für die Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit chemotherapeutischen Agenzien bereits bei einigen Krebsentitäten wie Brust-, Magen- oder Lungenkrebs ein klinischer Nutzen festgestellt werden (²⁸Cortes, et al., 2022;²⁹Gandhi, et al., 2018;³⁰Horn, et al., 2018;³¹Janjigian, et al., 2021;³²Mehra, et al., 2018;³³Socinski, et al., 2018;³⁴Paz-Ares, et al., 2022).

Schlussfolgerung

Dostarlimab wirkt als Anti-PD-1-Antikörper stimulierend auf die Anti-Tumor-Aktivität des körpereigenen Immunsystems, indem es an PD-1-Rezeptor-tragende T-Zellen im Tumorgewebe bindet und dadurch die Interaktion mit PD-L1 und PD-L2 verhindert. Somit wird die durch Bindung von PD-L1 und PD-L2 hervorgerufene Inaktivierung der T-Zellen aufgehoben, so dass diese wieder zur Eliminierung von Tumorzellen beitragen können.

Insbesondere beim hoch-immunogenen dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom kann eine sehr hohe Infiltrationsrate von Immunzellen, darunter auch Tumor-Antigen-spezifische T-Zellen, in das Tumorgewebe beobachtet werden. Aufgrund einer Überexpression von PD-L1 im Tumorgewebe liegen diese überwiegend inaktiviert vor. Dostarlimab kann durch die Hemmung des PD-L1-Signalwegs zu einer Aktivierung von T-Zellen führen, die dann in der Folge eine Eliminierung der Endometriumkarzinomzellen verursachen. Durch den kombinierten Einsatz von Dostarlimab mit Carboplatin und Paclitaxel können zudem mögliche synergistische Effekte, wie beispielsweise ein verstärkter immunogener Zelltod und eine verringerte Immunsuppression in der Tumormikroumgebung, zum Therapieeffekt beitragen.

Dostarlimab konnte sich als dringend benötigte Innovation bereits in der sekundären Therapiesituation nach Versagen einer Chemotherapie als Monotherapie etablieren und stellt

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

hier den neuen Therapiestandard dar. Nun stellt Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel als systemische chemo-immunonkologische Behandlung seit Jahrzehnten auch in der primären Therapiesituation des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinoms den ersten neuen und hocheffektiven Therapieansatz dar. Durch die hohe Effektivität von Dostarlimab im Rahmen der primären Therapiesituation ist davon auszugehen, dass zunehmend immer weniger Patientinnen in eine sekundäre Therapiesituation geraten und die Relevanz der primären Therapiesituation zukünftig zunimmt.

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 Dossiers 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 ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/ hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	Nein	07.12.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die in Tabelle 2-3 aufgeführten Angaben wurden der Fachinformation für Dostarlimab entnommen (⁴GSK, 2023).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
JEMPERLI ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem EC mit dMMR/MSI-H angezeigt, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist.	21.04.2021

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.

Die in Tabelle 2-4 aufgeführten Angaben wurden der Fachinformation für Dostarlimab entnommen (⁴GSK, 2023).

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 anhand der Fachinformation von Dostarlimab sowie Primär- und Sekundärliteratur dargestellt (siehe Referenzliste).

Die Primär- und Sekundärliteratur wurde durch eine orientierende Literatursuche in PubMed sowie in dem Cancer Genome Atlas identifiziert.

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. Finn OJ. Cancer immunology. N Engl J Med. 2008; 358(25): 2704-15.
2. Chen DS; Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity. 2013; 39(1): 1-10.
3. Pajjens ST; Vledder A; de Bruyn M; Nijman HW. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. Cell Mol Immunol. 2021; 18(4): 842-59.
4. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 12/2023. 2023.
5. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012; 12(4): 252-64.
6. Abdin SM; Zaher DM; Arafa EA; Omar HA. Tackling Cancer Resistance by Immunotherapy: Updated Clinical Impact and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors. Cancers (Basel). 2018; 10(2).
7. Barros L; Pretti MA; Chicaybam L; Abdo L; Boroni M; Bonamino MH. Immunological-based approaches for cancer therapy. Clinics (Sao Paulo). 2018; 73(suppl 1): e429s.
8. Maleki Vareki S. High and low mutational burden tumors versus immunologically hot and cold tumors and response to immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer. 2018; 6(1): 157.
9. 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. Lancet Oncol. 2012; 13(6): 598-606.
10. Luchini C; Bibeau F; Ligtenberg MJL; 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. Ann Oncol. 2019; 30(8): 1232-43.

11. Dietmaier W; Büttner R; Rüschoff J. Mikrosatelliteninstabilität. *Der Pathologe*. 2019; 40(3): 313-27.
12. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0, 2022, AWMF-Registernummer: 032/034-OL 2022 [02.11.2023]. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_2/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
13. Cortes-Ciriano I; Lee S; Park WY; Kim TM; Park PJ. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun*. 2017; 8: 15180.
14. Bonneville R; Krook MA; Kautto EA; Miya J; Wing MR; Chen HZ, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2017; 2017.
15. Green AK; Feinberg J; Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020; 40: 1-7.
16. 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. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(15): 4473-81.
17. 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 Oncol*. 2015; 1(9): 1319-23.
18. Vale CL; Tierney J; Bull SJ; Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2012(8): Cd003915.
19. Miller DS; Filiaci VL; Mannel RS; Cohn DE; Matsumoto T; Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol*. 2020; 38(33): 3841-50.
20. Sousa G; Włodarczyk S; Monteiro G. Carboplatin: Molecular mechanisms of action associated with chemoresistance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014; 50: 693-701.

21. Fresenius Kabi. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022 [30.10.2023]. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012010>.

22. Opzoomer JW; Sosnowska D; Anstee JE; Spicer JF; Arnold JN. Cytotoxic Chemotherapy as an Immune Stimulus: A Molecular Perspective on Turning Up the Immunological Heat on Cancer. *Front Immunol.* 2019; 10: 1654.

23. Emens LA; Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3(5): 436-43.

24. Hato SV; Khong A; de Vries IJ; Lesterhuis WJ. Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(11): 2831-7.

25. Liechtenstein T; Perez-Janices N; Gato M; Caliendo F; Kochan G; Blanco-Luquin I, et al. A highly efficient tumor-infiltrating MDSC differentiation system for discovery of anti-neoplastic targets, which circumvents the need for tumor establishment in mice. *Oncotarget.* 2014; 5(17): 7843-57.

26. Pfannenstiel LW; Lam SS; Emens LA; Jaffee EM; Armstrong TD. Paclitaxel enhances early dendritic cell maturation and function through TLR4 signaling in mice. *Cell Immunol.* 2010; 263(1): 79-87.

27. Sevko A; Michels T; Vrohling M; Umansky L; Beckhove P; Kato M, et al. Antitumor effect of paclitaxel is mediated by inhibition of myeloid-derived suppressor cells and chronic inflammation in the spontaneous melanoma model. *J Immunol.* 2013; 190(5): 2464-71.

28. Cortes J; Rugo HS; Cescon DW; Im S-A; Yusof MM; Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2022; 387(3): 217-26.

29. Gandhi L; Rodríguez-Abreu D; Gadgeel S; Esteban E; Felip E; De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(22): 2078-92.

30. Horn L; Mansfield AS; Szczyńska A; Havel L; Krzakowski M; Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018; 379(23): 2220-9.

31. Janjigian YY; Shitara K; Moehler M; Garrido M; Salman P; Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 398(10294): 27-40.
32. Mehra R; Seiwert TY; Gupta S; Weiss J; Gluck I; Eder JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer*. 2018; 119(2): 153-9.
33. Socinski MA; Jotte RM; Cappuzzo F; Orlandi F; Stroyakovskiy D; Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 378(24): 2288-301.
34. Paz-Ares L; Chen Y; Reinmuth N; Hotta K; Trukhin D; Statsenko G, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open*. 2022; 7(2): 100408.