

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cemiplimab (LIBTAYO®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

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	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	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: In der Behandlung des fortgeschrittenen cSCC außerhalb der Zulassung (Off-label) eingesetzte Arzneimittel.....	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: PD-1 / PD-L1-Signalweg in der Tumor-Mikroumgebung	7
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	Akute lymphatische Leukämie (acute lymphoblastic leukemia)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD28	Cluster of Differentiation 28
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (classical Hodgkin lymphoma)
cSCC	Kutanes Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma)
CTCAE	Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report)
HNSCC	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (head and neck squamous-cell carcinoma)
IgG4	Immunglobulin-G4
laSCC	Lokal fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom (locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma)
mcSCC	Metastasiertes kutanes Plattenepithelkarzinom (metastatic cutaneous squamous cell carcinoma)
MCC	Metastasiertes Merkelzellkarzinom (Merkel-cell carcinoma)
mCRC	Metastasiertes kolorektales Karzinom (metastatic colorectal cancer)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
PD-1	Programmierter Zelltod Protein 1 (programmed cell death protein-1)
PD-L1	PD-Ligand 1
PD-L2	PD-Ligand 2
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma)
SCC	Plattenepithelkarzinom (squamous-cell carcinoma)
T-Zellen	T-Lymphozyten

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:	Cemiplimab
Handelsname:	LIBTAYO®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen^a
a: Gemäß EPAR und Fachinformation von Cemiplimab. Das World Health Organization collaborating centre gibt auf seiner Internetseite den ATC-Code L01XC33 an (WHOCC 2019).	

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
14350100	EU/1/19/1376/001	350 mg	1 Durchstechflasche mit 7 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (350 mg Cemiplimab in 7 ml Lösung)

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 Cemiplimab

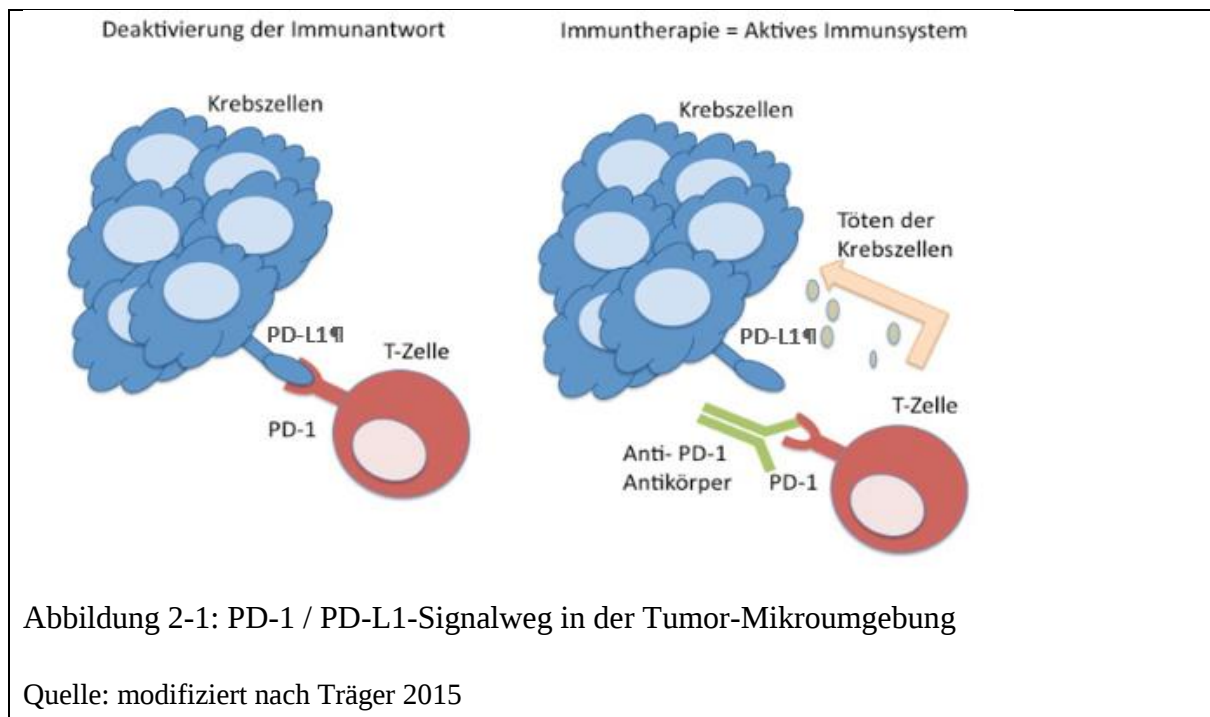
Cemiplimab gehört zur pharmakologischen Klasse der Immunonkologika. Es ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper vom Typ Immunglobulin-G4 (IgG4), der an den programmed cell death protein-1 (PD-1)-Rezeptor bindet, dessen Interaktion mit seinen Liganden 1 und 2 (PD-L1, PD-L2) auf der Oberfläche von Tumorzellen blockiert, und auf diese Weise der PD-1-vermittelten Hemmung der Immunantwort, einschließlich der antitumoralen Immunantwort, entgegenwirkt (Sanofi 2019).

PD-1 / PD-L1 Immun-Checkpoints

Die Aufrechterhaltung eines ausgewogenen, funktionalen Immunsystems hängt in entscheidender Weise vom Zusammenwirken costimulatorischer und coinhibitorischer Moleküle ab, die die Aktivität zytotoxischer T-Lymphozyten (T-Zellen) regulieren (Barett 2016; Pardoll 2012). Nach Aktivierung der T-Zellen sorgt eine inhibitorische Costimulation am sogenannten Immun-Checkpoint, einem Kontrollpunkt des Immunsystems, auf der Zellmembran für das Gleichgewicht zwischen Abwehrreaktionen und Autoimmunität (Barett 2016). Der PD-1-Rezeptor markiert einen solchen Checkpoint des Immunsystems. Er gehört zur Cluster of Differentiation 28 (CD28)-Immunglobulin-Superfamilie, wird auf der Membran aktivierter T-Zellen exprimiert und vermittelt die Immunsuppression (Bardhan 2016; Sankawa 2014; Topalian 2012).

Maligne Tumoren entgehen der Immunreaktion (Immunevasion) durch verschiedene Mechanismen, beispielsweise durch Herabregulierung der zellvermittelten Immunität (Toleranzinduktion), Veränderung ihrer Mikroumgebung oder durch Bindung an den PD-1-Rezeptor der aktivierten T-Zelle (Bardhan 2016; Garcia-Pedrero 2017; Sankawa 2014; Sharma 2015). PD-1 entfaltet seine Wirkung in erster Linie im peripheren Gewebe (Pardoll 2012). Dort reguliert er die T-Zellaktivierung durch Interaktionen mit seinen immunsuppressiven Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Tumor- oder auch den umgebenden Stromazellen gebildet werden (Cogdill 2017; Topalian 2012). Nach Bindung an die Liganden inaktiviert PD-1 die T-Zellfunktion durch Unterdrückung der nachgeschalteten Signalwege

der T-Zellen und costimulatorischen Moleküle (Bardhan 2016; Hui 2017). Darüber hinaus inhibiert der PD-1 / PD-L1 / PD-L2-Komplex die T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Die Expression der PD-1-Liganden in malignen Tumoren markiert somit einen fundamentalen Mechanismus der Umgehung von antitumoralen Immunantworten (Abbildung 2-1) (Carbognin 2015; Zou 2008).



Immun-Checkpoint-Inhibition

Immunonkologische Wirkstoffe, z. B. die sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren, sind spezifische Antikörper, welche die Bindung des PD-1-Rezeptors mit seinen Liganden verhindern (Abbildung 2-1) und auf diese Weise das körpereigene Immunsystem stimulieren, Krebszellen zu erkennen und zu eliminieren (Davies 2014; Sankawa 2014; Sharma 2015). Insbesondere Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung können von der Immuntherapie profitieren (Ghirelli 2013; Grimm 2017).

Es existieren wenige systemische Therapiekonzepte für ein fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC). Die meisten Informationen resultieren aus Beobachtungsstudien oder kleinen Kohorten. Die europäische konsensbasierte interdisziplinäre Leitlinie bestätigt die geringe Evidenz systemischer Behandlung des fortgeschrittenen cSCC (Stratigos 2015). Die Blockade des PD-1 / PD-L1-Signalwegs mit Hilfe von spezifischen Antikörpern gegen PD-1 oder PD-L1 dürfte somit auch bei fortgeschrittenem cSCC eine geeignete Therapieoption mit einer verbesserten immunvermittelten Tumorkontrolle bedeuten (Balar 2017; Bersanelli 2017).

Der Wirkmechanismus der Immun-Checkpoint-Inhibitoren birgt möglicherweise das Risiko der Induktion immunvermittelter Nebenwirkungen, deren Ursache in einer übermäßig starken Reaktion des Immunsystems liegt. Autoimmunprozesse rufen Entzündungsreaktionen hervor, die alle Organsysteme betreffen können. Am häufigsten manifestieren sich diese immunvermittelten Nebenwirkungen im Bereich der Haut, des Gastrointestinaltrakts, des endokrinen Systems sowie in Leber, Lunge und Nieren (Bersanelli 2017; Davies 2014; Grimm 2017; Wang 2017).

Die neueren immunonkologischen Wirkstoffe gegen PD-1 oder PD-L1 zeichnen sich insbesondere im Vergleich zu den Antikörpern gegen Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4) durch ein besseres Verträglichkeitsprofil aus (Davies 2014; Wang 2017). Schwere Nebenwirkungen mit Grad 3 oder 4 der Allgemeinen Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) sind beim Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren in Monotherapie eher selten und in den meisten Fällen reversibel (Davies 2014; Postow 2015; Sharma 2015; Wang 2017).

Wie eingangs beschrieben, ist Cemiplimab ein Checkpoint-Inhibitor des PD-1-Rezeptors und weist entsprechend ein günstiges Verträglichkeitsprofil aus.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Cemiplimab ist der erste Wirkstoff, welcher für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kutanem Plattenepithelkarzinom (mcSCC) oder lokal fortgeschrittenem kutanem Plattenepithelkarzinom (laSCC) zugelassen wurde (EMA 2019). Jedoch kommen nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Reihe unterschiedlicher systemischer Therapien mit lebensverlängerndem oder sogar kurativem Therapieansatz zur Anwendung, die keine Zulassung im Anwendungsgebiet haben. Die jeweils geeignetste Behandlungsoption wird dabei patientenindividuell durch den behandelnden Arzt festgelegt. Die in der klinischen Praxis angewendeten Arzneimittel beinhalten verschiedene Mono- und Polychemotherapien sowie Therapien mit Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)- und Immun-Checkpoint-Inhibitoren, zu denen bisher aber keine klare Empfehlung ausgesprochen werden konnte. Diese beinhalten die Wirkstoffe Cisplatin, Carboplatin, 5-Fluorouracil, Bleomycin, Methotrexat und Cetuximab (AWMF 2019; NCCN 2018; Stratigos 2015). Publierte Fallberichte schlagen zudem Therapieansätze mit den Wirkstoffen Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab, Panitumumab, Durvalumab, Avelumab und Atezolizumab vor (Blum 2018; Chang 2016; Chen 2018; Day 2017; Miller 2017; Ravulapati 2017; Ribero 2017; Robert 2019; Tran 2017). Aus diesem Grund werden nachfolgend die genannten Therapiemöglichkeiten aufgelistet (siehe Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: In der Behandlung des fortgeschrittenen cSCC außerhalb der Zulassung (Off-label) eingesetzte Arzneimittel

Arzneimittel	Anwendungsgebiet
Nivolumab (Opdivo®)	• Fortgeschrittenes Melanom • Adjuvante Behandlung des Melanoms • Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) • Nierenzellkarzinom (RCC) • Klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL) • Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (HNSCC) • Urothelkarzinom
Pembrolizumab (Keytruda®)	• Fortgeschrittenes Melanom • Adjuvante Behandlung des Melanoms • NSCLC • Metastasiertes nicht-plattenepitheliales NSCLC • Metastasiertes plattenepitheliales NSCLC • cHL • Fortgeschrittenes Urothelkarzinom • HNSCC
Ipilimumab (Yervoy®)	• Fortgeschrittenes Melanom • RCC
Panitumumab (Vectibix®)	• Metastasiertes kolorektales Karzinom (mCRC)
Durvalumab (Imfinzi®)	• NSCLC
Avelumab (Bavencio®)	• Metastasiertes Merkelzellkarzinom (MCC)
Atezolizumab (Tecentriq®)	• Fortgeschrittenes Urothelkarzinom • Metastasiertes nicht-plattenepitheliales NSCLC • Fortgeschrittenes NSCLC
Cetuximab (Erbix®)	• Metastasiertes Kolorektalkarzinom • HNSCC
Methotrexat (Methotrexat 15 Injektionslösung medac®)	• Maligne Trophoblasttumore • Mammakarzinom • Karzinome im Kopf-Hals-Bereich • Non-Hodgkin-Lymphom • Akute lymphatische Leukämie (ALL) • Osteosarkome
Bleomycin (BLEO-cell®)	• Plattenepithelkarzinomen (SCC) von Kopf und Hals, äußeren Genitalien und Zervix • Hodentumore • Hodgkin-Lymphom • Non-Hodgkin-Lymphom

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

5-Fluorouracil (Ribofluor®)	• Maligne Pleuraergüsse • Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes kolorektales Karzinom • Adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms Stadium III • Adjuvante Chemotherapie des Rektumkarzinoms Stadium II und III • Fortgeschrittenes Magenkarzinom • Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom • Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom • Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom • Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms • HNSCC
Cisplatin (Cisplatin HAEMATO®)	• Fortgeschrittenes oder metastasiertes Hodenkarzinom • Fortgeschrittenes oder metastasiertes Ovarialkarzinom • Fortgeschrittenes oder metastasiertes Harnblasenkarzinom • Fortgeschrittenes oder metastasiertes HNSCC • Fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom • Fortgeschrittenes oder metastasiertes kleinzelligen Bronchialkarzinom • Zervixkarzinom
Carboplatin (Carboplatin onkovis®)	• Epitheliale Ovarialkarzinome • Kleinzellige Bronchialkarzinome • HNSCC • Zervixkarzinom
Quelle: (Amgen 2018; Astra Zeneca 2018; Bristol-Myers Squibb 2019a, 2019b; HAEMATO PHARM AG 2012; medac 2018; Merck 2018a, 2018b; MSD 2019; Onkovis 2016; ribosepharm 2017; Roche 2019; STADAPHARM 2017)	

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 2-4: 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
LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	nein	28.06.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von LIBTAYO[®] entnommen (Sanofi 2019).

Die Informationen zum Datum der Zulassungserteilung entstammen den Internetseiten der Europäischen Kommission (<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/>) und der europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

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 2-5 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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.

Nicht zutreffend.

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 Herstellerinformationen zum Arzneimittel (Juni 2019) basieren auf der deutschen Fachinformation von LIBTAYO® (Sanofi 2019).

Zu Abschnitt 2.1.2 – Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels – erfolgte eine orientierende Literaturrecherche im Internet unter Verwendung relevanter Schlagwörter in der MEDLINE-Datenbank mittels PubMed und über Suchmaschinen, z.B. Google.

Weitere Informationen zu dem zu bewertenden Arzneimittel wurden dem Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report, EPAR) der EMA, Stand 26.04.2019, entnommen (EMA 2019).

2.4 Referenzliste für Modul 2

1. Amgen 2018. *Fachinformation Vectibix®: Stand Januar 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 22.05.2019.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2019. *S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut: Langversion 1.0 - Juni 2019*. AWMF-Register Nr. 032/022OL. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Aktinische_Keratosen_und_PEK/LL_Aktinische_Keratosen_und_PEK_Langversion_1.0.pdf, abgerufen am: 08.07.2019.

3. Astra Zeneca 2018. *Fachinformation Imfinzi®: Stand September 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
4. Balar A. V. und Weber J. S. 2017. *PD-1 and PD-L1 antibodies in cancer: current status and future directions*. Cancer immunology, immunotherapy : CII 66 (5), S. 551–564.
5. Bardhan K., Anagnostou T. und Boussiotis V. A. 2016. *The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation*. Frontiers in Immunology 7, S. 550.
6. Baretton G. 2016. *PD-L1 als neuer Biomarker*. Verfügbar unter: <https://www.roche.de/res/literatur/989/PD-L1-als-neuer-Biomarker-original-78adb28af462d6d6a37ad04042e37038.pdf>, abgerufen am: 16.05.2018.
7. Bersanelli M. und Buti S. 2017. *From targeting the tumor to targeting the immune system: Transversal challenges in oncology with the inhibition of the PD-1/PD-L1 axis*. World journal of clinical oncology 8 (1), S. 37–53.
8. Blum V., Muller B., Hofer S. et al. 2018. *Nivolumab for recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: three cases*. European journal of dermatology : EJD 28 (1), S. 78–81.
9. Bristol-Myers Squibb 2019a. *Fachinformation Opdivo®: Stand Februar 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
10. Bristol-Myers Squibb 2019b. *Fachinformation YERVOY®: Stand Februar 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
11. Carbognin L., Pilotto S., Milella M. et al. 2015. *Differential Activity of Nivolumab, Pembrolizumab and MPDL3280A according to the Tumor Expression of Programmed Death-Ligand-1 (PD-L1): Sensitivity Analysis of Trials in Melanoma, Lung and Genitourinary Cancers*. PloS one 10 (6), S. 1-16.
12. Chang A. S., Kim J., Luciano R. et al. 2016. *A case report of unresectable cutaneous squamous cell carcinoma responsive to pembrolizumab, a programmed cell death protein 1 inhibitor*. JAMA Dermatology 152 (1), S. 106–108.
13. Chen A., Ali N., Boasberg P. et al. 2018. *Clinical Remission of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Auricle with Cetuximab and Nivolumab*. Journal of clinical medicine 7 (1), S. 1–8.
14. Cogdill A. P., Andrews M. C. und Wargo J. A. 2017. *Hallmarks of response to immune checkpoint blockade*. British journal of cancer 117 (1), S. 1–7.
15. Davies M. 2014. *New modalities of cancer treatment for NSCLC: focus on immunotherapy*. Cancer management and research 6, S. 63–75.
16. Day F., Kumar M., Fenton L. et al. 2017. *Durable Response of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin to Ipilimumab Immunotherapy*. Journal of Immunotherapy 40 (1), S. 36–38.
17. European Medicines Agency (EMA) 2019. *Assessment Report for Libtayo / cemiplimab (EPAR): Procedure No. EMEA/H/C/004844/0000*. Verfügbar unter:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 08.07.2019.

18. Garcia-Pedrero J. M., Martinez-Cambor P., Diaz-Coto S. et al. 2017. *Tumor programmed cell death ligand 1 expression correlates with nodal metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck*. Journal of the American Academy of Dermatology 77 (3), S. 527–533.
19. Ghirelli C. und Hagemann T. 2013. *Targeting immunosuppression for cancer therapy*. The Journal of clinical investigation 123 (6), S. 2355–2357.
20. Grimm M.-O. 2017. *Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim Harnblasenkarzinom*. Verfügbar unter: <https://www.springermedizin.de/blasentumoren/harnblasenkarzinom/immun-checkpoint-inhibitoren-beim-harnblasenkarzinom/11986658>, abgerufen am: 17.05.2018.
21. HAEMATO PHARM AG 2012. *Fachinformation Cisplatin-HAEMATO®: Stand Juni 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
22. Hui E., Cheung J., Zhu J. et al. 2017. *T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition*. Science (New York, N.Y.) 355 (6332), S. 1428–1433.
23. medac 2018. *Fachinformation Methotrexat 15 Injektionslösung medac®: Stand Mai 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
24. Merck 2018a. *Fachinformation Bavencio®: Stand Oktober 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
25. Merck 2018b. *Fachinformation Erbitux®: Stand Oktober 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
26. Miller D. M., Faulkner-Jones B. E., Stone J. R. et al. 2017. *Complete pathologic response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma and allograft rejection after treatment with combination immune checkpoint blockade*. JAAD case reports 3 (5), S. 412–415.
27. MSD 2019. *Fachinformation KEYTRUDA®: Stand April 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Squamous Cell Skin Cancer - Version 2.2019*. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org>, abgerufen am: 07.06.2019.
29. Onkovis 2016. *Fachinformation Carboplatin onkovis®: Stand November 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
30. Pardoll D. M. 2012. *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*. Nature reviews. Cancer 12 (4), S. 252–264.
31. Postow M. A., Callahan M. K. und Wolchok J. D. 2015. *Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy*. JCO 33 (17), S. 1974–1982.
32. Ravulapati S., Leung C., Poddar N. et al. 2017. *Immunotherapy in Squamous Cell Skin Carcinoma: A Game Changer?* The American Journal of Medicine 130 (5), S. e207–e208.

33. Ribero S., Stucci L. S., Daniels G. A. et al. 2017. *Drug therapy of advanced cutaneous squamous cell carcinoma: is there any evidence?* Curr Opin Oncol 29 (2), S. 129–135.
34. ribosepharm 2017. *Fachinformation Ribofluor®: Stand Februar 2017*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
35. Robert C., Migden M. R., Peris K. et al. 2019. *Unlocking the Potential of Immuno-Oncology in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Role of Checkpoint Blockade*. European Medical Journey (EMJ) 7 (Suppl 1), S. 2–10.
36. Roche 2019. *Fachinformation Tecentriq®: Stand März 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
37. Sankawa Y. 2014. *Das Immunsystem - wie entsteht antitumorale Immunität?* Oncology Research and Treatment 37(suppl 4) (Suppl. 4), S. 2–5.
38. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2019. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) LIBTAYO®*. Data on file.
39. Sharma P. und Allison J. P. 2015. *Immune Checkpoint Targeting in Cancer Therapy: Toward Combination Strategies with Curative Potential*. Cell 161 (2), S. 205–214.
40. STADAPHARM 2017. *Fachinformation BLEO-cell®: Stand Juli 2017*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 23.05.2019.
41. Stratigos A., Garbe C., Lebbe C. et al. 2015. *Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline*. European Journal of Cancer 51 (14), S. 1–19.
42. Topalian S. L., Hodi F. S., Brahmer J. R. et al. 2012. *Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer*. The New England journal of medicine 366 (26), S. 2443–2454.
43. Träger U. 2015. *Immuntherapie - Hoffnung für unheilbar Krebskranke?* Verfügbar unter: <https://immunoblogists.wordpress.com/2015/02/11/nachrichten-analysiert-immuntherapie-hoffnung-fur-unheilbar-krebskranke/>, abgerufen am: 17.05.2018.
44. Tran D. C., Colevas A. D. und Chang A. L. S. 2017. *Follow-up on Programmed Cell Death 1 Inhibitor for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma*. JAMA Dermatology 153 (1), S. 92–94.
45. Wang P.-F., Chen Y., Song S.-Y. et al. 2017. *Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis*. Frontiers in pharmacology 8, S. 1–12.
46. World Health Organization collaborating centre (WHOCC) 2019. *New ATC*. Verfügbar unter: https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/, abgerufen am: 19.07.2019.
47. Zou W. und Chen L. 2008. *Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment*. Nature reviews. Immunology 8 (6), S. 467–477.