

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Nivolumab (OPDIVO®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

**Modul 2 M**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.04.2021

# 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 .....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**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 .....	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

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

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
CTLA-4	zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
IgG4	Immunglobulin-G4
MET	<i>Mesenchymal-Epithelial Transition</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</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>
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Nierenzellkarzinom ( <i>Renal Cell Carcinoma</i> )
TCR	<i>T-Cell Receptor</i>
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</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>	Nivolumab
<b>Handelsname:</b>	OPDIVO®
<b>ATC-Code:</b>	L01XC17

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) und das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen 4 (CTLA-4) 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 daher die Modulation der sogenannten Immun-Checkpoints, die physiologischerweise eine überschießende Immunreaktion und damit eine Schädigung des Organismus verhindern sollen [8]. Tumorzellen können bestimmte Immun-Checkpoints zusätzlich aktivieren oder deaktivieren und verstärken so die Hemmung der Immunantwort [9]. 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 [10-15].

### 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 PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*) und PD-L2 (*Programmed Death-Ligand 2*) blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist [1]. Der Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-Signalweg) ist schematisch in Abbildung 2-1 dargestellt.

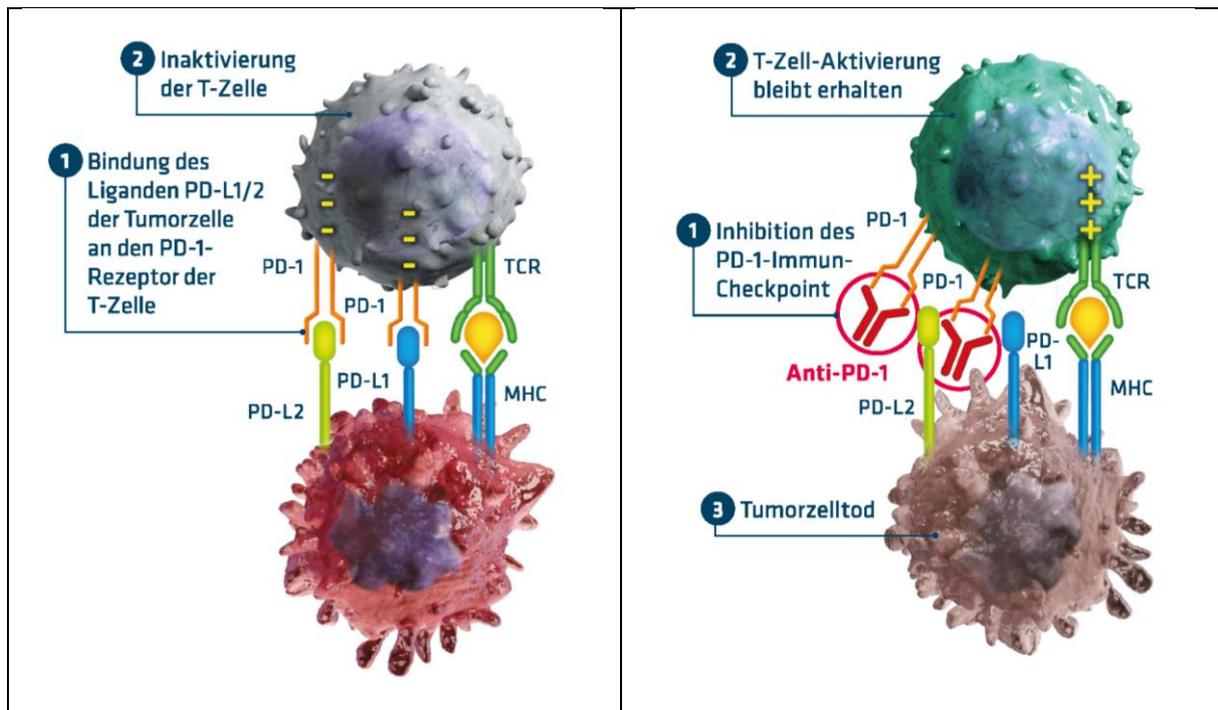


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper)

Quelle: Eigene Abbildung

Abbildung links: Durch die Bindung des PD-1-Rezeptors der T-Zelle mit 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 anti-tumorale 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].

**Synergistische Wirkmechanismen der Kombination aus Nivolumab mit Cabozantinib**

Die Reaktivierung der T-Zell-Antwort durch Immun-Checkpoint-Inhibitoren scheint insbesondere dann erfolgreich zu sein, wenn ursprünglich eine anti-tumorale Immunantwort vorlag, d. h. bei Patienten mit inflammatorischem Tumorphänotyp [17-19]. Eine Förderung des inflammatorischen Milieus kann somit zu einer Verbesserung der Wirksamkeit von Nivolumab und Steigerung des Ansprechens bei Patienten mit einem schwach ausgeprägten inflammatorischen Tumorphänotyp führen [18, 20].

Cabozantinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der mehrere Rezeptortyrosinkinasen hemmt, die u. a. am Tumorwachstum, der Angiogenese und der Entstehung von Metastasen beteiligt sind. Das Wirkungsspektrum umfasst dabei u. a. die VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*)-Rezeptoren, MET (*Mesenchymal-Epithelial Transition*)- und TAM-Rezeptortyrosinkinasen (bspw. AXL) und führt zur Hemmung des Tumorwachstums, zur Tumorregression und/oder Hemmung der Metastasenbildung [21]. Diese Rezeptortyrosinkinasen sind zudem an der Entstehung eines immunsuppressiven Mikromilieus beteiligt, sodass Cabozantinib durch deren Hemmung immunmodulatorisch wirken und zur Förderung eines inflammatorischen Tumorphänotyps beitragen kann [20, 22, 23]. Durch die Inhibierung der VEGF-Rezeptoren kann weiterhin die T-Zell-Infiltration verstärkt werden [20].

Aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen ermöglicht die Kombination von Nivolumab mit Cabozantinib eine verstärkte anti-tumorale Wirkung. Cabozantinib wirkt einerseits auf die tumorversorgenden Blutgefäße und den Tumor selbst und hat andererseits immunmodulatorische Effekte, wie die verstärkte Infiltration und Aktivierung von Effektor-T-Zellen und Hemmung von suppressiven Immunzellen. Nivolumab ist besonders wirksam bei Patienten mit inflammatorischem Tumorphänotyp und verhindert eine Inhibierung der anti-tumoralen T-Zell-Aktivität. Die Wirkung von Nivolumab kann durch eine Cabozantinib-induzierte Förderung des inflammatorischen Phänotyps verstärkt werden, sodass auch bei Patienten, die einen schwach ausgeprägten inflammatorischen Tumorphänotyp aufweisen, eine effektive anti-tumorale Immunantwort induziert werden kann [20]. Bei der Kombination des PD-1-inhibierenden Antikörpers Nivolumab mit dem Multi-TKI Cabozantinib ist somit von einem synergistischen Effekt auf die Immunantwort und die körpereigene Krebsabwehr sowie der damit verbundenen Hemmung des Tumorwachstums und dessen Ausbreitung auszugehen [20].

## 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 in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.	nein	13.04.2021	M
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation OPDIVO® mit Stand vom April 2021 [1].

### 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.	20. Juli 2015
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.	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 in Kombination <sup>d</sup> 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>f</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 rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <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 Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	11. Januar 2019

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten 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 Text zur Kombination mit Ipilimumab wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur Monotherapie beim Melanom eingefügt.</p> <p>e: Der Abschnitt „und des Gesamtüberlebens (OS)“ wurde erst mit Entscheidung der Europäischen Kommission vom 19.10.2017 eingefügt.</p> <p>f: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnitts nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu OPDIVO® 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 entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation OPDIVO® mit Stand vom April 2021 [1]. Die Angaben zur Zulassungshistorie wurden der Homepage der European Medicines Agency (EMA) entnommen ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

### 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 Informationen zum Wirkmechanismus von Cabozantinib wurden der deutschen Fachinformation von CABOMETYX™ entnommen. Die Angaben zur Zulassungshistorie von Nivolumab wurden der Homepage der EMA entnommen ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). Ergänzende Informationen wurden verschiedenen Publikationen aus wissenschaftlichen Zeitschriften 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. Bristol-Myers Squibb (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2021 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Buchbinder EI, Desai A (2016): CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*; 39(1):98-106.
3. Finn OJ (2008): Cancer Immunology. *New England Journal of Medicine*; 358(25):2704-15.
4. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX (2013): Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nature immunology*; 14(10):1014-22.
5. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD (2004): The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting. *Immunity*; 21(2):137-48.
6. Guevara-Patiño JA, Turk MJ, Wolchok JD, Houghton AN (2003): Immunity to Cancer Through Immune Recognition of Altered Self: Studies with Melanoma. In: *Advances in Cancer Research*. Academic Press; 157-77.
7. Frumento G, Piazza T, Di Carlo E, Ferrini S (2006): Targeting tumor-related immunosuppression for cancer immunotherapy. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*; 6(3):233-7.
8. Pardoll D, Drake C (2012): Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. *Journal of Experimental Medicine*; 209(2):201-9.
9. George S, Pili R, Carducci MA, Kim JJ (2011): Role of Immunotherapy for Renal Cell Cancer in 2011. *9(9):1011-8*.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2019): Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) Leitlinie. [Zugriff: 24.06.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2020): Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) Leitlinie. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>.
12. Leitlinienprogramm Onkologie (2019): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Langversion 3.2 - Oktober 2019, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. [Zugriff: 24.06.2020]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom\\_Version\\_3/LL\\_Melanom\\_Langversion\\_3.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.2.pdf).
13. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa (2019): Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 30(12):1884-901.
14. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. (2019): Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 30(5):706-20.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. (2020): EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
16. Brahmer JR, Hammers H, Lipson EJ (2015): Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncology*; 11(9):1307-26.
17. Maleki Vareki S (2018): High and low mutational burden tumors versus immunologically hot and cold tumors and response to immune checkpoint inhibitors. *Journal for immunotherapy of cancer*; 6(1):157-.
18. Gajewski TF, Corrales L, Williams J, Horton B, Sivan A, Spranger S (2017): Cancer Immunotherapy Targets Based on Understanding the T Cell-Inflamed Versus Non-T Cell-Inflamed Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol*; 1036:19-31.
19. Trujillo JA, Sweis RF, Bao R, Luke JJ (2018): T Cell-Inflamed versus Non-T Cell-Inflamed Tumors: A Conceptual Framework for Cancer Immunotherapy Drug Development and Combination Therapy Selection. *Cancer Immunol Res*; 6(9):990-1000.
20. Bergerot P, Lamb P, Wang E, Pal SK (2019): Cabozantinib in Combination with Immunotherapy for Advanced Renal Cell Carcinoma and Urothelial Carcinoma: Rationale and Clinical Evidence. *Molecular Cancer Therapeutics*; 18(12):2185-93.
21. Ipsen Pharma (2016): Cabometyx™ 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Balan M, Mier y Teran E, Waaga-Gasser AM, Gasser M, Choueiri TK, Freeman G, et al. (2015): Novel roles of c-Met in the survival of renal cancer cells through the regulation of HO-1 and PD-L1 expression. *The Journal of biological chemistry*; 290(13):8110-20.
23. Aguilera TA, Giaccia AJ (2017): Molecular Pathways: Oncologic Pathways and Their Role in T-cell Exclusion and Immune Evasion-A New Role for the AXL Receptor Tyrosine Kinase. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*; 23(12):2928-33.