

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: 11.02.2025

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	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

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
Ab	Antikörper (antibody)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EC	Endometriumkarzinom (endometrial cancer)
IgG4	Immunglobulin G4
mg	Milligramm
MHCI	Major histocompatibility complex
ml	Milliliter
MMR	Mismatch-Reparatur der DNA
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
MSS	Mikrosatellitenstabilität
PD	Programmed Cell Death Protein
PD-L	Programmed Cell Death-Ligand
pMMR	Mismatch-Reparatur-Profizienz
PZN	Pharmazentralnummer
TCR	T-Zell-Rezeptor (T cell receptor)
TIL	Tumorinfiltrierender Lymphozyt
TMB	Tumormutationslast (tumor mutational burden)
TP53	Tumor Suppressor Protein p53

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 Konzentrat 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.

Der synergistische kombinierte Einsatz von Dostarlimab und Carboplatin-Paclitaxel hat eine wirksamere Versorgung von Patientinnen ermöglicht und hat sich als neuer Therapiestandard beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) etabliert. Durch die Zulassung vom 15.01.2025 steht Dostarlimab und Carboplatin-Paclitaxel nun auch als effektive Behandlungsoption innerhalb der Gesamtpopulation zur Verfügung.

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).

Tumorzellen können sich dieser Immunantwort mithilfe verschiedener Mechanismen entziehen. Einer dieser Mechanismen ist die Aktivierung sogenannter Immuncheckpoints wie etwa die immunhemmende Achse bestehend aus dem Rezeptor Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1) und dessen Liganden Programmed Cell Death-Ligand (PD-L)1 und PD-L2. Dabei bindet der PD-1-Rezeptor an PD-L1 und PD-L2, wodurch PD-1-Signalwege aktiviert werden. Dies inhibiert die Proliferation, Zytokinsekretion und zytotoxische Aktivität von T-Zellen (⁴GSK, 2025; ⁵Pardoll, 2012). In gesundem Gewebe wird durch diesen Ablauf eine überschießende körpereigene Immunantwort oder Autoimmunreaktion verhindert. Im Tumorgewebe hingegen findet sich häufig eine Überexpression von PD-L1, was zu einer übermäßigen Hemmung der T-Zellen führt, die den PD-1-Rezeptor exprimieren. Dadurch werden die Tumorzellen vor der physiologischen Immunantwort maskiert und folglich vor einer Eliminierung geschützt (⁵Pardoll, 2012).

Der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren blockiert die PD-1/PD-L1-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 und blockiert diese. Die körpereigene T-Zellantwort und somit auch die Anti-Tumor-Aktivität werden so trotz übermäßiger Expression von PD-L1 im Tumorgewebe erhalten und verstärkt (⁴GSK, 2025). Die Tumorzellen sind somit nicht mehr durch die übermäßige PD-L1-Expression vor der Eliminierung durch die T-Zellen maskiert und geschützt.

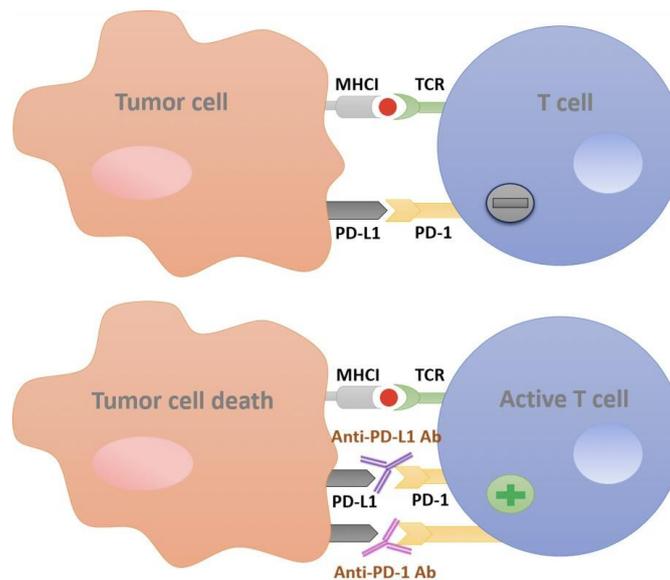


Abbildung 2-1: PD-1-Rezeptor- und PD-L1-Antikörper wie Dostarlimab hemmen die Bindung von PD-L1 an den PD-1-Rezeptor

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 zur Steigerung der Tumorabwehr (⁷Barros, et al., 2018). Immunogene Tumoren zeichnen sich häufig durch eine hohe Tumormutationslast (tumor mutational burden, TMB) aus. Genomisch instabile Tumore produzieren vermehrt abnormale Proteine, welche das Immunsystem als Neoantigene erkennt. Im Mikromilieu dieser Tumoren finden sich deshalb vermehrt TILs und entsprechend zytotoxische Zytokine (³Pajens, et al., 2021;⁸Maleki Vareki, 2018;⁹Moeckel, et al., 2023). Einige Tumorzellen sowie ihre Tumormikroumgebung können jedoch nachweislich die Antwort der TILs inaktivieren, indem sie den PD-1-Signalweg durch Überexpression von PD-L1 und PD-L2 aktivieren (¹⁰Green, et al., 2020;¹¹Pakish, et al., 2017). Während dMMR bzw. Mikrosatelliteninstabilität (MSI) als Biomarker für hoch-immunogene

Tumoren gelten, wird die Rolle einer hohen TMB, PD-1/PD-L1-Expression, Tumor Suppressor Protein p53 (TP53)-Abnormalitäten sowie einer Reihe anderer Gene derzeit noch erforscht. Immuncheckpoint-Inhibitoren können hier besonders effektiv ansetzen.

Anwendung von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Endometriumkarzinomen

Endometriumkarzinome werden in verschiedene morpho-molekulare Subgruppen eingeteilt (¹²Concin, et al., 2021). Eine dieser Subgruppen sind Endometriumkarzinome mit dMMR bzw. MSI-H, welche ca. 30 % aller Endometriumkarzinome ausmachen (¹³Cortes-Ciriano, et al., 2017). Bei dMMR/MSI-H ist die Reparatur fehlerhafter DNA-Replikation aufgrund defekter Proteine des DNA-Reparatur-Systems gestört. Daraus resultieren Polymorphismen und Mutationen der Mikrosatelliten (kurze DNA-Sequenzen repetitiver Natur), was genetische Instabilität der Zelle verursachen und zur Tumorentstehung beitragen kann (¹⁴Imai, et al., 2008;¹⁵Jiricny, 2006). dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinome zeichnen sich durch eine hohe TMB, eine erhöhte Anzahl an TILs und eine PD-1/PD-L1-Überexpression aus, was sie zu idealen Kandidaten für eine Immuntherapie macht (¹⁶Howitt, et al., 2015).

Anders als dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinome stellen Endometriumkarzinome mit einer Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR) und Mikrosatellitenstabilität (MSS) eine sehr heterogene Gruppe dar. Eigenschaften wie beispielsweise TMB, TILs oder PD-1/PD-L1-Expression variieren individuell sehr stark. Daher lässt sich ein Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren bei pMMR/MSS-Endometriumkarzinomen schwieriger abschätzen und muss individuell erwogen und erprobt werden. Das grundsätzliche Wirkprinzip hat jedoch auch bei dieser genomisch heterogenen Gruppe Bestand, sodass auch diese Patientinnen von einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren profitieren können (¹⁷Mirza, et al., 2023).

Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel bei der Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms

Der Einsatz von Dostarlimab in der primären Therapiesituation des Endometriumkarzinoms erfolgt in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel. Carboplatin wirkt zytotoxisch, indem es durch eine fehlerhafte DNA-Basenvernetzung störend auf die Replikation wirkt (¹⁸Sousa, 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 (¹⁹Fresenius Kabi, 2022). Zusätzlich zeigten sich immunmodulatorische Wirkungen chemotherapeutischer Substanzen wie beispielsweise eine Unterbrechung immunsuppressiver Signalwege und eine zytotoxische T-Zell-Antwort (²⁰Opzoomer, et al., 2019). Chemotherapeutische Agenzien 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 (²¹Emens, et al., 2015;²²Hato, et al., 2014;²³Liechtenstein, et al., 2014;²⁴Pfannenstiel, et al., 2010;²⁵Sevko, et al., 2013). So konnte für die Kombination von Immuncheckpoint-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Inhibitoren mit chemotherapeutischen Agenzien bereits bei einigen Krebsentitäten wie Endometrium-, Brust-, Magen- oder Lungenkrebs ein klinischer Nutzen festgestellt werden (¹⁷Mirza, et al., 2023;²⁶Cortes, et al., 2022;²⁷Gandhi, et al., 2018;²⁸Horn, et al., 2018;²⁹Janjigian, et al., 2021;³⁰Mehra, et al., 2018;³¹Paz-Ares, et al., 2019;³²Socinski, et al., 2018).

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 so die Interaktion mit PD-L1 und PD-L2 blockiert. Dadurch wird die durch Bindung von PD-L1 und PD-L2 hervorgerufene Inaktivierung der T-Zellen aufgehoben, sodass diese wieder aktiv zur Eliminierung von Tumorzellen beitragen können.

Bei hoch-immunogenen Endometriumkarzinomen kann eine 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 jedoch 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-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 als Monotherapie in der sekundären Therapiesituation nach Versagen einer Chemotherapie sowie in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel in der primären Therapiesituation des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinoms etablieren und stellt hier den neuen Therapiestandard dar. Durch die aktuelle Indikationserweiterung steht diese wirksame Therapie nun auch Patientinnen mit pMMR/MSS zur Verfügung. Obwohl aufgrund fehlender prädiktiver Biomarker derzeit noch unklar ist, welche Patientinnen innerhalb der pMMR/MSS-Population besonders von der Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel profitieren, zeigt sich die Wirksamkeit auch in dieser genomisch heterogenen Gruppe. Zukünftig können daher Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom unabhängig von ihrem Biomarker-Status von einer Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel profitieren.

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“)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[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 Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	Nein	15.01.2025	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, 2025).

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 Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist.	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, 2025).

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. Paijens 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: 01/2025. 2025 [24.01.2025]. Available from: https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de_DE/produktinformationen/jemperli/FI_Jemperli.pdf.
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. Moeckel C; Bakhl K; Georgakopoulos-Soares I; Zaravinos A. The Efficacy of Tumor Mutation Burden as a Biomarker of Response to Immune Checkpoint Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(7).
10. 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.
11. 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.
12. Concin N; Matias-Guiu X; Vergote I; Cibula D; Mirza MR; Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31(1): 12-39.

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. Imai K; Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis.* 2008; 29(4): 673-80.
15. Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7(5): 335-46.
16. 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.
17. Mirza MR; Chase DM; Slomovitz BM; dePont Christensen R; Novak Z; Black D, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023.
18. Sousa G; Wlodarczyk S; Monteiro G. Carboplatin: Molecular mechanisms of action associated with chemoresistance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2014; 50: 693-701.
19. Fresenius Kabi. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 08/2022. 2022 [24.01.2025]. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012010>.
20. 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.
21. Emens LA; Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3(5): 436-43.
22. 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.
23. 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.

24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Horn L; Mansfield AS; Szczesna 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.
29. 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.
30. 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.
31. Paz-Ares L; Dvorkin M; Chen Y; Reinmuth N; Hotta K; Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394(10212): 1929-39.
32. 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.