

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2L

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand:16.12.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiet, Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
2.2.1 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	19
2.4 Referenzliste für Modul 2	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Outcomes unter Standardtherapien des fortgeschrittenen ESCC	14
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper) 9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erste Therapielinie
2L	Zweite Therapielinie
5-FU	5-Fluorouracil
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (<i>Autologous Stem Cell Transplantation</i>)
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BSC	<i>Best-Supportive Care</i>
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (<i>classical Hodgkin Lymphoma</i>)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
cis	Cisplatin
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten Antigen 4 (<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 [Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4]</i>)
CYP	Cytochrom P450
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i>
EHR	Elektronisches Patientendatensystem (<i>Electronic Health Record</i>)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
ESCC	Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie (<i>Esophageal Squamous Cell Carcinoma</i>)
EU	Europäische Union
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IgG	Immunglobulin-G
ITT	<i>Intention-To-Treat</i>
MHC	Hauptgewebeverträglichkeitskomplex (<i>Major Histocompatibility Complex</i>)
mOS	medianes Gesamtüberleben (OS)
mPFS	medianes progressionsfreies Überleben (PFS)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
ORR	Gesamtansprechrage (<i>Overall Response Rate</i>)
PAH	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (<i>Polycyclic Aromatic Hydrocarbons</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>)
PK	Pharmakokinetik
Pts.	Patienten (<i>Patients</i>)
PPK	Populations-Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
q2w	Alle zwei Wochen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
SAG-O	<i>Scientific Advisory Group Oncology</i>
SCC	Plattenepithelkarzinom (<i>Squamous Cell Carcinoma</i>)
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (<i>Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck</i>)
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SOC	Standardtherapie (<i>Standard Of Care</i>)
TCGA	<i>The Cancer Genome Atlas</i>
TCR	T-Zell-Rezeptor (<i>T-Cell Receptor</i>)
w/o	ohne (<i>without</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

Wirkstoff:	Nivolumab
Handelsname:	OPDIVO®
ATC-Code:	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 physiologisch 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, *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*) an den T-Zellen [7]. In der Folge erhalten die T-Zellen 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 muss man wissen, 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 physiologisch 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 und Ipilimumab 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 [10-13].

Wirkmechanismus von Nivolumab

Wirkstoffe wie der bereits seit 2011 zugelassene CTLA-4-Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab oder der seit 2015 zugelassene PD-1-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab beeinflussen über eine kompetitive Blockade an CTLA-4 bzw. PD-1 die Immunantwort.

Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin-G4-(IgG4)-Antikörper, der an den PD1-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PDL1 (*Programmed Death-Ligand 1*) und PDL2 (*Programmed Death-Ligand 2*) blockiert. Der PD1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist [1].

Der PD-1-Rezeptor zählt wie CTLA-4 mit seinen Liganden zu den Checkpoints des Immunsystems [14, 15]. Der CTLA-4-Signalweg ist vor allem in einer frühen Phase der zellulären Immunantwort – dem „Priming“ – aktiv [14]. Der PD-1-Signalweg hingegen entfaltet seine Wirkung insbesondere in einer späteren Phase der Immunantwort direkt am Tumor [15].

Der Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-Signalweg) ist schematisch in Abbildung 2-1 dargestellt.

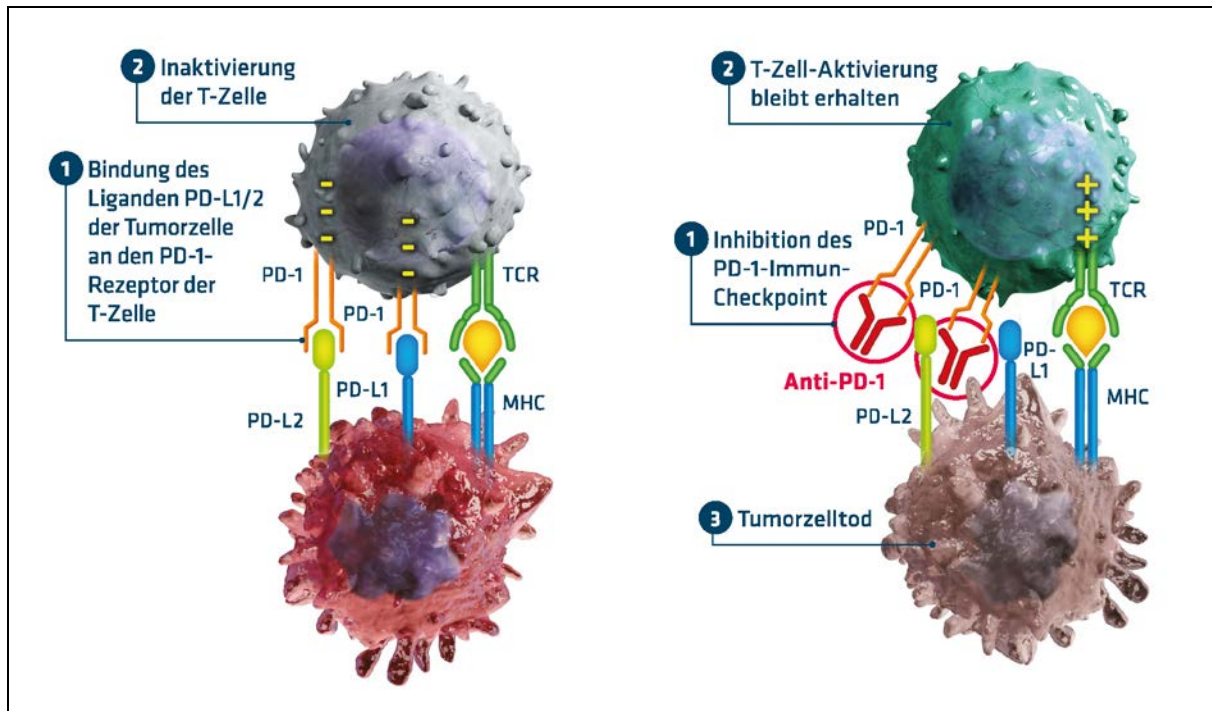


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Nivolumab (PD-1-inhibierender Antikörper)

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

Aufgrund des Wirkmechanismus unterscheiden sich immunonkologische Substanzen in Muster und Kinetik des klinischen Ansprechens von konventionellen Therapien.

Unter anderem kann es initial durch therapiebedingte Infiltration von Immunzellen in den Tumor zu einer temporären Größenzunahme kommen. Eine solche Größenzunahme des Tumors wird klassischerweise als Progress gewertet, in diesem Fall kann es sich jedoch auch um eine sogenannte Pseudoprogression handeln [16].

Der sich grundsätzlich von konventionellen Therapien unterscheidende Wirkmechanismus immunonkologischer Therapien erfordert zudem eine neue Gewichtung der bestehenden Effektivitätsmaße. Bisher lag der Fokus bei der Interpretation der Effektivität onkologischer Therapien neben der Hazard Ratio (HR) für das Gesamtüberleben auf dem medianen Überleben. Um das teilweise verzögerte Ansprechen und vor allem das verbesserte Gesamtüberleben für einen Teil der Patienten, welches sich durch immunonkologische Therapien erreichen lässt, präziser abzubilden, sollten nach Ansicht von Bristol-Myers Squibb

GmbH & Co. KGaA (BMS) für die Bewertung der Immunonkologie weitere Ergebnismaße ergänzt werden [17, 18]. Überlebensraten zu bestimmten Zeitpunkten (1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahresüberlebensraten etc.) können das verbesserte Überleben für einen Teil der Patienten darstellen und sollten daher neben dem HR für das Gesamtüberleben eine wichtige Rolle bei der Bewertung spielen. Zum anderen können, insbesondere bei verzögertem Ansprechen, Landmarkanalysen [19] – trotz der teilweise mit ihnen einhergehenden höheren Unsicherheit – wichtige Aussagen zur Effektivität von Immunonkologika treffen.

Auch das Nebenwirkungsprofil von PD-1-Inhibitoren wie Nivolumab unterscheidet sich von dem konventioneller Therapieansätze: sie zeigen spezifische immunvermittelte Nebenwirkungen, die sich durch eine erhöhte bzw. übermäßig starke Immunaktivität erklären lassen. Dabei rufen Autoimmunprozesse entzündliche Reaktionen hervor, die unter anderem das Magen-Darm-System, die Haut, die Leber, die Lunge, aber auch endokrine Drüsen oder das Nervensystem betreffen können. Klassische, mit zytotoxischen Chemotherapien assoziierte Nebenwirkungen, wie Erbrechen, Alopezie oder hämatologische Veränderungen, treten hingegen üblicherweise kaum auf.

Der Einsatz des Immunonkologikums Nivolumab wurde und wird bei verschiedenen Tumor-entitäten im Rahmen von klinischen Studien getestet und ist bereits in einer Vielzahl onkologischer Indikationen zugelassen (siehe Tabelle 2-5). Seit dem 20.11.2020 ist Nivolumab nun auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem **Plattenepithelkarzinom des Ösophagus** nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie zugelassen.

Die Zulassung basiert auf der Phase-III-Studie ATTRACTION-3, in welcher die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab gegenüber Docetaxel oder Paclitaxel untersucht wird. Bei ATTRACTION-3 handelt es sich um eine multizentrische, internationale, offene Phase III-Studie, bei der insgesamt 419 Patienten aus den Ländern Japan, Südkorea, Taiwan, USA, Deutschland, Italien, Dänemark und UK 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert wurden. Aufgrund der niedrigeren Prävalenz des Ösophaguskarzinoms mit Plattenepithelhistologie in westlichen Ländern wurde die Studie überwiegend an asiatischen Patienten (n = 401) durchgeführt und mit 4,3 % (18 / 419) nur ein geringer Teil kaukasischer Patienten eingeschlossen.

Daher erfolgt die Nutzenbewertung von Nivolumab für europäische/deutsche Patienten basierend auf einem Evidenztransfer, der gemäß des "Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development" der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA, *European Medicines Agency*) eine Extrapolation von Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Patientenpopulation auf eine Zielpopulation (hier asiatische Patienten auf europäische/deutsche Patienten) zulässt [20].

Vergleichbarkeit zwischen asiatischen und kaukasischen (europäischen/deutschen) Patienten

Bei der Prüfung der Extrapolierbarkeit von Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zwischen ethnischen Gruppen bzw. geografischen Regionen werden gemäß dem International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Topic E5 Leitfaden intrinsische und extrinsische Faktoren berücksichtigt [21]. Intrinsische Faktoren sind genetische und physiologische Merkmale, wohingegen extrinsische Faktoren umweltbezogene und kulturelle Bedingungen einer Population betreffen, wie z.B. Risikofaktoren, Ernährungsgewohnheiten oder die medizinische Versorgungssituation. Im Rahmen der Entwicklung von niedermolekularen Arzneimitteln kommen zur Ermittlung der Übertragbarkeit zwischen Populationen auch Pharmakokinetik (PK)-Studien zum Einsatz, vorrangig aufgrund von intrinsischen Faktoren. Da Protein-basierte Arzneimittel, wie die monoklonalen Antikörper, als weniger empfindlich gegenüber intrinsischen und extrinsischen Faktoren gelten, wie im Folgenden erläutert wird, werden PK-Bridging Studien als nicht unmittelbar notwendig erachtet.

Bei den intrinsischen Faktoren liegt der Fokus auf dem Einfluss der Pharmakogenetik asiatischer Patienten auf das PK-Profil von Nivolumab und auf den Unterschieden beim biologischen Verhalten des Ösophaguskarzinoms mit Plattenepithelhistologie.

Extrinsische Faktoren betreffend liegt der Fokus auf der Vergleichbarkeit der beiden Populationen, z.B. bezüglich der Risikofaktoren, der Patienten- und Erkrankungscharakteristika und der medizinischen Versorgungsrealität. Ebenfalls berücksichtigt werden relevante Studienmerkmale wie die Dosierung, die Behandlungsdauer, Wirksamkeitseindpunkte und die Sicherheitsberichterstattung.

Intrinsische Faktoren

Pharmakokinetik

Bereits in früheren Analysen zur Populations-Pharmakokinetik (PPK) nach einem Clearance-Modell konnte gezeigt werden, dass die ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Nivolumab-Clearance hat [22]. Dies bestätigte auch eine aktuelle PPK-Analyse mit Patienten aus der Studie ATTRACTION-3 und nicht-asiatischen Patienten aus anderen Nivolumab-Studien (N = 801), die im Rahmen des Zulassungsverfahrens durchgeführt wurde [23]. Zusätzlich zeigte sich bei Patienten verschiedener Ethnien (japanisch, asiatisch (nicht-japanisch) und nicht-asiatisch) in der Studie ATTRACTION-3, dass nach Gabe von Nivolumab 240 mg alle 2 Wochen (q2w) eine vergleichbare Exposition erreicht wird, und somit eine entsprechende Dosisanpassung nicht notwendig ist [23].

Insgesamt konnten keine klinisch bedeutsamen ethnischen Unterschiede bei der Anwendung von Nivolumab beobachtet werden. Basierend auf den Kriterien des ICH Topic E5 Leitfadens tragen insbesondere folgende pharmakokinetische Eigenschaften von Nivolumab zur Vergleichbarkeit in diesem Aspekt zwischen ethnischen Gruppen bei:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Nivolumab zeigt eine große therapeutische Breite in unterschiedlichen onkologischen Indikationen.
- Die intravenöse Applikationsform resultiert in einer hohen Bioverfügbarkeit (100 %) und ist unabhängig von Einflüssen, die bei der enteralen Resorption eine Rolle spielen, wie z.B. dem Food-Effekt.
- Die systemische Clearance und die Eliminationshalbwertszeit zeigen lineare PK Eigenschaften.
- Monoklonale Antikörper werden, im Gegensatz zu niedermolekularen Arzneimitteln, über unspezifische proteolytische Enzyme und unabhängig von Cytochrom P450 (CYP) Enzymen metabolisiert. Somit entfallen Einflüsse von Induktoren und Inhibitoren oder genetischen Polymorphismen auf die Pharmakokinetik von Nivolumab.
- In der randomisiert kontrollierten Studie (RCT, *Randomized Controlled Trial*) ATTRACTION-3 zeigte Nivolumab eine vergleichbare Exposition bei verschiedenen Körpergewichten.

Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften von Nivolumab kann von einem vergleichbaren Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Nivolumab in den verschiedenen ethnischen Gruppen ausgegangen werden.

Molekulare Eigenschaften des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus

Basierend auf einer Genomanalyse unterteilte die Cancer Genome Atlas Klassifikation (TCGA) das Plattenepithelkarzinom in drei molekulare Subtypen. Es konnte dabei gezeigt werden, dass Patienten aus unterschiedlichen geographischen Regionen (Brasilien, Vietnam, Osteuropa und Nordamerika) in zwei der drei Subtypen repräsentiert waren (ESCC1 und ESCC2, *Esophageal Squamous Cell Carcinoma* Subtyp 1 und 2). Die limitierte Anzahl der Patientendaten lässt derzeit zwar noch keine verlässliche Schlussfolgerung zu, allerdings sind diese Erkenntnisse Hinweise darauf, dass sich Plattenepithelkarzinome in verschiedenen Ethnien in ihrem biologischen Verhalten ähneln [24]. Die aktuelle Literatur berichtet über mehr Ähnlichkeiten als Unterschiede bei molekularen Merkmalen zwischen asiatischen und kaukasischen Patienten, die sich in einem ähnlichen Ansprechverhalten ausdrücken dürften [25].

Extrinsische Faktoren

Die Hauptrisikofaktoren des Ösophaguskarzinoms mit Plattenepithelhistologie sind für alle ethnischen Gruppen der Tabak- und Alkoholkonsum. Auch spielt der sozioökonomische Status, verbunden mit einer Häufung von verschiedenen Risikofaktoren, eine gleichwertige Rolle in Asien und Europa [26, 27]. Daneben bestehen einige regionspezifische Risikofaktoren, wie z.B. der Konsum von Kautabak bzw. Betel-Quid (eine Mischung aus verschiedenen Zutaten wie Betelpfeffer, -nüssen und Tabak) in Ost- und Südost-Asien, sowie der Genuss von heißen Getränken, z.B. in Asien oder Südamerika [28]. Auch wird vermutet, dass die Exposition

gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH, *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*) ein regionsabhängiger Risikofaktor sein könnte [29]. Die Unterschiede in der Inzidenz der Erkrankung in den Populationen lassen sich durch die Exposition gegenüber diesen bekannten und vermuteten Risikofaktoren erklären.

Um einen möglichen Effekt der Region auf das Gesamtüberleben zu ermitteln, wurden folgende Analysen und Evidenzen berücksichtigt:

Eine Beobachtungsstudie mit Patienten mit ESCC anhand der Daten der chinesischen Shanghai Cancer Registries und der US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Datenbank zeigte, dass die Erkrankung in der chinesischen Population in jüngeren Jahren und in früheren Krankheitsstadien diagnostiziert wurde. Die kaukasische Population hatte wiederum einen signifikant höheren Frauenanteil als die chinesische Population. Das mediane Überleben über alle Stadien hinweg war zwischen beiden Populationen mit 15,3 Monaten in der chinesischen Population vs. 14,2 Monaten bei den Kaukasiern vergleichbar. Ein vergleichbares Überleben wurde in analogen Altersgruppen oder Tumorstadien beobachtet, statistisch signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden. Multivariate Analysen zeigten, dass Alter und Krankheitsstadium unabhängige prognostische Faktoren in beiden Populationen waren [30].

Ein retrospektiver Vergleich von Behandlungsmustern anhand von Real-World-Daten von westlichen und asiatischen Patienten, die mit einer systemischen Zweitlinientherapie oder Best-Supportive Care (BSC) behandelt wurden, zeigte, dass die Mehrheit der Baselinecharakteristika, einschließlich des Baseline-ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)-Performance Status (PS) und der Häufigkeit der Risikofaktoren Rauchen und Alkoholkonsum, zwischen den Gruppen vergleichbar war. Die Alters-/Geschlechtsverteilung entsprach der Verteilung der Population in der Studie ATTRACTION-3. Ein größerer Anteil der westlichen Patienten wurde jedoch bereits mit einer metastasierten Erkrankung diagnostiziert oder systemisch behandelt [31]. Dies hat möglicherweise einen Einfluss auf die Behandlungsoptionen und das Gesamtüberleben. Die 5-Jahres-Überlebensrate beim Ösophaguskarzinom beträgt in der Europäischen Union (EU) 12,4 % und in Japan 36,0 % [32, 33]. Die Einführung von Screening-Programmen in Japan und Korea zum frühen Erkennen von Magenkarzinomen könnte den im Vergleich zu westlichen Ländern größeren Anteil von Patienten, die im frühen Stadium diagnostiziert werden, erklären [23].

Die Behandlung des fortgeschrittenen/metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ist international vergleichbar. In der palliativen Therapiesituation werden Chemo-, Radiotherapien oder BSC angewendet. Leitlinienübergreifend werden in der Erstlinie eine platinbasierte Kombinationstherapie, z.B. kombiniert mit einem Fluoropyrimidin, empfohlen [34-36]. Innerhalb Europas gibt es keine zugelassenen Therapien explizit für Patienten mit Krankheitsprogression nach der Erstlinientherapie. Therapieentscheidungen können nicht auf Basis kontrollierter Studien und klarer Leitlinien-Empfehlungen getroffen werden [35]. Retrospektive Analysen von Real-World-Daten zeigen, dass BSC und Taxan-Monotherapien die am häufigsten eingesetzten Zweitlinientherapien in allen Regionen sind [31]. Daten zum Gesamtüberleben unter Standardtherapien (SOC, *Standard Of Care*) im palliativen Setting sind limitiert und, soweit berichtet, innerhalb der Regionen jedoch vergleichbar (Tabelle 2-3).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Outcomes unter Standardtherapien des fortgeschrittenen ESCC

Therapie- linie	Referenz	N	Regime	ORR (%)	mPFS (Monate)	mOS (Monate)
1L	Kato 2014 [37]	42 (Japanisch)	5-FU + neda- platin	40	2,5	8,8
	Iizuka 1992 [38]	39 (Japanisch)	5-FU + cis	36	Patienten mit Ansprechen: 3,5	Patienten mit Ansprechen: 9,5 Patienten ohne Ansprechen: 5,6
	Bleiberg 1997 [39]	44 (Europäisch)	5-FU + cis	35	6,2	7,6
	Lorenzen 2009 [40]	30 (Deutsch)	5-FU + cis	13	3,6	5,5
	Moehler 2020 [41]	73 (Deutsch)	5-FU + cis	43	5,8	10,2
2L	Muro 2004 [42]	SCC 46, andere: 3 (Japanisch)	Doce- taxel	20	2,3 ^a	8,1 ^a
	Kato 2011 [43]	52 (Japanisch)	Pacli- taxel	44	3,9	10,4

^a 1L Patienten enthalten (n = 14)

1L: Erste Therapielinie; 2L: Zweite Therapielinie; 5-FU: 5-Fluorouracil; cis: Cisplatin; ESCC: Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie; mOS: medianes Gesamtüberleben (OS); mPFS: medianes progressionsfreies Überleben (PFS); ORR: Gesamtansprechrte; SCC: Plattenepithelkarzinom; w/o: ohne

Zwei von BMS durchgeführte retrospektive Studien analysierten unter Verwendung von Real-World-Daten der US-Datenbanken SEER und Flatiron EHR das Gesamtüberleben von Patienten mit ESCC in der zweiten Therapielinie [23]. Im Vergleich zu Daten aus Beobachtungsstudien mit japanischen Patienten unter Taxan-Monotherapien in der Zweitlinie zeigte sich ein vergleichbares medianes Überleben: 5,7 – 6,7 Monate bei Patienten der US-Datenbanken vs. 5,5 - 7,3 Monate bei den japanischen Patienten [44-48].

In der Studie ATTRACTION-3 wurden hauptsächlich asiatische Patienten eingeschlossen. Die Dosierung und die Behandlungsdauer von Nivolumab entsprachen dabei der Dosierung in Nivolumab-Studien bei anderen Indikationen und der derzeitig zugelassenen Dosierung für alle Nivolumab-Monotherapie Indikationen. Die demographischen Parameter und Baselinecharakteristika der kaukasischen Subgruppe (18/419 der randomisierten Patienten) waren vergleichbar mit denen der Intention-to-treat (ITT) Population [23]. Innerhalb dieser Subgruppe war das HR für das Gesamtüberleben vergleichbar mit der HR der ITT-Population (0,53 95 %-KI [0,17; 1,65] und 0,77 95 %-KI [0,62; 0,96]). Das Sicherheitsprofil in der kaukasischen Gruppe unterschied sich nicht vom Sicherheitsprofil aller mit Nivolumab behandelten Patienten. Die Subgruppenanalysen nach Ethnizität zeigten in keinem Endpunkt Hinweise auf Interaktionen, so dass die Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Darüber hinaus belegen vorläufige Daten einer Studie zur adjuvanten

Behandlung bei ESCC eine vergleichbare Wirksamkeit von Nivolumab in westlichen und asiatischen Patienten [23].

Fazit für den Evidenztransfer

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms mit Plattenepithelhistologie durch die unterschiedliche Präsenz an Risikofaktoren regional variiert. Auch die Stadienverteilung bei Erstdiagnose variiert, nicht zuletzt aufgrund unterschiedlicher regionaler Screeningvorgaben. Die Therapieoptionen sind im palliativen Setting regional vergleichbar, und es bestehen keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben. Aufgrund der Eigenschaften von Nivolumab kann von einem vergleichbaren Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil in den verschiedenen ethnischen Gruppen ausgegangen werden. Die pharmakokinetischen Daten zeigen keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen den ethnischen Gruppen. Auch wird aufgrund der biologischen Eigenschaften des Tumors ein vergleichbares Ansprechen zwischen asiatischen und kaukasischen Patienten erwartet. Damit ist eine adäquate Vergleichbarkeit als Voraussetzung für einen Evidenztransfer gemäß des "Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development" der EMA erfüllt.

Aus Sicht des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP) der EMA ist die Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik von Nivolumab sowie der Behandlungsmuster des ESCC zwischen asiatischen und nicht-asiatischen Patienten gegeben. Auch wenn die molekularen Merkmale des ESCC derzeit noch nicht vollständig verstanden sind, gibt es Hinweise darauf, dass die biologische Erkrankung des ESCC in den ethnischen Gruppen ähnlich ist [23].

Um die Extrapolierbarkeit der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab zwischen den Populationen einschätzen zu können, bezog das CHMP die Scientific Advisory Group Oncology (SAG-O), ein Expertengremium aus dem Fachbereich der Onkologie, in die Diskussion ein. Insbesondere wurden hierbei Fragestellungen der Übereinstimmung zwischen den untersuchten Populationen in der Ätiologie der Erkrankung, der Tumorbiologie, der Inzidenz, dem Therapieansprechen und der Prognose, die eine Extrapolation des beobachteten Vorteils beim Gesamtüberlebens in der ATTRACTION-3 Studie auf die europäische Population rechtfertigen, erörtert [23].

Im Ergebnis kam das Expertengremium zum Schluss, dass es keine Gründe dafür gibt, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die europäische Bevölkerung infrage zu stellen. Lediglich das Ausmaß des gezeigten Nutzens von Nivolumab gegenüber der Chemotherapie kann bislang nicht exakt bestimmt werden [23].

Basierend auf der Stellungnahme des SAG-O und allen eingereichten Daten und Analysen von BMS, einschließlich der vorläufigen Ergebnisse einer Studie zur adjuvanten Behandlung mit Nivolumab bei ESCC, die eine vergleichbare Wirksamkeit bei asiatischen und westlichen Patienten zeigen, kommt das CHMP in seinem Bewertungsbericht vom 15. Oktober 2020 zum Schluss, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der asiatischen Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus auf europäische Patienten gegeben ist [23].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Mit der zulassungsbegründenden Einschätzung des CHMP zur Übertragbarkeit der Daten der asiatischen Population auf die europäische Population ist aus Sicht von BMS die ITT-Population der Studie ATTRACTION-3 in Bezug auf diesen Aspekt für die Nutzenbewertung geeignet.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiet, Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	Nein	20.11.2020	L
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation OPDIVO® mit Stand vom 11.2020 [1].

2.2.1 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 2-5: 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 ^a : 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 ^b zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. ^c	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.	04. April 2016
OPDIVO ist in Kombination ^d 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) ^e gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). ^f	11. Mai 2016

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie ^b 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 platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). ^f	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). ^f	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). ^f	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
<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> <p>ASCT: autologe Stammzelltransplantation; cHL: klassisches Hodgkin-Lymphom; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PFS: Progressionsfreies Überleben; SCCHN: Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs; OS: Gesamtüberleben;</p>	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation OPDIVO® mit Stand vom 11.2020 [1]. Die Angaben zur Zulassungshistorie wurden der Homepage der EMA entnommen [49].

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.ema.europa.eu). Zur Extrapolierbarkeit der Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Populationssubgruppen wurde dem „Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development“ der EMA und dem ICH Topic E5 Leitfaden Folge geleistet. Ferner wurden bewertende Informationen aus dem „CHMP extension of indication variation assessment report for Opdivo vom 15. Oktober 2020“ berücksichtigt. Ergänzende Informationen wurden verschiedenen Publikationen aus wissenschaftlichen Zeitschriften entnommen. Die Artikel wurden mit Hilfe einer orientierenden Literaturrecherche in MEDLINE 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 Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 11.2020. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 03.12.2020]. 2020.

2. Buchbinder, E. I., Desai, A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. Am J Clin Oncol 2016; 39(1): 98-106.

3. Finn, O. J. Cancer immunology. *N Engl J Med* 2008; 358(25): 2704-15.
4. Gajewski, T. F., Schreiber, H., Fu, Y. X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol* 2013; 14(10): 1014-22.
5. Dunn, G. P., Old, L. J., Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004; 21(2): 137-48.
6. Guevara-Patino, J. A., Turk, M. J., Wolchok, J. D., Houghton, A. N. Immunity to cancer through immune recognition of altered self: studies with melanoma. *Adv Cancer Res* 2003; 90: 157-77.
7. Frumento, G., Piazza, T., Di Carlo, E., Ferrini, S. Targeting tumor-related immunosuppression for cancer immunotherapy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2006; 6(3): 233-7.
8. Pardoll, D., Drake, C. Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. *J Exp Med* 2012; 209(2): 201-9.
9. George, S., Pili, R., Carducci, M. A., Kim, J. J. Role of immunotherapy for renal cell cancer in 2011. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9(9): 1011-8.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht kleinzellig (NSCLC) [online]. Stand: 10.2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 27.10.2020]. 2019.
11. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). S3-Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3, Juli 2020, AWMF Registernummer: 032/024OL [online]. Stand: 07.2020. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/L_Melanom_Langversion_3.3.pdf [Zugriff: 27.10.2020]. 2018.
12. Dummer, R., Hauschild, A., Lindenblatt, N., Pentheroudakis, G., Keilholz, U. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v126-32.

13. Ljungberg, B., Albiges, L., Bensalah, K., Bex, A., Giles, R. H. et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2019 [online]. Stand: 03.2019. URL: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#> [Zugriff: 27.10.2020]. 2019.
14. Korman, A. J., Peggs, K. S., Allison, J. P. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Adv Immunol* 2006; 90: 297-339.
15. Topalian, S. L., Hodi, F. S., Brahmer, J. R., Gettinger, S. N., Smith, D. C. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(26): 2443-54.
16. Ribas, A., Chmielowski, B., Glaspy, J. A. Do we need a different set of response assessment criteria for tumor immunotherapy? *Clin Cancer Res* 2009; 15(23): 7116-8.
17. Chen, T. T. Statistical issues and challenges in immuno-oncology. *J Immunother Cancer* 2013; 1: 18.
18. Johnson, P., Greiner, W., Al-Dakkak, I., Wagner, S. Which Metrics Are Appropriate to Describe the Value of New Cancer Therapies? *Biomed Res Int* 2015; 2015: 865101.
19. van Houwelingen, H. C., Putter, H. Dynamic predicting by landmarking as an alternative for multi-state modeling: an application to acute lymphoid leukemia data. *Lifetime Data Anal* 2008; 14(4): 447-63.
20. European Medicines Agency (EMA). Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development [online]. Stand: 19.03.2013. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/extrapolation-efficacy-safety-medicine-development> [Zugriff: 04.05.2020]. 2013.
21. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 5 (R1). Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. [online]. Stand: 09.1998. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-5-r1-ethnic-factors-acceptability-foreign-clinical-data-step-5_en.pdf [Zugriff: 04.05.2020]. 1998.
22. Bajaj, G., Wang, X., Agrawal, S., Gupta, M., Roy, A. et al. Model-Based Population Pharmacokinetic Analysis of Nivolumab in Patients With Solid Tumors. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology* 2017; 6(1): 58-66.

23. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report. OPDIVO. 15 October 2020. EMA/CHMP/507228/2020. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0080. 2020.

24. Salem, M. E., Puccini, A., Xiu, J., Raghavan, D., Lenz, H. J. et al. Comparative Molecular Analyses of Esophageal Squamous Cell Carcinoma, Esophageal Adenocarcinoma, and Gastric Adenocarcinoma. *The oncologist* 2018; 23(11): 1319-1327.

25. Chen, S., Zhou, K., Yang, L., Ding, G., Li, H. Racial Differences in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Incidence and Molecular Features. *BioMed research international* 2017; 2017: 1204082-1204082.

26. Dar, N. A., Shah, I. A., Bhat, G. A., Makhdoomi, M. A., Iqbal, B. et al. Socioeconomic status and esophageal squamous cell carcinoma risk in Kashmir, India. *Cancer science* 2013; 104(9): 1231-6.

27. Lagergren, J., Andersson, G., Talback, M., Drefahl, S., Bihagen, E. et al. Marital status, education, and income in relation to the risk of esophageal and gastric cancer by histological type and site. *Cancer* 2016; 122(2): 207-12.

28. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Betel-quid and areca-nut chewing and some areca-nut derived nitrosamines. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 2004; 85: 1-334.

29. Arnold, M., Soerjomataram, I., Ferlay, J., Forman, D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut* 2015; 64(3): 381-7.

30. Zhang, J., Jiang, Y., Wu, C., Cai, S., Wang, R. et al. Comparison of clinicopathologic features and survival between eastern and western population with esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of thoracic disease* 2015; 7(10): 1780-6.

31. Jaffe, D. H., DeCongelio, M., DuBell, A., Stetson, J., Gricar, J. Treatment Patterns and Healthcare Resource Utilization (HCRU) in Second-Line (2L) Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Asian versus Western Countries. Presented at International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research European Conference. 2019.

32. Allemani, C., Matsuda, T., Di Carlo, V., Harewood, R., Matz, M. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet (London, England)* 2018; 391(10125): 1023-1075.

33. Anderson, L. A., Tavilla, A., Brenner, H., Luttmann, S., Navarro, C. et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999-2007: Results from EURO CARE-5. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2015; 51(15): 2144-2157.
34. Kitagawa, Y., Uno, T., Oyama, T., Kato, K., Kato, H. et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1. *Esophagus : official journal of the Japan Esophageal Society* 2019; 16(1): 1-24.
35. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus Langversion 2.0 [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/> [Zugriff: 16.09.2020]. 2018.
36. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 4.2020 [online]. Stand: 08.2020. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site [Zugriff: 16.09.2020]. 2020.
37. Kato, K., Muro, K., Ando, N., Nishimaki, T., Ohtsu, A. et al. A phase II study of nedaplatin and 5-fluorouracil in metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Trial (JCOG 9905-DI). *Esophagus : official journal of the Japan Esophageal Society* 2014; 11(3): 183-188.
38. Iizuka, T., Kakegawa, T., Ide, H., Ando, N., Watanabe, H. et al. Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Japanese journal of clinical oncology* 1992; 22(3): 172-6.
39. Bleiberg, H., Conroy, T., Paillot, B., Lacave, A. J., Blijham, G. et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *European Journal of Cancer* 1997; 33(8): 1216-1220.
40. Lorenzen, S., Schuster, T., Porschen, R., Al-Batran, S. E., Hofheinz, R. et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2009; 20(10): 1667-73.
41. Moehler, M., Maderer, A., Thuss-Patience, P. C., Brenner, B., Meiler, J. et al. Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for

patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). *Ann Oncol* 2020; 31(2): 228-235.

42. Muro, K., Hamaguchi, T., Ohtsu, A., Boku, N., Chin, K. et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(6): 955-9.

43. Kato, K., Tahara, M., Hironaka, S., Muro, K., Takiuchi, H. et al. A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2011; 67(6): 1265-72.

44. Mizota, A., Shitara, K., Kondo, C., Nomura, M., Yokota, T. et al. A retrospective comparison of docetaxel and paclitaxel for patients with advanced or recurrent esophageal cancer who previously received platinum-based chemotherapy. *Oncology* 2011; 81(3-4): 237-42.

45. Nakatsumi, H., Komatsu, Y., Sawada, K., Muranaka, T., Kawamoto, Y. et al. P-168: Retrospective comparison of efficacy and safety of docetaxel and weekly-paclitaxel as 2nd-line chemotherapy for patients with unresectable or recurrent esophageal cancer. *Annals of Oncology* 2016; 27(Suppl 2): ii50-ii50.

46. Sakamoto, T., Takegawa, N., Kushida, S., Tsumura, H., Mimura, T. et al. A Retrospective Study of Weekly Paclitaxel as Second-Line Treatment for Advanced or Recurrent Esophageal Cancer. *Annals of Oncology* 2014; 25: v93.

47. Shirakawa, T., Kato, K., Nagashima, K., Nishikawa, A., Sawada, R. et al. A retrospective study of docetaxel or paclitaxel in patients with advanced or recurrent esophageal squamous cell carcinoma who previously received fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2014; 74(6): 1207-15.

48. Tsushima, T., Motoo, N., Iwasa, S. Re-introduction of taxane for subjects with esophageal squamous cell carcinoma refractory to 5-FU, CDDP, and a taxane. *Annals of Oncology* 2015; 26(Suppl 7): vii115.

49. European Medicines Agency (EMA). OPDIVO: Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. EMA/432386/2020 [online]. Stand: 24.08.2020. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [Zugriff: 27.10.2020]. 2020.