

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: 18.04.2023

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.....	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	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CD28	<i>Cluster of Differentiation 28</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4</i>
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
HHI	Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (<i>hedgehog pathway inhibitor</i>)
HPV	Humanes Papillomvirus
IgG4	Immunglobulin-G4
laBCC	Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (<i>locally advanced basal cell carcinoma</i>)
laCSCC	Lokal fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom (<i>locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma</i>)
mBCC	Metastasiertes Basalzellkarzinom (<i>metastatic basal cell carcinoma</i>)
mCSCC	Metastasiertes kutanes Plattenepithelkarzinom (<i>metastatic cutaneous squamous cell carcinoma</i>)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>)
PD-1	<i>Programmed cell death protein-1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death ligand 1</i>
PD-L2	<i>Programmed cell death ligand 2</i>
PZN	Pharmazentralnummer
ROS1	<i>C-Ros Oncogene 1</i>
T-Zellen	T-Lymphozyten

Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Femininum verwendet. Bei Verweis auf die Fachinformation wird das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

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 0 (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:	L01FF06

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 (AWMF 2022; Sanofi 2023).

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 Tumore 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-Zellen (Bardhan 2016; García-Pedrero 2017; Sankawa 2014; Sharma 2015). Der PD-1-Rezeptor 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 von PD-L1 in malignen Tumoren markiert somit einen fundamentalen Mechanismus der Umgehung von antitumoralen Immunantworten (Abbildung 2-1) (Carbognin 2015; Träger 2015; Zou 2008).

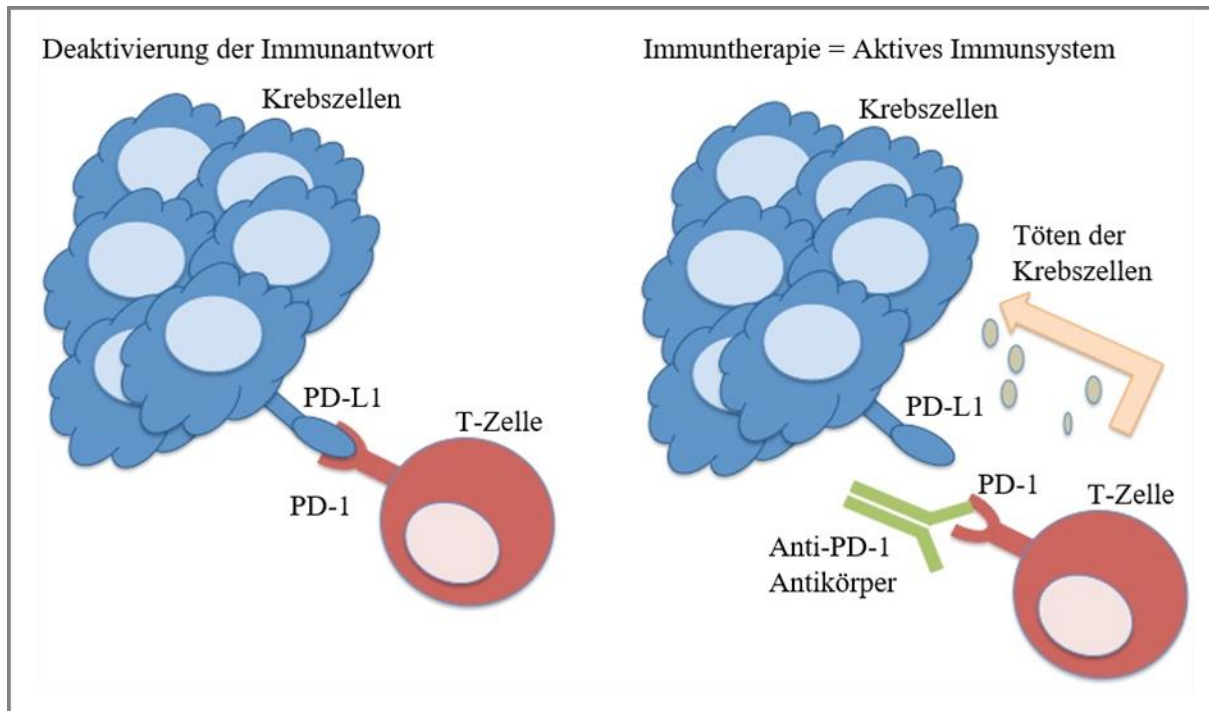


Abbildung 2-1: PD-1 / PD-L1-Signalweg in der Tumor-Mikroumgebung

Quelle: 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 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 Zervixkarzinom

Das Zervixkarzinom entsteht primär als Folge einer chronischen Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV) und weist in etwa 80 % der Fälle eine plattenepitheliale Histologie auf. Der Anteil an Adenokarzinomen beträgt etwa 20 %. Andere Entitäten, z. B. das adenosquamöse Zervixkarzinom als Mischform treten selten auf (AWMF 2022). Studien ergaben für nahezu 100 % der zervikalen Plattenepithelkarzinome und etwa 86 % der zervikalen Adenokarzinome eine HPV-Positivität (Holl 2015; Pirog 2017). Die Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms nach einer HPV-Infektion hängt sowohl von der negativen Regulation der Zellzykluskontrolle und der Akkumulation genetischer Schäden durch die exprimierten viralen Tumorantigene E6 und E7 als auch von der Immunevasion ab (Piersma 2011). Die Immunevasion wiederum wird durch immunsuppressive Mechanismen in der Mikroumgebung des Tumors verstärkt (Dyer 2019). Das Zervixkarzinom markiert somit ein geeignetes Ziel für Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren. Checkpoint-Inhibitoren führen über eine Blockade des Immuncheckpoints PD-1 / PD-L1 zu einer Aktivierung zytotoxischer Zellen und damit einer Steigerung ihrer antitumoralen Wirkung. Die Blockade von PD-1 / PD-L1 kann aufgrund einer verstärkten Expression von PD-L1 auf tumor-infiltrierenden Lymphozyten eine Therapieoption für das Zervixkarzinom darstellen (AWMF 2022).

Für die Zweitlinienbehandlung des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms stehen bislang verschiedene medikamentöse Mono- und Kombinationstherapien zur Verfügung, von denen bislang jedoch keine Therapie einen Vorteil beim Gesamtüberleben gegenüber Best Supportive Care gezeigt hat (AWMF 2022; Boussios 2016; McLachlan 2017). In der aktuellen S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) existiert daher keine Standardempfehlung für die Zweitlinienbehandlung des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms (AWMF 2022). Mit dem Checkpoint-Inhibitor Cemiplimab steht die erste zielgerichtete, spezifisch für die Behandlungssituation eines rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms und Krankheitsprogression während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie zugelassene Therapieoption zur Verfügung.

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 ^a
LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	nein	18.11.2022	D
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[®] entnommen (Sanofi 2023).

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.

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
LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom (<i>metastatic cutaneous squamous cell carcinoma</i> , mCSCC, oder <i>locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma</i> , laCSCC), 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 ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder • Patienten mit metastasiertem NSCLC. 	21.06.2021
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.	21.06.2021
LIBTAYO ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder • Patienten mit metastasiertem NSCLC. 	24.03.2023

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-4 wurden der deutschen Fachinformation von LIBTAYO® entnommen (Sanofi 2023).

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 (März 2023) basieren auf der deutschen Fachinformation von LIBTAYO® (Sanofi 2023).

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 13. Oktober 2022, entnommen (EMA 2022).

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 e.V. (AWMF) 2022. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom*. Langversion 2.2 - März 2022. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>, abgerufen am: 08.12.2022.
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. Boussios S., Seraj E., Zarkavelis G. et al. 2016. *Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: Where do we stand? A literature review*. *Critical reviews in oncology/hematology* 108, S. 164–174.
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. Dyer B. A., Zamarin D., Eskandar R. N. et al. 2019. *Role of Immunotherapy in the Management of Locally Advanced and Recurrent/Metastatic Cervical Cancer*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN 17 (1), S. 91–97.
8. European Medicines Agency (EMA) 2022. *Assessment Report Libtayo / cemiplimab (EPAR): Procedure No EMEA/H/C/004844/II/0026*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf, abgerufen am: 13.12.2022.
9. 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.
10. Ghirelli C. und Hagemann T. 2013. *Targeting immunosuppression for cancer therapy*. The Journal of clinical investigation 123 (6), S. 2355–2357.
11. Grimm M.-O. 2017. *Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim Harnblasenkarzinom*. Uro-News 21 (1), S. 28–31.
12. Holl K., Nowakowski A. M., Powell N. et al. 2015. *Human papillomavirus prevalence and type-distribution in cervical glandular neoplasias: Results from a European multinational epidemiological study*. International journal of cancer 137 (12), S. 2858–2868.
13. 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.
14. McLachlan J., Boussios S., Okines A. et al. 2017. *The Impact of Systemic Therapy Beyond First-line Treatment for Advanced Cervical Cancer*. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)) 29 (3), S. 153–160.
15. Pardoll D. M. 2012. *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*. Nature reviews. Cancer 12 (4), S. 252–264.
16. Piersma S. J. 2011. *Immunosuppressive tumor microenvironment in cervical cancer patients*. Cancer microenvironment : official journal of the International Cancer Microenvironment Society 4 (3), S. 361–375.
17. Pirog E. C. 2017. *Cervical Adenocarcinoma: Diagnosis of Human Papillomavirus-Positive and Human Papillomavirus-Negative Tumors*. Archives of pathology & laboratory medicine 141 (12), S. 1653–1667.

18. Postow M. A., Callahan M. K. und Wolchok J. D. 2015. *Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 33 (17), S. 1974–1982.
19. Sankawa Y. 2014. *Das Immunsystem - wie entsteht antitumorale Immunität?* Oncology Research and Treatment 37 Suppl 4 (Suppl. 4), S. 2–5.
20. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand: März 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 31.03.2023.
21. 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.
22. Spain L., Diem S. und Larkin J. 2016. *Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors*. Cancer treatment reviews 44, S. 51–60.
23. 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.
24. 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: 08.12.2022.
25. 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.
26. Zander H., Müller-Egert S., Zwiewka M. et al. 2020. *Checkpointinhibitoren in der Tumorthherapie*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 63, S. 1–9.
27. Zou W. und Chen L. 2008. *Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment*. Nature reviews. Immunology 8 (6), S. 467–477.