



## **(21373) JEMPERLI, GlaxoSmithKline AG**

### **Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2024**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

JEMPERLI wurde von Swissmedic per 23. Januar 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

##### *„Indikation als Monotherapie*

*JEMPERLI ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (EC) mit fehlerhafter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einem platinhaltigen Behandlungsschema progredient war (siehe «Klinische Wirksamkeit»).*

##### *Indikation als Kombinationstherapie*

*JEMPERLI ist indiziert in Kombination mit einer Carboplatin und Paclitaxel haltigen Therapie für die Behandlung erwachsener Patientinnen mit primär rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (EC) mit fehlerhafter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), die ein hohes Rezidivrisiko aufweisen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Klinische Wirksamkeit»).*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Wirkungsmechanismus**

Dostarlimab ist ein humanisierter, gegen PD-1 (programmed cell death protein-1) gerichteter monoklonaler Immunglobulin-G4-(IgG4-)Antikörper (mAb), der aus einer stabilen ovariellen Zelllinie des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird.

Die Bindung der PD-1-Liganden PD-L1 und PD-L2 an den PD-1-Rezeptor auf T-Zellen hemmt die T-Zell-Proliferation und die Zytokinproduktion. Die Hochregulierung der PD-1-Liganden tritt bei einigen Tumoren auf, und die Signalübertragung auf diesem Weg kann zur Hemmung der aktiven T-Zell-Immunüberwachung von Tumoren beitragen. Dostarlimab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (mAb) des IgG4-Isotyps, der an PD-1 bindet und so dessen Bindung an PD-L1 und PD-L2 verhindert, welche die Hemmung der durch den PD-1-Signalweg vermittelten Immunantwort, einschliesslich der antitumoralen Immunantwort, auslöst. In syngenischen Maus-Tumormodellen führte die Blockade der PD-1-Aktivität zu einem verminderten Tumorwachstum.

##### **Standard of Care**

Dostarlimab gehört zu den Checkpoint-Inhibitoren und hat die gleiche Wirkungsweise wie andere Substanzen, die in der Schweiz zugelassen und in der SL für andere onkologische Indikationen aufgeführt sind, nämlich: KEYTRUDA (Pembrolizumab) und OPDIVO (Nivolumab). TECENTRIQ (Atezolizumab),

BAVENCIO (Avelumab) und IMFINZI (Durvalumab) sind ebenfalls Checkpoint-Inhibitoren, die jedoch nur mit PD-L1 interagieren. Es handelt sich um monoklonale Antikörper vom Typ IgG1.

Das Endometriumkarzinom ist eine Erkrankung, die vor allem postmenopausale Frauen betrifft und am häufigsten bei Frauen >50 Jahre auftritt. Die Hauptrisikofaktoren für das Endometriumkarzinom sind Übergewicht, Bewegungsmangel, Typ-2-Diabetes, Bluthochdruck, Hyperöstrogenämie und bestimmte genetische Prädispositionen wie das Lynch-Syndrom in 2% bis 5% der Fälle. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 80% im Stadium I und 5% im Stadium IV.

Die Wahrscheinlichkeit, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter deutlich an. Aufgrund der oft starken Symptomatik werden viele Erkrankungen bereits in frühen Stadien erkannt. Aufgrund der häufig starken Symptomatik werden viele Erkrankung bereits in frühen Stadien erkannt. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose kann bei ca. 74.1% aller Patientinnen eine Erkrankung im Stadium I oder II festgestellt werden. Bei etwa 25.9% dieser Patientinnen liegt zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vor (FIGO Stadium III/IV) (Liu, 2023). Insgesamt kommt es bei ca. 15% aller Patientinnen nach erfolgter Therapie zu einem Rezidiv, typischerweise innerhalb der ersten drei Jahre (Bradford LS, 2015).

Während bei früh diagnostizierten Erkrankungen zum Teil sehr hohe Heilungsraten verzeichnet werden können, ist die Prognose für Patientinnen mit Rezidiv oder fortgeschrittener/metastasierender Erkrankungen grundsätzlich schlecht.

Selbst mit aktuellen Therapien liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nur bei 17% bis 25% (Concin, 2021). Etwa 26% aller Endometriumkarzinome weisen zudem einen dMMR/MSI-H-Status auf (Lorenzi, 2020).

Die als "rezidivierendes" oder "fortgeschrittenes" Endometriumkarzinom definierte Population besteht aus Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium  $\geq$ IIIB, die bereits eine oder zwei Linien einer Krebstherapie erhalten haben, von denen eine eine platinbasierte Therapie gewesen sein muss.

In der 2. Linie bei Patientinnen, die während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie eine Progression erlitten haben, umfassen die in den europäischen Empfehlungen und der Literatur genannten und in der Schweiz verfügbaren Behandlungsoptionen:

- liposomales Doxorubicin (CAELYX, keine offizielle Indikation bei Endometriumkarzinom)
- Oxaliplatin (ELOXATINE und Generika, keine offizielle Indikation bei Endometriumkarzinom)
- Docetaxel (TAXOTERE und Generika, keine offizielle Indikation bei Endometriumkarzinom)
- Topotecan (HYCAMPTIN und Generika, indiziert in Kombination mit Cisplatin bei Patientinnen mit rezidivierendem Gebärmutterhalskrebs)
- Bevacizumab (AVASTIN und Biosimilars, keine offizielle Indikation bei Endometriumkarzinom)
- Pembrolizumab (KEYTRUDA, Zweitlinientherapie bei metastasierendem Endometriumkarzinom mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder DNA-Mismatch-Reparaturdefizit (dMMR), das nach Standardtherapie progredient sind)

## Studienlage

Die Daten der 3. Interimsanalyse der GARNET-Studie liegen vor.

### Studie 1 – GARNET Kohorte A1

**Oaknin A et al. Safety, Efficacy, and Biomarker Analyses of Dostarlimab in Patients with Endometrial Cancer: Interim Results of the Phase I GARNET Study. Clinical Cancer Research (2023): CCR-22.**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von JEMPERLI wurden in der GARNET-Studie untersucht, einer multizentrischen, offenen, Phase-I-Dosisfindungsstudie an Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, das während oder nach einem platinhaltigen Therapieschema progredient ist.

Die GARNET-Studie umfasste Erweiterungskohorten mit Patienten mit rezidivierenden oder fortgeschrittenen soliden Tumoren, denen nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. In Kohorte A1 wurden Patientinnen mit einem dMMR-/MSI-H-Endometriumkarzinom eingeschlossen, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einem platinhaltigen Behandlungsschema

progredient war. Patientinnen, die zuvor mit PD-1/PD-L1-blockierenden Antikörpern oder einer anderen Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie behandelt worden waren, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt 143 Patientinnen mit dMMR-/MSI-H-Endometriumkarzinom wurden in der GARNET-Studie im Hinblick auf die Wirksamkeit beurteilt. Die 143 Patientinnen wiesen zu Studienbeginn folgende Eigenschaften auf: medianes Alter 65 Jahre (65 Jahre oder älter: 52%); 77% weiss, 3% asiatisch, 3% schwarz; Performance Status (PS) nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 0 (39%) oder 1 (61%). Die Patientinnen hatten im Median bereits eine Therapielinie durchlaufen: 63% der Patientinnen hatten eine vorangegangene Therapielinie erhalten, 37% der Patientinnen hatten zwei oder mehr vorherige Therapielinien erhalten. Neunundvierzig Patientinnen (34%) wurden vor der Teilnahme an der Studie nur im neoadjuvanten oder adjuvanten Setting behandelt.

Die Patientinnen erhielten 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von 1000 mg alle 6 Wochen. Die Behandlung wurde fortgesetzt, bis eine inakzeptable Toxizität oder eine Krankheitsprogression eintrat, die entweder symptomatisch war, rasch fortschritt, Notfallmassnahmen erforderte oder mit einer Verschlechterung des Leistungsstatus einherging. Die Behandlung mit Dostarlimab dauerte 220 Wochen (51 Monate) und 24% der Patientinnen, die Dostarlimab in jeglicher Menge erhielten, wurden >102 Wochen lang (2 Jahre) behandelt.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren die objektive Ansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens (DOR), die zentral durch eine verblindete, unabhängige, zentrale Überprüfung (BICR) gemäss RECIST v1.1 geprüft wurden.

Die Beobachtungsdauer bei allen Patientinnen, die in die primäre wie auch in die sekundäre Wirksamkeitsanalyse eingingen, betrug mindestens 24 Wochen ab der ersten Dosis, unabhängig davon, ob bei ihnen nach der Behandlung eine bildgebende Untersuchung durchgeführt wurde.

Die Wirksamkeit wurde bei 143 Patientinnen ausgewertet.

Die ORR betrug 45.5%.

Die mediane DOR war zum Stichtag noch nicht erreicht (mediane Nachbeobachtung, 27.6 Monate).

Die DOR reichte dabei von 1.18 bis 47.21 Monaten, wobei bei 90.8% der Studienteilnehmerinnen eine Ansprechdauer über ≥6 Monaten gezeigt wurde (n=59). 80.0% (n=52) der Patientinnen erreichten eine Ansprechdauer von mehr als 12 Monaten.

<b>dMMR/MSI-H EC</b>	<b>dMMR (N = 141)</b>	<b>dMMR/MSI-H (N = 143)</b>
Median follow-up, months		27.6
ORR, n, % (95% CI)	64, 45.4% (37.0-54.0)	65, 45.5% (37.1-54.0)
Best confirmed response, n (%)		
CR	22 (15.6)	23 (16.1)
PR	42 (29.8)	42 (29.4)
SD	21 (14.9)	21 (14.7)
PD	51 (36.2)	51 (35.7)
NE	5 (3.5)	6 (4.2)
DCR, n (%)	85 (60.3)	86 (60.1)
Median DOR (95% CI), months	NR (38.9-NR)	NR (38.9-NR)
Duration ≥12 months, n (%)	51 (79.7)	52 (80.0)
Duration ≥24 months, n (%)	28 (43.8)	29 (44.6)
Probability of maintaining response (95% CI)		
At 12 months	93.1 (82.7-97.4)	93.3 (83.0-97.4)
At 24 months	83.4 (70.3-91.0)	83.7 (70.8-91.2)

Zu den sekundären Endpunkten gehörten das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS).

In Kohorte A1 betrug das mediane PFS 6.0 Monate (95%-CI, 4.1-18.0), das mediane OS wurde noch nicht erreicht.

## Sicherheit / Verträglichkeit

Die ITT-/Safety-Population der Kohorte A1 umfasste sämtliche Patientinnen dieser Kohorte, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Insgesamt beinhaltete die ITT-/Safety-Population 150 Patientinnen mit dMMR- sowie 3 Patientinnen mit MSI-H-Status.

63 Patientinnen (41.2%) erhielten eine Therapie mit Dostarlimab über mehr als 54 Wochen. 37 Patientinnen (24.2%) erhielten eine Therapie über mehr als 102 Wochen. Die mediane Therapiedauer belief sich auf 34 Wochen. Die maximale in dieser Population festgestellte Therapiedauer lag bei 220 Wochen.

Als häufige behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden Nebenwirkungen dokumentiert, die bei mindestens 15% der Probandinnen festgestellt wurden. Die fünf häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen der Studie dokumentiert wurden, waren Anämie (33.3%), Übelkeit (32.7%), Diarrhö (29.4%), Müdigkeit (26.8%) und Schwächegefühl (23.5%).

Mit Ausnahme von Anämien waren die häufigen behandlungsbedingten Ereignisse bei den meisten Studienteilnehmerinnen insgesamt mild oder moderat. Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 51 Fälle von Anämien dokumentiert (33.3%), wobei Anämien des Grades  $\geq 3$  bei 26 der Studienteilnehmerinnen (17.0%) berichtet wurden. Die weiteren Nebenwirkungen des Grades  $\geq 3$  traten jeweils bei weniger als 5% der Studienteilnehmerinnen auf.

System-Organ-Klasse Preferred Term (n (%))	dMMR/MSI-H EC (N=153)
<b>Gastrointestinale Störungen</b>	<b>111 (72.5)</b>
Übelkeit	50 (32.7)
Diarrhö	45 (29.4)
Erbrechen	34 (22.2)
Konstipation	35 (22.9)
Abdominalschmerzen	27 (17.6)
<b>Generelle Störungen</b>	<b>104 (68.0)</b>
Müdigkeit	41 (26.8)
Asthenie	36 (23.5)
<b>Muskuloskeletale- und Bindegewebsstörungen</b>	<b>81 (52.9)</b>
Arthralgie	33 (21.6)
<b>Infektionen</b>	<b>81 (52.9)</b>
Harnwegsinfekte	30 (19.6)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>64 (41.8)</b>
Verminderter Appetit	23 (15.0)
<b>Störungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums</b>	<b>59 (38.6)</b>
Husten	24 (15.7)
Atemnot	17 (11.1)
<b>Störungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>67 (43.8)</b>
Juckreiz	29 (19.0)
Ausschlag	24 (15.7)
<b>Störungen des Blut- und Lymphatischen Systems</b>	<b>59 (38.6)</b>
Anämie	51 (33.3)

Bei insgesamt 152 (99.3%) aller Studienteilnehmerinnen wurden unerwünschte Nebenwirkungen im Rahmen der Behandlung festgestellt. Bei insgesamt 108 Probandinnen (70.6%) konnten die unerwünschten Ereignisse direkt auf die Behandlung mit Dostarlimab zurückgeführt werden.

Die Rate von Nebenwirkungen des Schweregrades  $\geq 3$  betrug 56.9%. Weitere relevante Nebenwirkungen des Schweregrades  $\geq 3$  waren Abdominalschmerzen (4.6%), Hyponatriämie (4.6%) oder Harnwegsinfekte (3.9%). Die Rate von Nebenwirkungen des Schweregrades  $\geq 3$ , die direkt auf die Behandlung mit Dostarlimab zurückzuführen waren betrug 17.6%.

Unerwünschte Ereignisse nach Kategorie (n (%))	dMMR/MSI-H EC (N=153)
Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)	152 (99.3)
Jegliche UEs ≥ Grad 3	87 (56.9)
Jegliche behandlungsbedingte UE	108 (70.6)
Jegliche behandlungsbedingte UE ≥ Grad 3	27 (17.6)
Jegliche UE die zum Tod führten	6 (3.9)
Jegliche behandlungsbedingte UE die zum Tod führten	0
Jegliche schwerwiegende UE	58 (37.9)
Jegliche behandlungsbedingte schwerwiegende UE	18 (11.8)
Jegliche UE die zum Abbruch der Behandlung führten	24 (15.7)
Jegliche behandlungsbedingte UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	13 (8.5)
Jegliche UE die zur Unterbrechung der Verabreichung (Infusion) führten	2 (1.3)
Jegliche UE, die zur Unterbrechung der Behandlung führten	42 (28.1)
Jegliche immunologische UE	59 (38.6)
Jegliche behandlungsbedingte immunologische UE	42 (27.5)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei insgesamt 58 Patientinnen (37.9%) auf. Bei insgesamt 18 Patientinnen (11.8%) waren sie direkt auf die Therapie mit Dostarlimab zurückzuführen.

Insgesamt wurden bei 59 Patientinnen (38.6%) immunvermittelte unerwünschte Ereignisse festgestellt. Die häufigsten immunvermittelten Nebenwirkungen waren Hypothyreose (9.2%), Arthralgie (6.5%) so-wie Juckreiz (4.6%), die in der Regel jedoch mild oder moderat verliefen. In jeweils einem Fall führten Juckreiz und Arthralgie zu einem Abbruch der Behandlung.

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades, die zum Abbruch der Behandlung führten, wurden bei 24 Patientinnen (15.7%) festgestellt. Bei insgesamt 13 Patientinnen (8.5%) konnten die Nebenwirkungen direkt auf die Therapie mit Dostarlimab zurückgeführt werden.

Während der Studie verstarben insgesamt 57 Patientinnen, hauptsächlich aufgrund einer Krankheitsprogression. 7 Todesfälle kamen dabei während der Behandlungsphase vor. Die verbleibenden Todesfälle wurden im Rahmen der Nachbeobachtung festgestellt. Der Tod von 6 Patientinnen wurde auf unerwünschte Ereignisse während der Therapie zurückgeführt. In keinem dieser Fälle waren die Ereignisse direkt auf die Therapie mit Dostarlimab zurückzuführen.

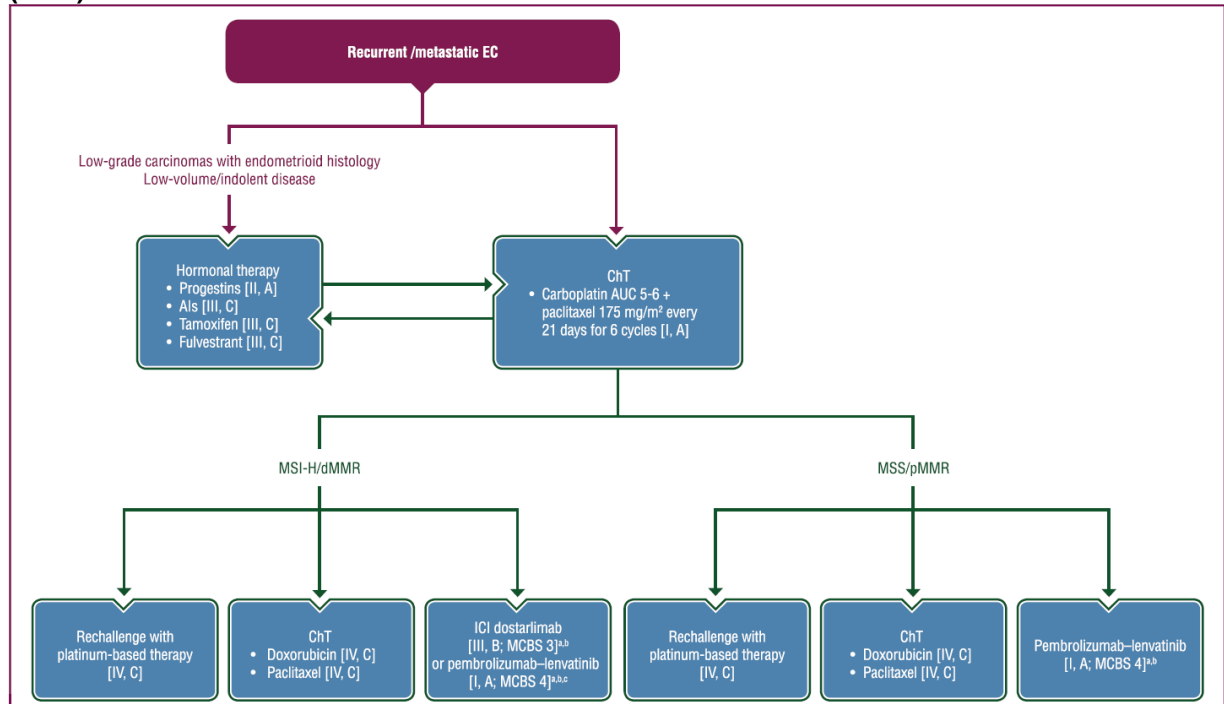
## Medizinische Leitlinien

### AWMF

#### S3-Leitlinie Endometriumkarzinom (2022)

*Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-instabilem/mismatch-repair-defizientem Tumorgewebe (MSI-H oder dMMR) kann nach einer Vorbehandlung durch eine platinbasierte Chemotherapie eine Immuntherapie mit Dostarlimab (4 Zyklen 500mg i.v. d1, q3w gefolgt von 1000mg i.v. d1, q6w) oder mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) durchgeführt werden.*

# Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up (2022)



## NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Uterine Neoplasms (2024)



National Comprehensive Cancer Network®

### NCCN Guidelines Version 1.2024 Endometrial Carcinoma

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

#### SYSTEMIC THERAPY FOR ENDOMETRIAL CARCINOMA

##### RECURRENT DISEASE<sup>h,1</sup>

First-Line Therapy for Recurrent Disease <sup>i</sup>	Second-Line or Subsequent Therapy
<p><b>Preferred</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/paclitaxel (category 1 for carcinosarcoma)<sup>k,7</sup></li> <li>• Carboplatin/paclitaxel/pembrolizumab (except for carcinosarcoma) (category 1)<sup>b,c,d,8</sup></li> <li>• Carboplatin/paclitaxel/dostarlimab-gxly (category 1)<sup>c,d,e,9</sup></li> <li>• Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab<sup>d,9</sup></li> <li>• Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab (for HER2-positive uterine serous carcinoma)<sup>d,10</sup></li> <li>• Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab<sup>d,9</sup> (for HER2-positive carcinosarcoma)<sup>f,10</sup></li> </ul> <p><b>Other Recommended Regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/docetaxel<sup>1</sup></li> <li>• Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab<sup>d,m,11,12</sup></li> </ul> <p><b>Useful in Certain Circumstances (Biomarker-directed therapy: after prior platinum-based therapy including neoadjuvant and adjuvant)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MMR-proficient (pMMR) tumors <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Lenvatinib/pembrolizumab (category 1)<sup>c,13</sup></li> </ul> </li> <li>• TMB-H tumors<sup>n</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pembrolizumab<sup>c,14</sup></li> </ul> </li> <li>• MSI-H/dMMR tumors<sup>o</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pembrolizumab<sup>c,15</sup></li> <li>▶ Dostarlimab-gxly<sup>c,16</sup></li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Other Recommended Regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin/doxorubicin<sup>17</sup></li> <li>• Cisplatin/doxorubicin/paclitaxel<sup>p,14</sup></li> <li>• Cisplatin</li> <li>• Carboplatin</li> <li>• Doxorubicin</li> <li>• Liposomal doxorubicin</li> <li>• Paclitaxel<sup>14</sup></li> <li>• Albumin-bound paclitaxel<sup>q</sup></li> <li>• Topotecan</li> <li>• Bevacizumab<sup>m,r,19</sup></li> <li>• Temsirolimus<sup>20</sup></li> <li>• Cabozantinib</li> <li>• Docetaxel (category 2B)</li> <li>• Ifosfamide (for carcinosarcoma)</li> <li>• Ifosfamide/paclitaxel (for carcinosarcoma)<sup>21</sup></li> <li>• Cisplatin/ifosfamide (for carcinosarcoma)</li> </ul> <p><b>Useful in Certain Circumstances (Biomarker-directed therapy)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pMMR tumors <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Lenvatinib/pembrolizumab (category 1)<sup>c,13</sup></li> </ul> </li> <li>• TMB-H tumors<sup>n,12</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pembrolizumab<sup>c</sup></li> </ul> </li> <li>• MSI-H/dMMR tumors<sup>o</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pembrolizumab<sup>c,15</sup></li> <li>▶ Dostarlimab-gxly<sup>c,16</sup></li> <li>▶ Avelumab<sup>c</sup></li> <li>▶ Nivolumab<sup>c,22</sup></li> </ul> </li> <li>• HER2-positive tumors (IHC 3+ or 2+) <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Fam-trastuzumab deruxetan<sup>23</sup></li> </ul> </li> <li>• <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Larotrectinib</li> <li>▶ Entrectinib</li> </ul> </li> </ul>

#### Footnotes on ENDO-D 2A of 4

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

#### References Continued

ENDO-D  
2 OF 4

Version 1.2024, 09/20/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

## Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Derzeit liegen keine Daten aus Head-to-Head-Studien vor, die einen direkten Vergleich von Dostarlimab mit konventionellen oder anderen immunonkologischen Therapien ermöglichen.

Die Wirksamkeit von KEYTRUDA wurde bei 233 Patienten mit MSI-H oder dMMR nicht-CRC soliden Tumoren in einer multizentrischen, nicht-randomisierten, offenen Phase-II-Studie (Keynote-158) untersucht, einschliesslich 114 Patienten mit Endometriumkarzinomen (n=49), Magenkarzinomen (n=24), Gallengangskarzinomen (n=22) oder Dünndarmkarzinom (n=19).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR) beurteilt durch BICR gemäss RECIST 1.1. Sie betrug 57% (95% KI: 42.2; 71.2) bei Patientinnen mit Endometriumkarzinomen (n=49).

Die Zulassungsinhaberin fasste die Ergebnisse mehrerer Studien zusammen, in denen die Wirksamkeit von Chemotherapeutika untersucht wurde, die häufig in der Zweitlinientherapie des Endometriumkarzinoms nach einer Platin-basierten Erstlinientherapie eingesetzt werden.

Substanz	n=	ORR	mOS	Quelle
Liposomales Doxorubicin	45	9.5%	8.2 Monate	(Muggia, 2002)
Oxaliplatin	52	13.5%	-	(Fracasso PM, 2006)
Docetaxel	26	7.7%	6.4 Monate	(Garcia AA, 2008)
Topotecan	28	9%	-	(Miller DS, 2002)
Bevacizumab	52	13.5%	10.5 Monate	(Aghajanian C, 2011)

Bezüglich des Ansprechens auf andere Therapien wird im Bewertungsbericht der EMA Folgendes angeführt:

*“Currently available systemic therapy options (mainly single agent chemotherapy) for recurrent or advanced EC in the second-line setting provide very limited overall clinical activity and invariably short-lived, with objective response rates (ORRs) of approximately 7% to 14% and median overall survival (OS) of 6 to 11 months.”*

Die derzeit laufende RUBY-Studie (NCT03981796) ist eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit von Dostarlimab in Kombination mit einer Chemotherapie (Carboplatin + Paclitaxel als Standard of Care) im Vergleich zu Chemotherapie allein bei Chemotherapie-naiven Patientinnen mit rezidiviertem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom untersucht.

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der Studie GARNET zeigten 45.5% aller behandelten Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem MSI-H-/dMMR-Endometriumkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie erhalten hatten, ein Therapieansprechen. Bei den meisten Patientinnen, die initial auf die Behandlung mit Dostarlimab ansprachen, zeigte sich ein anhaltendes Ansprechen. Die mediane Dauer des Ansprechens nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27.6 Monaten wurde noch nicht erreicht.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von JEMPERLI in der vorliegenden Indikation wurden in einer multizentrischen, offenen, Phase-I-Dosisfindungsstudie untersucht. Nach Art. 65a, KVV muss sich die Beurteilung der Wirksamkeit von Arzneimitteln auf klinisch kontrollierte Studien abstützen können. Es fehlen jedoch direktvergleichende Studiendaten in der beantragten Indikation. Aus diesen Gründen gelangt das BAG zu der Ansicht, dass auch bei einer Überführung in eine ordentliche Zulassung, weiterhin ein zusätzlicher Wirksamkeitsnachweis in Form eines leistungsorientierten Preismodells erforderlich bleiben soll und nur unter diesen Bedingungen das Kriterium der Wirksamkeit als befristet erfüllt erachtet werden kann.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

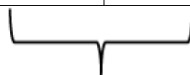
Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Es wird die Packung 1 Durchstechflasche, 500 mg angeboten.

Die empfohlene Dosis als Monotherapie beträgt 500 mg Dostarlimab als 30-minütige intravenöse Infusion alle 3 Wochen für 4 Dosen, gefolgt von 1000 mg alle 6 Wochen für alle nachfolgenden Zyklen.

	500 mg einmal alle 3 Wochen (1 Zyklus = 3 Wochen)				1000 mg einmal alle 6 Wochen bis zur Progression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität (1 Zyklus = 6 Wochen)			
Zyklus	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5	Zyklus 6	Zyklus 7	Behandlung
Woche	1	4	7	10	13	19	25	alle 6 Wochen fortsetzen



**3 Wochen zwischen Zyklus 4 und Zyklus 5**

Die Verabreichung von JEMPERLI sollte gemäss der empfohlenen Dosis und dem empfohlenen Schema bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden oder bis maximal zwei Jahre.

Für die Behandlung werden im ersten Jahr im zweiten Jahr jeweils 18 Packungen benötigt. Insgesamt maximal 36 Packungen, wenn die Behandlung über die 2 Jahre fortgesetzt wird. Da die Dosierung gewichtsunabhängig ist, ist kein Verwurf zu erwarten.

### Beurteilung durch Zulassungsbehörden

#### Swissmedic

*Das Gesuch vom 11.10.2023 um Überführung einer befristeten Zulassung in eine Zulassung ohne besondere Auflagen des Arzneimittels Jemperli, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung soll gutgeheissen werden.*

#### EMA

*Results from available literature suggest that single agent chemotherapy provides ORRs of approximately 7% to 14% and median overall survival (OS) of 6 to 11 months in 2nd line therapy. In this context, the observed magnitude of tumour responses following treatment with dostarlimab, which seem durable, is well above those previously observed with available treatment options in the EU. These preliminary results are considered promising and supportive of clinical benefit, as it is reasonable to expect that these will translate into a survival benefit.*

*The observed safety profile appears consistent with the one expected for its pharmacological class and no new signals have been identified.*

*Nevertheless, uncertainties on the actual clinical benefit remain due to the immaturity of data and lack of comparator. Furthermore, the safety database is small and limited in terms of long-term exposure. These uncertainties will be addressed by means of the specific obligations which will provide comprehensive efficacy and safety data.*

*In conclusion, it is considered that preliminary efficacy and safety data support a favourable benefit/risk balance for dostarlimab in the treatment of patients with advanced dMMR/MSI-H EC. Nevertheless, additional comprehensive evidence will be provided in order to establish firm conclusions on the actual benefits and risks of dostarlimab (see SOBs).*

#### FDA

*The FDA agrees that dostarlimab demonstrated an acceptable safety profile with manageable toxicities based on data from 104 patients with dMMR endometrial cancer and from a larger safety database of 444 patients with advanced solid tumors treated with dostarlimab monotherapy on Study 4010-01-001 (GARNET). An FDA safety overview, summarizing key adverse reaction categories in both the 104 dMMR endometrial cancer patients and the 444 patients from the safety database is shown in Table 33. Overall, the safety profile of dostarlimab in the dMMR cohort A1 from Study 4010-01-001 was consistent with the safety profile in the larger safety database for dostarlimab.*



## Beurteilung durch ausländische Institute

### **IQWiG (13.09.2021)**

#### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung von Dostarlimab bei erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR / MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist, liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dostarlimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **G-BA (02.12.2021)**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dostarlimab wie folgt bewertet:

Erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit dMMR/MSI-H bei denen es, während oder nach einem Platin-basierten Regime, zu einer Progression der Erkrankung kommt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### **NICE (16.03.2022)**

1.1 Dostarlimab is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency in adults who have had platinum-based chemotherapy. It is recommended only if the conditions in the managed access agreement are followed.

[...]

There is no standard treatment for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. People are usually offered further chemotherapy, which has limited effectiveness, so there is an unmet need for an effective treatment for this population.

Clinical trial evidence suggests that dostarlimab increases the time until the cancer gets worse and how long people live. However, this is uncertain because the trial is ongoing and dostarlimab has not been directly compared with other treatment options. Indirect comparisons of dostarlimab with other treatments are highly uncertain because of differences between the included studies.

Dostarlimab has the potential to be cost effective, but more long-term evidence is needed to address the clinical uncertainties. So, dostarlimab cannot be recommended for routine use in the NHS.

More data from the dostarlimab trial would help address uncertainties about its clinical effectiveness. Dostarlimab is therefore recommended for use in the Cancer Drugs Fund so that more data can be collected.

### **SMC (07.03.2022)**

**ADVICE:** following a full submission:

**dostarlimab (Jemperli®)** is accepted for use within NHSScotland on an interim basis subject to ongoing evaluation and future reassessment.

**Indication under review:** as monotherapy for the treatment of adult patients with mismatch repair deficient (dMMR)/microsatellite instability-high (MSI-H) recurrent or advanced endometrial cancer (EC) that has progressed on or following prior treatment with a platinum-containing regimen.

In a single-arm cohort of a phase I study in patients with dMMR/MSI-H recurrent or advanced endometrial cancer who had progressed following treatment with platinum doublet chemotherapy, dostarlimab was associated with an objective response rate (ORR) of 44%, median duration of response has not been reached.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/list price that is equivalent or lower.

### **NCPE (27.03.2023)**

*Following assessment of the Applicant's submission, the NCPE recommends that dostarlimab not be considered for reimbursement unless cost-effectiveness can be improved relative to existing treatments\*.*

### **HAS (20.12.2023)**

*Prenant en compte :*

- le caractère préliminaire des données d'efficacité disponibles reposant principalement sur les résultats d'une étude de phase I non comparative (GARNET) ne répondant pas aux exigences minimales de la Commission pour apporter la preuve formelle de l'intérêt clinique de JEMPERLI (dostarlimab),*
- l'absence de données comparatives directes ou indirectes robustes permettant d'évaluer l'apport de JEMPERLI (dostarlimab) dans le cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, dMMR/MSI-H, en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine vis-à-vis des alternatives disponibles notamment l'association lenvatinib/ pembrolizumab (AMM postérieure au début des inclusions de l'étude GARNET),*
- la toxicité marquée par une incidence des événements indésirables (EI) graves rapportée chez 37,9% et celle des EI de grades  $\geq 3$  rapportée chez 56,9% des patientes, après un recul supplémentaire (+11,3 mois de suivi médian).*

*la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, JEMPERLI (dostarlimab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.*

### **Service médical rendu (SMR)**

*Le service médical rendu de JEMPERLI (dostarlimab) est INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.*

### **Medizinischer Bedarf**

Endometriumkarzinome gehen in der Regel mit einer klaren Symptomatik einher und werden daher oft relativ früh entdeckt. Eine frühe Diagnose bietet im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen eine gute Prognose. Es wird jedoch geschätzt, dass bei etwa 15% der erfolgreich behandelten Patientinnen ein Rezidiv auftritt.

Bei fortgeschrittener Erkrankung (Stadium III oder IV) und bei einem Rezidiv ist die Prognose deutlich schlechter. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 17%.

Für Patientinnen, die nach einer platinhaltigen Chemotherapie einen Rückfall erlitten haben, gibt es keine Standardtherapie. Die Zulassungsinhaberin hat die Chemotherapien aufgelistet, die häufig in der Zweitlinientherapie des Endometriumkarzinoms nach einer platinhaltigen Erstlinientherapie eingesetzt werden und für die Studienergebnisse vorliegen.

Für einen Teil der Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Tumoren im metastasierten Stadium (Stadium IV) steht in der Schweiz KEYTRUDA, ein PD-1-Inhibitor, zur Verfügung. Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Tumoren in weniger fortgeschrittenen (nicht metastasierten) Stadien kommen für eine solche Behandlung jedoch nicht in Frage.

Mit JEMPERLI steht nun ein PD-1-Inhibitor zur Verfügung, der bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom nach einer anfänglichen platinbasierten Chemotherapie unabhängig vom Krankheitsstadium eingesetzt werden kann.

Darüber hinaus gab es vor den Daten der GARNET-Studie nur sehr wenig Evidenz für den Einsatz von PD-1-Inhibitoren beim Endometriumkarzinom, da die Zulassungsstudie KEYTRUDA eine Tumordiagnosestudie mit nur 49 Patientinnen mit Endometriumkarzinom war.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Obwohl keine Vergleichsstudien mit anderen Wirkstoffen vorliegen, deuten die derzeit verfügbaren Wirksamkeitsdaten darauf hin, dass JEMPERLI eine Behandlungsalternative mit höherer Wirksamkeit als die bisherigen Chemotherapien ist, die bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinom

nach einer anfänglichen platinbasierten Chemotherapie eingesetzt werden. JEMPERLI ist eine Alternative zu KEYTRUDA bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H-Tumorstatus im metastasierten Stadium (Stadium IV).

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für JEMPERLI 1 Durchstechflasche, 500 mg:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	Kosten 2 Jahre
KEYTRUDA (Pembrolizumab)	2 Durchstechflaschen, 100 mg	Fr. 4'407.68	200 mg 3qw	Fr. 154'268.80
			TQV-Niveau	Fr. 154'268.80
			TQV-Preis (FAP)	Fr. 4'285.24

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 14. August 2024, Preisen aus 6 Referenzländern (A, D, DK, FI, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1287/DKK und Fr. 0.0834/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
1 Durchstechflasche, 500 mg	Fr. 5'572.69

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Durchstechflasche, 500 mg	Fr. 4928.97	Fr. 5364.90

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitation bis 31.10.2026

*„Die Vergütung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Die maximale Anzahl an erstattbaren Packungen beträgt 36.*

*Vergütet wird nur die Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem, Endometriumkarzinom (EC) mit fehlerhafter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einem platinhaltigen Behandlungsschema progredient war.*

*JEMPERLI wird nicht vergütet bei Patientinnen, die bereits eine Therapie mit Pembrolizumab oder Dostarlimab in der gleichen Indikation erhalten haben.*

*Die ZulassungsinhaberIn GlaxoSmithKline AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin, Fr. 537.26 für jede bezogene Packung zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.*

*Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21373.01“,*

- mit folgenden Auflagen:
  - Die GlaxoSmithKline AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung (21373) JEMPERLI Fr. 537.26 (10.9%) des FAP zurück.
  - Im Rahmen der Einzelfallvergütung (Art. 71 a ff. KVV) der Indikation als Kombinationstherapie gilt der SL-Preis von JEMPERLI als Basis für die Preisabschläge und nicht der wirtschaftliche Preis.
  - Das BAG gibt Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71 a-d KVV)

den festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung (21373) JEMPERLI bekannt. Diese Informationen sind auch von der Zulassungsinhaberin auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. SmartMIP etc.) publiziert werden.

- Die GlaxoSmithKline AG ist verpflichtet, dem BAG jährlich per Stichdatum 31. Dezember bis Ende März des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung die Anzahl und Höhe der getätigten Rückerstattung pro Krankenversicherer und Indikation zusammen mit den Umsatzzahlen, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle, zu melden.
- Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch (NA) ein. Im Rahmen dieses NA werden die Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut geprüft. Ohne Einreichung dieses Neuaufnahmegesuchs wird (21373) JEMPERLI nicht mehr in der SL aufgeführt werden.

**5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Oktober 2026.**