

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Cemiplimab (LIBTAYO®)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.07.2021

# 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 .....	9
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.....	6
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

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: PD-1 / PD-L1-Signalweg in der Tumor-Mikroumgebung, modifiziert nach (Träger 2015).....	7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCC	Basalzellkarzinom (basal cell carcinoma)
CD28	Cluster of Differentiation 28
CTCAE	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	European Public Assessment Report
HHI	Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (hedgehog pathway inhibitor)
IgG4	Immunglobulin-G4
laBCC	Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced basal cell carcinoma)
mBCC	Metastasiertes Basalzellkarzinom (metastatic basal cell carcinoma)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
PD-1	Programmed cell death protein-1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PD-L2	Programmed cell death ligand 2
PZN	Pharmazentralnummer
ROS1	C-Ros Oncogene 1
T-Zellen	T-Lymphozyten
UV	Ultraviolett

## 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>Cemiplimab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>LIBTAYO®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XC33</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
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 (LIBTAYO®) 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 der T-Lymphozyten (T-Zellen) bindet und dessen Interaktion mit seinen Liganden 1 und 2 (PD-L1, PD-L2) auf der Oberfläche von Tumorzellen blockiert. Auf diese Weise wirkt Cemiplimab der PD-1-vermittelten Hemmung der antitumoralen Immunantwort entgegen (Sanofi 2021).

#### *PD-1 / PD-L1 Immun-Checkpoint*

Die Aufrechterhaltung eines ausgewogenen, funktionalen Immunsystems hängt in entscheidender Weise vom Zusammenwirken costimulatorischer und coinhibitorischer Moleküle ab, die die Aktivität zytotoxischer T-Zellen regulieren (Pardoll 2012; Zander 2020). 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 (Zander 2020). 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; García-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-L1 in malignen Tumoren markiert somit einen fundamentalen Mechanismus der Umgehung von antitumoralen Immunantworten (Abbildung 2-1) (Carbognin 2015; Zou 2008).

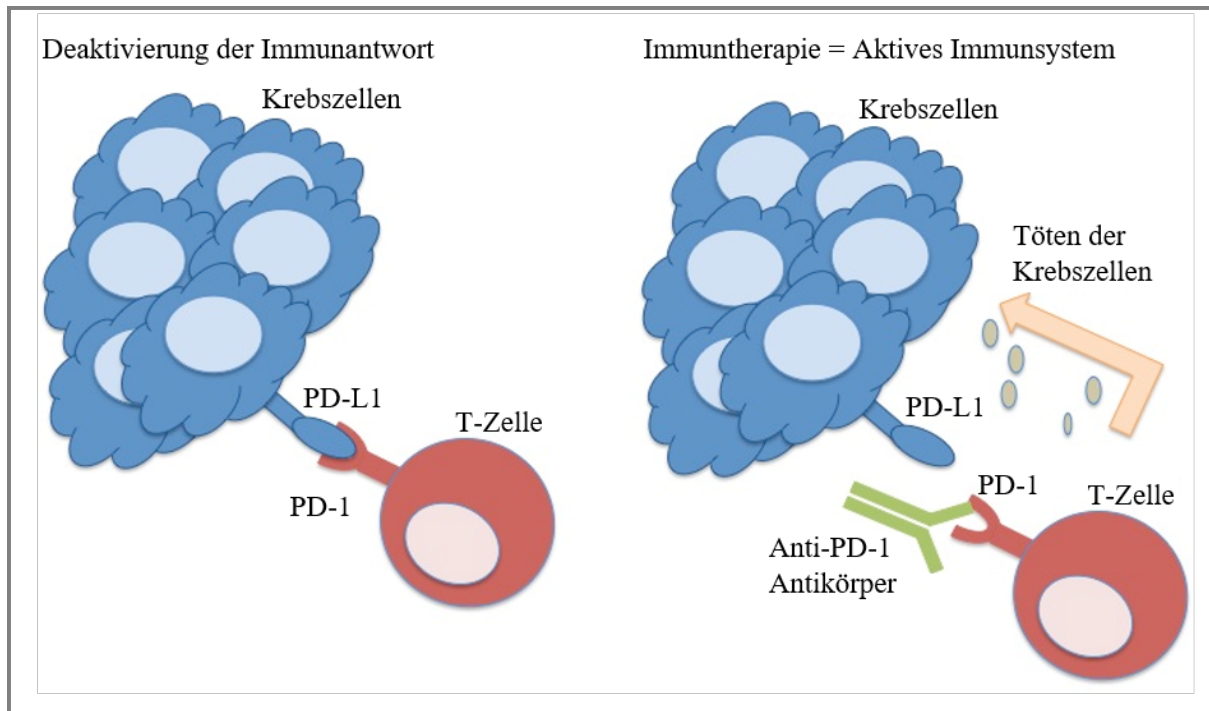


Abbildung 2-1: PD-1 / PD-L1-Signalweg in der Tumor-Mikroumgebung, modifiziert nach (Träger 2015)

### *Immun-Checkpoint-Inhibition*

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).

Auch wenn der Wirkmechanismus der Immun-Checkpoint-Inhibitoren das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen durch eine übermäßig starke Reaktion des Immunsystems birgt, sind schwere Nebenwirkungen mit Grad 3 oder 4 der Allgemeinen Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) beim Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren in Monotherapie eher selten und in den meisten Fällen reversibel (Davies 2014; Postow 2015; Sharma 2015; Spain 2016; Wang 2017).

Die 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). So sind PD-1 Immun-Checkpoint-Inhibitoren ein wirksamer und gut verträglicher Ansatz zur Stimulierung der



Immunantwort und insbesondere Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung können von der Immuntherapie profitieren (Ghirelli 2013; Grimm 2017; Postow 2015).

### *Der Einsatz von Immunonkologika beim Basalzellkarzinom*

Das Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*, BCC) entsteht aus den Basalzellen der Epidermis. Eine abnorme Aktivierung des Hedgehog-Signaltransduktionswegs spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung des BCC. Die beiden Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren (HHI) Sonidegib und Vismodegib waren bisher die einzigen zugelassenen zielgerichteten systemischen Therapien bei der fortgeschrittenen Erkrankung (Epstein 2008; Roche 2020; Sun Pharmaceuticals 2018; Tay 2019). Die Pathogenese des BCC steht allerdings auch – ähnlich wie beim Melanom – in engem Zusammenhang mit einer hohen UV-Belastung (Hall 2020; RKI 2019). So weist das BCC die höchste Tumormutationslast aller Krebsarten auf (Bonilla 2016; Jayaraman 2014). Diese hohe Mutationslast des Tumors trägt wahrscheinlich zu einer erhöhten Immunogenität durch vermehrte Expression von Antigenen bei und macht das BCC zu einem guten Ziel für Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren (Hall 2020; Samstein 2019). In den aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien wird im Rahmen von klinischen Studien bereits auf den vielversprechenden Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren hingewiesen (AWMF 2018; EDF 2019). Mit Cemiplimab wurde nun die erste Zulassung eines Immun-Checkpoint-Inhibitors für die Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms erteilt. Das Anwendungsgebiet von Cemiplimab umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC, oder *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (*hedgehog pathway inhibitor*, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben (Sanofi 2021).

## **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>
LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom ( <i>locally advanced basal cell carcinoma</i> , laBCC, oder <i>metastatic basal cell carcinoma</i> , mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor ( <i>hedgehog pathway inhibitor</i> , HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.	nein	21.06.2021	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von LIBTAYO<sup>®</sup> entnommen (Sanofi 2021).

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

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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.	28.06.2019
LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ( <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC), das PD-L1 (in $\geq 50\%$ der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder</li> <li>• Patienten mit metastasiertem NSCLC.</li> </ul>	21.06.2021

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-4 wurden der deutschen Fachinformation von LIBTAYO<sup>®</sup> entnommen (Sanofi 2021).

Die Informationen zum Datum der Zulassungserteilung entstammen den Internetseiten der Europäischen Kommission (<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/>) und der EMA (<https://www.ema.europa.eu/en>).

### 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 2021) basieren auf der deutschen Fachinformation von LIBTAYO<sup>®</sup> (Sanofi 2021).

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 European Public Assessment Report (EPAR) der EMA, Stand 20. Mai 2021, entnommen (EMA 2021).

## 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. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2018. *S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut (Aktualisierung 2017/18): AWMF-Registernummer 032-021*. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-0211\\_S2k\\_Basalzellkarzinom-der-Haut\\_2018-09\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0211_S2k_Basalzellkarzinom-der-Haut_2018-09_01.pdf), abgerufen am: 09.06.2021.
2. 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.
3. Bonilla X., Parmentier L., King B. et al. 2016. *Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma*. *Nature Genetics* 48 (4), S. 398–406.
4. 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. e0130142.
5. 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.
6. Davies M. 2014. *New modalities of cancer treatment for NSCLC: focus on immunotherapy*. *Cancer management and research* 6, S. 63–75.
7. Epstein E. H. 2008. *Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog*. *Nature reviews. Cancer* 8 (10), S. 743–754.
8. European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) und European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2019. *Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines*. *European journal of cancer* 118 (n.a.), S. 10–34.
9. European Medicines Agency (EMA) 2021. *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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf), abgerufen am: 21.06.2021.
10. García-Pedrero J. M., Martínez-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.
11. Ghirelli C. und Hagemann T. 2013. *Targeting immunosuppression for cancer therapy*. The Journal of clinical investigation 123 (6), S. 2355–2357.
  12. Grimm M.-O. 2017. *Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim Harnblasenkarzinom*. Uro-News 21 (1), S. 28–31.
  13. Hall E. T., Fernandez-Lopez E., Silk A. W. et al. 2020. *Immunologic Characteristics of Nonmelanoma Skin Cancers: Implications for Immunotherapy*. American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting 40 (40), S. 1–10.
  14. 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.
  15. Jayaraman S. S., Rayhan D. J., Hazany S. et al. 2014. *Mutational landscape of basal cell carcinomas by whole-exome sequencing*. The Journal of investigative dermatology 134 (1), S. 213–220.
  16. Pardoll D. M. 2012. *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*. Nature reviews. Cancer 12 (4), S. 252–264.
  17. Postow M. A., Callahan M. K. und Wolchok J. D. 2015. *Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy*. Journal of Clinical Oncology 33 (17), S. 1974–1982.
  18. Robert Koch-Institut (RKI) 2019. *Nicht-melanotischer Hautkrebs (heller Hautkrebs): ICD-10 C44*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Nicht-melanotischer-Hautkrebs/nicht-melanotischer-hautkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Nicht-melanotischer-Hautkrebs/nicht-melanotischer-hautkrebs_node.html), abgerufen am: 09.06.2021.
  19. Roche Pharma AG (Roche) 2020. *Fachinformation Erivedge®: Stand September 2020*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 11.06.2021.
  20. Samstein R. M., Lee C.-H., Shoushtari A. N. et al. 2019. *Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types*. Nature Genetics 51 (2), S. 202–206.
  21. Sankawa Y. 2014. *Das Immunsystem--wie entsteht antitumorale Immunität?* Oncology Research and Treatment 37 Suppl 4 (Suppl. 4), S. 2–5.
  22. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 12.07.2021.
  23. 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.
  24. Spain L., Diem S. und Larkin J. 2016. *Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors*. Cancer treatment reviews 44, S. 51–60.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25. Sun Pharmaceuticals Germany GmbH (Sun Pharmaceuticals) 2018. *Fachinformation Odomzo® 200 mg Hartkapseln: Stand Januar 2018*. Verfügbar unter: <https://media.gelbe-liste.de/documents/fachinformation-odomzo.pdf>, abgerufen am: 11.06.2021.
26. Tay E. Y.-X., Teoh Y.-L. und Yeo M. S.-W. 2019. *Hedgehog Pathway Inhibitors and Their Utility in Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review of Current Evidence*. *Dermatology and Therapy* 9 (1), S. 33–49.
27. 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.
28. 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: 19.05.2021.
29. 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. 730.
30. Zander H., Müller-Egert S., Zwiewka M. et al. 2020. *Checkpointinhibitoren in der Tumorthherapie*. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 63 (11), S. 1322–1330.
31. Zou W. und Chen L. 2008. *Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment*. *Nature reviews. Immunology* 8 (6), S. 467–477.