

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Nivolumab (OPDIVO®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

**Modul 2 I**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.03.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
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 .....	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	10
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	11

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper) ..... 7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	Anaplastische Lymphomkinase ( <i>Anaplastic Large Cell Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase</i> )
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation ( <i>Autologous Stem Cell Transplantation</i> )
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMS	Bristol-Myers Squibb
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom ( <i>Classical Hodgkin Lymphoma</i> )
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten Antigen 4
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor ( <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
IgG4	Immunglobulin G4
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ( <i>Non Small Cell Lung Cancer</i> )
OS	Gesamtüberleben ( <i>Overall Survival</i> )
PD-1	<i>Programmed Cell Death Protein-1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PD-L2	<i>Programmed Death-Ligand 2</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben ( <i>Progression-Free Survival</i> )
PZN	Pharmazentralnummer
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs ( <i>Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck</i> )
TCR	<i>T-Cell Receptor</i>

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Nivolumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>OPDIVO®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XC17</b>

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
11024601	EU/1/15/1014/001	10 mg/ml	4 ml
11024618	EU/1/15/1014/002	10 mg/ml	10 ml

### 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.*

Nivolumab ist ein monoklonaler Antikörper, der über eine Aktivierung des Immunsystems wirkt [1, 2].

Eine wesentliche Aufgabe des Immunsystems ist die Erkennung und Eliminierung von entarteten Zellen. Das Immunsystem umfasst ein interagierendes Netzwerk von unterschiedlichen Zellen, Geweben und Organen, die koordiniert zusammenarbeiten [3].

Bei der sogenannten zellulären Immunantwort spielen T-Zellen eine Hauptrolle, da sie physiologischerweise Tumorzellen anhand atypischer Oberflächenmoleküle, sogenannter Tumorantigene, als fremdartig erkennen. Eine Tumorantigenerkennung führt zu einer Aktivierung und Vermehrung (Proliferation) eines auf dieses Antigen spezialisierten T-Zell-Klons. Die aktivierten T-Zellen erkennen den Tumor, gegen den sie gerichtet sind, und sind idealerweise in der Lage diesen zu infiltrieren und die Tumorzellen zu zerstören [4].

Trotz der effektiven Mechanismen des Immunsystems zur Tumorkontrolle können Tumorzellen nicht selten über sogenannte Escape-Mechanismen diesem Verteidigungssystem entgehen [5, 6]. Teilweise reduzieren die Tumorzellen die Antigenpräsentation oder hemmen die Antwort der T-Zellen über inhibitorische Zytokine und verschiedene Checkpoint-Moleküle wie *Programmed Cell Death Protein-1* (PD-1) an den T-Zellen [7]. In der Folge erhalten die T-Zellen u. a. vom Tumor das Signal zur eigenen Inaktivierung statt zur Zerstörung der Krebszellen. Dadurch können die T-Zellen keine effektive Anti-Tumoraktivität mehr entwickeln und die Tumorzellen entkommen ihrer Erkennung und Elimination.

Aktuell setzt die Immunonkologie zur Überwindung dieser Escape-Mechanismen vor allem auf die Wiederherstellung und Erhaltung der T-Zell-basierten Immunantwort. Dabei ist zu beachten, dass die aktivierten T-Zellen einer strengen körpereigenen Regulation unterliegen, da eine unkontrollierte Aktivität und Vermehrung dazu führen könnte, dass sich das Immunsystem gegen gesunde Zellen des eigenen Körpers richtet [8].

Eine besondere Rolle in diesem Prozess spielt die Modulation der sogenannten Immun-Checkpoints, die physiologischerweise eine überschießende Immunreaktion und damit eine Schädigung des Organismus verhindern sollen [9]. Tumorzellen können bestimmte Immun-Checkpoints zusätzlich aktivieren oder deaktivieren und verstärken so die Hemmung der Immunantwort [10]. Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab greifen in diesen Signalweg ein, können die „Immunbremse“ lösen und auf diese Weise das Immunsystem reaktivieren.

Immunonkologische Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren stellen mittlerweile neben Chemotherapien und zielgerichteten Therapien einen zusätzlichen Therapieansatz dar und haben sich als weitere tragende Säule in der medikamentösen Behandlung einiger Tumorerkrankungen etabliert [11-15].

### Wirkmechanismus von Nivolumab

Wirkstoffe wie der seit 2015 zugelassene Checkpoint-Inhibitor Nivolumab beeinflussen über eine kompetitive Blockade an PD-1 die Immunantwort.

Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin G4 (IgG4)-Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) und *Programmed Death-Ligand 2* (PD-L2) blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist [2]. Der Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-Signalweg) ist schematisch in Abbildung 2-1 dargestellt.

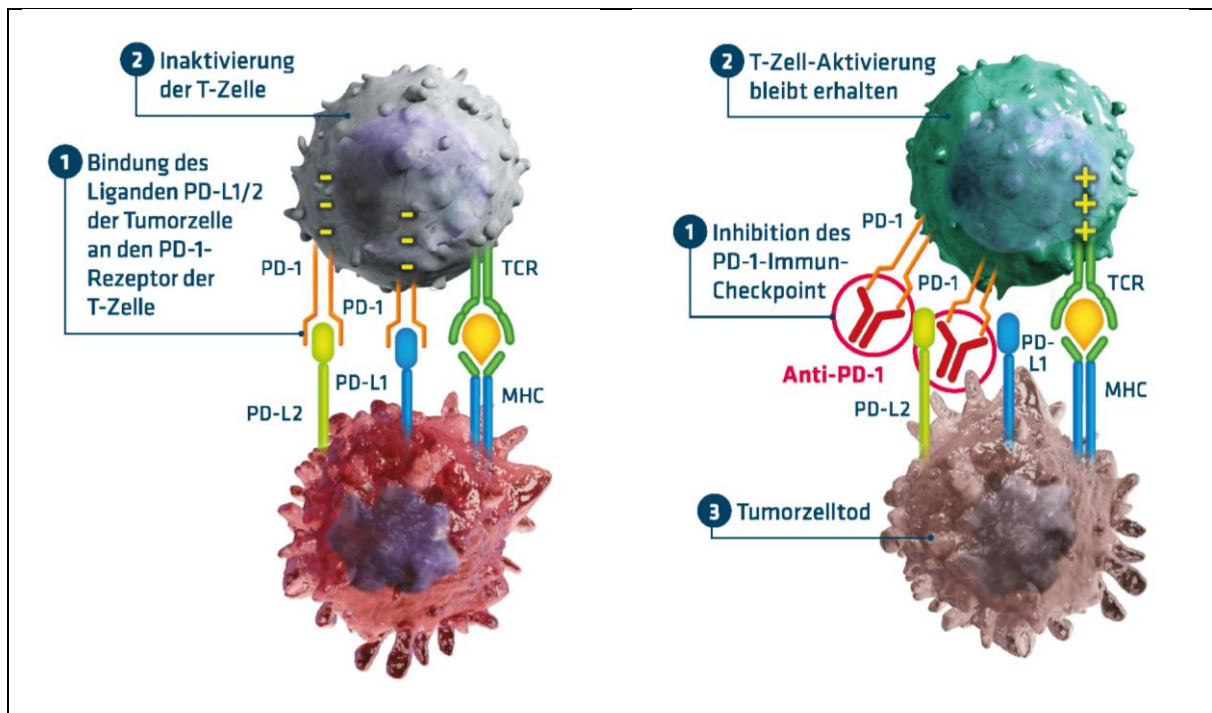


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper)

Quelle: Eigene Abbildung

Abbildung links: Durch die Bindung des PD-1-Rezeptors der T-Zelle an PD-L1 und PD-L2 auf der Tumorzelle wird die T-Zelle inaktiviert.

Abbildung rechts: Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der gegen den Immun-Checkpoint-Rezeptor gerichtet ist und mit der Bindung an PD-1 die Interaktion zwischen Tumorzelle und T-Zelle im Mikromilieu des Tumors verhindert. Die PD-1-vermittelte „Immunbremse“ kann gelöst und die antitumorale Immunantwort reaktiviert werden.

PD-1: *Programmed Cell Death Protein 1*; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*; PD-L2: *Programmed Death-Ligand 2*; MHC: *Major Histocompatibility Complex*; TCR: *T-Cell Receptor*

Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab ermöglichen somit eine Reaktivierung der effektiven T-Zell-Antwort gegen den Tumor und verhindern die Inaktivierung der anti-tumoralen Antwort [16].



## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
OPDIVO ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1) <sup>b</sup>	nein	30.07.2018	I
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut des Abschnittes 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von OPDIVO<sup>®</sup> mit Stand November 2020 (2) zu entnehmen.</p>			

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

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation von OPDIVO<sup>®</sup> mit Stand November 2020 (2) [2].

### 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	19. Juni 2015
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission <sup>a</sup> : OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	20. Juli 2015  28. Oktober 2015
OPDIVO ist als Monotherapie <sup>b</sup> zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. <sup>c</sup>	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) <sup>e</sup> gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). <sup>d</sup>	11. Mai 2016
OPDIVO ist als Monotherapie <sup>b</sup> zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.	21. November 2016
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer Platin-basierter Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). <sup>f</sup>	28. April 2017
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.	02. Juni 2017
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	30. Juli 2018
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	11. Januar 2019
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.	05. November 2020

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.	20. November 2020
<p>a: Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet.</p> <p>b: Im Rahmen der Zulassung für das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN) wurde „als Monotherapie“ in den ursprünglichen Indikationstext eingefügt.</p> <p>c: Durch Zulassung der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie entfällt die Spezifikation der Histologie.</p> <p>d: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf die in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs der Abschnitte nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von OPDIVO® mit Stand November 2020 (2) zu entnehmen.</p> <p>e: Durch Beurteilung des finalen Studienreports mit Entscheidung vom 19.10.2017 ‚Gesamtüberleben‘ hinzugefügt.</p> <p>f: Der Wortlaut des Abschnittes 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von OPDIVO® mit Stand November 2020 (2) zu entnehmen.</p>	

*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 Informationen sind der deutschen Fachinformation von OPDIVO® mit Stand November 2020 (2) [2] und den Informationen zu OPDIVO® auf der Homepage der *European Medicines Agency* (EMA) [17] entnommen.

### 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 Informationen zum Wirkmechanismus und Zulassungsstatus von Nivolumab wurden der deutschen Fachinformation von OPDIVO® entnommen. Die Angaben zur Zulassungshistorie von Nivolumab wurden der Homepage der EMA entnommen ([www.em.europa.eu](http://www.em.europa.eu)). Ergänzende Informationen wurden verschiedenen Publikationen aus wissenschaftlichen Zeitschriften sowie Leitlinien entnommen. Die Artikel wurden mit Hilfe einer orientierenden Literaturrecherche in PubMed 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. Buchbinder EI, Desai A (2016): CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*; 39:98-106.
2. Bristol-Myers Squibb (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Finn OJ (2008): Cancer immunology. *N Engl J Med*; 358:2704-15.
4. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX (2013): Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol*; 14:1014-22.
5. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD (2004): The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*; 21:137-48.
6. Guevara-Patino JA, Turk MJ, Wolchok JD, Houghton AN (2003): Immunity to cancer through immune recognition of altered self: studies with melanoma. *Adv Cancer Res*; 90:157-77.
7. Frumento G, Piazza T, Di Carlo E, Ferrini S (2006): Targeting tumor-related immunosuppression for cancer immunotherapy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*; 6:233-7.
8. Gabriel EM, Lattime EC (2007): Anti-CTL-associated antigen 4: are regulatory T cells a target? *Clin Cancer Res*; 13:785-8.
9. Pardoll D, Drake C (2012): Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. *J Exp Med*; 209:201-9.
10. George S, Pili R, Carducci MA, Kim JJ (2011): Role of immunotherapy for renal cell cancer in 2011. *J Natl Compr Canc Netw*; 9:1011-8.
11. Leitlinienprogramm Onkologie der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) (2020): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.3. - Juli 2020, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024OL1\\_S3\\_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2020-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL1_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf).
12. Swetter S. M., Thompson J. A., Coit D. G., Albertini M. R., Barker C., Boland G., et al. (2020): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma. Version 2.2020. [Zugriff: 01.10.2020]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#melanoma](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#melanoma).
13. European Association of Urology (EAU) (2019): EAU Guidelines. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: <https://uroweb.org/individual-guidelines/oncology-guidelines/>.
14. Michielin O, van Akkooi CJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U, Guidelines Committee Esmo (2019): Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 30:1884-901.
15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO) (2019): Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). ICD10: C34.- Onkopedia Leitlinien. Stand: 01.10.2020 [Zugriff: 03.03.2021]. URL:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@ @guideline/html/index.html>.
16. Topalian SL, Hodi FS, Brahme JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. (2012): Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*; 366:2443-54.
  17. European Medicines Agency (EMA) (2015): OPDIVO: Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf).